



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION

Chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable

Validé par le Collège le 17 juin 2021

Descriptif de la publication

Titre	Chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable
Méthode de travail	Évaluation d'une technologie de santé
Objectif(s)	– Évaluer l'efficacité et la sécurité de l'acte de CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable afin de définir quelles indications sont validées/non validées – Définir les conditions de réalisation de l'acte de CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable, et de l'hospitalisation qui suit ; ainsi que la préparation préopératoire nécessaire et les modalités de suivi post-hospitalisation
Cibles concernées	Chirurgien viscéral et digestif, gynécologue-obstétricien, anesthésiste-réanimateur, oncologue, anatomo-cytopathologiste, radiologue, psychologue/psychiatre, pharmacien, infirmier de coordination/IDE et patients
Demandeur	Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive (CNPCVD)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Wafa ELACHI, cheffe de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Denis Jean DAVID) Secrétariat : Lina BISCOSI, assistante SEAP
Recherche documentaire	Réalisée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs	Wafa ELACHI, cheffe de projet SEAP, sous la responsabilité de Denis Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 17 juin 2021
Actualisation	
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information

5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juin 2021 – ISBN : 978-2-11-162651-5

Sommaire

TEXTE COURT	7
Introduction	17
1. Contexte	18
1.1. Source d'information	18
1.2. Description de la chimiohyperthermie intrapéritonéale associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable	18
1.2.1. Description de la technique de CHIP	18
1.2.2. Les cancers pouvant potentiellement être traités par une CHIP	19
1.2.3. Éléments sur la place potentielle de la CHIP dans le traitement de ces cancers et autres options thérapeutiques	20
1.2.4. Prise en charge financière actuelle par le système de santé	21
1.2.5. Estimation de la pratique actuelle de la CHIP en France	21
1.2.6. Les centres spécialisés dans la prise en charge du cancer	22
1.2.7. Molécules de chimiothérapie utilisées dans la CHIP et usage hors AMM	22
1.3. Indications incluses dans l'évaluation	22
1.3.1. Carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer de l'ovaire	22
1.3.2. Carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer colorectal	27
1.3.3. Carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer gastrique	29
1.3.4. Cancers rares	30
1.4. État des lieux des principales évaluations technologiques et recommandations nationales, relatives à la CHIP	30
1.4.1. En France	31
1.4.2. En Europe et à l'international	34
1.5. Essais cliniques relatifs à la CHIP en cours	39
1.5.1. Programmes de recherche financés par la collectivité en France	39
1.5.2. Principales études de phase 3 au niveau mondial	42
2. Méthode d'évaluation	44
2.1. Questions d'évaluation	44
2.2. Stratégie de recherche documentaire/bibliographique et sélection des publications identifiées	44
2.2.1. Recherche systématique	44
2.2.2. Sélection des publications identifiées	45
2.2.3. Documents retenus à l'issue de la sélection	49
2.3. Recueil de la position des experts (groupe de travail)	52
2.3.1. Constitution du groupe de travail multidisciplinaire	52
2.3.2. Déclarations publiques d'intérêts (DPI)	53

2.3.3.	Composition du groupe de travail	53
2.3.4.	Contenu et modalité de recueil de la position argumentée des experts du groupe de travail	54
2.4.	Recueil du point de vue des organismes professionnels, associations de patients et institutions publiques de santé	54
2.4.1.	Liste des structures sollicitées	54
2.4.2.	Modalités de consultation	55
3.	Résultats de l'évaluation – données issues de l'analyse critique de la littérature	57
3.1.	Résultats de l'évaluation concernant le traitement curatif des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer de l'ovaire	57
3.1.1.	Description et analyse de la qualité méthodologique des publications sélectionnées	57
3.1.2.	Population cible : description des patientes dans les études cliniques analysées (étendue de la maladie, nature des lésions décrites)	60
3.1.3.	Efficacité clinique et oncologique	63
3.1.4.	Sécurité	65
3.2.	Résultats de l'évaluation concernant le traitement curatif des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer colorectal	67
3.2.1.	Description et analyse de la qualité méthodologique, des publications sélectionnées	67
3.2.2.	Population cible : description des patients dans les études cliniques analysées (étendue de la maladie, nature des lésions décrites)	69
3.2.3.	Efficacité clinique et oncologique	72
3.2.4.	Sécurité	74
3.3.	Résultats de l'évaluation concernant le traitement préventif des cancers colorectaux présentant un risque de développer une carcinome péritonéale	77
3.3.1.	Description et analyse de la qualité méthodologique, des publications sélectionnées	77
3.3.2.	Population cible : description des patients dans les études cliniques analysées (étendue de la maladie, nature des lésions décrites)	81
3.3.3.	Efficacité clinique et oncologique	84
3.3.4.	Sécurité	88
3.4.	Résultats de l'évaluation concernant le traitement curatif des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer gastrique	90
3.4.1.	Description et analyse de la qualité méthodologique, de la publication sélectionnée	90
3.4.2.	Population cible : description des patients dans l'étude clinique analysée (étendue de la maladie, nature des lésions décrites)	91
3.4.3.	Efficacité clinique et oncologique	93
3.4.4.	Sécurité	94
3.5.	Résultats de l'évaluation concernant le traitement curatif des cancers rares	95
3.5.1.	Description et analyse de la qualité méthodologique, de la publication sélectionnée	95

3.5.2.	Mésothéliome péritonéal	95
3.5.3.	Pseudomyxome péritonéal	97
3.6.	Conditions optimales de réalisation de la CHIP	100
3.6.1.	Recommandations professionnelles, sites institutionnels et association de patients donnant des éléments sur les conditions de réalisation de la CHIP	101
3.6.2.	Préparation du patient (nutritive, physique et psychologique)	102
3.6.3.	Conditions de réalisation de l'intervention de CHIP : modalités techniques	102
3.6.4.	Description de l'hospitalisation (USI, réa, services de chirurgie)	103
3.6.5.	Parcours du patient, post-hospitalisation	104
3.6.6.	Formation et expérience requise des centres et opérateurs	104
3.6.7.	Mise en place/suivi des patients (registres)	105
4.	Résultats de l'évaluation –position des experts du groupe de travail	106
4.1.	Question d'évaluation n° 1 : indications de la CHIP	106
4.1.1.	Carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer de l'ovaire (traitement curatif) : efficacité, sécurité, balance bénéfices/risques	106
4.1.2.	Carcinomes péritonéaux issus d'un cancer colorectal (traitement curatif) : efficacité, sécurité, balance bénéfices/risques	107
4.1.3.	Carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer colorectal (traitement préventif) : efficacité, sécurité, balance bénéfices/risques	107
4.1.4.	Carcinomes péritonéaux issus d'un cancer gastrique (traitement curatif) : efficacité, sécurité, balance bénéfices/risques	108
4.1.5.	Carcinomes péritonéaux primitifs/cancers rares : pseudomyxome et mésothéliome péritonéaux (traitement curatif) : efficacité, sécurité et balance bénéfices/risques	108
4.2.	Question n°2 : conditions de réalisation de la CHIP	109
4.2.1.	Prise en charge préopératoire	109
4.2.2.	Prise en charge opératoire	109
4.2.3.	Prise en charge post-opératoire	111
5.	Résultats de l'évaluation - point de vue des organismes professionnels, des associations de patient(e)s et des institutions publiques en santé	113
5.1.	Organismes professionnels	113
5.1.1.	Caractère complet et argumenté du rapport	113
5.1.2.	Analyse des données de la littérature	113
5.1.3.	Conclusion proposée	114
5.1.4.	Volet organisationnel	114
5.2.	Association de patients	116
5.3.	Réseau RENAPE	117
5.4.	Institutions publiques de santé	118
5.4.1.	Point de vue de la DGOS	118
5.4.2.	Point de vue de l'INCa	118

5.4.3. Point de vue de la CNAM	119
5.4.4. Point de vue de l'ATIH	119
5.4.5. Point de vue de l'INRS	120
Conclusion et perspectives	121
Table des annexes	125
Références bibliographiques	226

TEXTE COURT

La demande d'évaluation de la chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable, a été faite par le Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive (CNPCVD). La HAS a accepté cette demande qui a été inscrite à son programme de travail.

La CHIP consiste, après une chirurgie de cytoréduction préalable (indications à visée curative, des carcinomes péritonéales) ou non (indications à visée préventive, de ces carcinomes), à baigner les viscères de la cavité péritonéale dans une solution chauffée de chimiothérapie.

La CHIP est une technique développée initialement pour le traitement d'un cancer rare du péritoine : le pseudomyxome péritonéal. Elle a ensuite été proposée en tant que traitement à visée préventive ou curative (d'un premier cancer ou d'une récurrence) dans d'autres indications :

- cancers rares d'origine péritonéale : pseudomyxome péritonéal (ou maladie gélatineuse du péritoine) et mésothéliome péritonéal ;
- carcinomes péritonéaux d'origine colorectale, ovarienne ou gastrique.

La CHIP avait déjà été évaluée par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) en 2003. L'Anaes avait conclu à une validation de la CHIP dans trois indications (traitement à visée curative des carcinomes d'origine colorectale, traitement curatif de deux cancers rares : pseudomyxome et mésothéliome) et estimait que les autres indications évaluées relevaient encore de la recherche clinique (traitement à visée curative des carcinomes d'origine gastrique et ovarienne, traitement préventif quel que soit le cancer primitif : colorectal, gastrique, ovarien et autres cancers rares).

Les deux objectifs du présent rapport étaient :

- question 1 : évaluer l'efficacité et la sécurité de l'acte de CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable afin de définir quelles indications sont validées/non validées ;
- question 2 : définir les conditions de réalisation de l'acte de CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable, et de l'hospitalisation qui suit ; ainsi que la préparation préopératoire nécessaire et les modalités de suivi post-hospitalisation.

La méthode de travail utilisée pour réaliser cette évaluation a consisté en :

- une analyse critique de la littérature identifiée après une recherche systématique, et sélectionnée sur les critères explicites, définis préalablement lors du cadrage ;
- la consultation d'un groupe d'experts *intuitu personae* de plusieurs professionnels de santé (six chirurgiens viscéraux et digestifs, deux gynécologues-obstétriciens, deux anesthésistes-réanimateurs, un anatomo-cytopathologiste, un radiologue, une psychiatre, une pharmacienne, trois infirmiers) et de patients (trois), réunis en visioconférence afin de recueillir leurs positions individuelles argumentées et fondées sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs pratiques, au regard des données de la littérature ;

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information

5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juin 2021 – ISBN : 978-2-11-162651-5

- la consultation des organismes professionnels¹, des associations de patients² et des institutions publiques de santé³ concernés par le sujet, interrogés comme parties prenantes afin de recueillir leurs points de vue à titre collectif sur une version provisoire du rapport contenant les éléments recueillis précédemment et les conclusions pouvant en être tirées ;
- l'examen du rapport par la CNEDiMTS puis sa validation par le Collège de la HAS.

Qualité des données issues de la littérature

L'analyse de la littérature a permis d'identifier des données d'efficacité de bonne qualité méthodologique⁴ dans les indications suivantes :

- le traitement à visée curative des carcinomes péritonéaux (CP) secondaires à un cancer de l'ovaire, avec un essai contrôlé randomisé (ECR) pour un premier cancer⁵ ;
- le traitement à visée curative des CP secondaires à un cancer colorectal (premier cancer et récurrence), avec un ECR⁶ ;
- le traitement à visée préventive des CP secondaires à un cancer colorectal, avec deux ECR⁷.

Les données identifiées dans les autres indications évaluées sont de faible qualité méthodologique, pour :

- le traitement à visée curative des CP secondaires à un cancer gastrique (premier cancer et récurrence), avec un ECR comportant de nombreux biais méthodologiques, réalisé sur un faible effectif et chez une population asiatique ;
- le traitement à visée curative des CP secondaires à un cancer ovarien en récurrence, un seul ECR avec un risque de biais méthodologique élevé, sans précision en matière de durée de suivi des patientes et sans résultat rapporté en matière de sécurité ;
- le traitement à visée curative des pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux, avec des données issues de registres et revues systématiques sans méta-analyse (composées en majorité d'études rétrospectives non comparatives).

En ce qui concerne les carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer de l'ovaire, aucune donnée n'a été identifiée pour évaluer l'intérêt de la CHIP en première ligne (à l'issue d'une chirurgie première) ou en consolidation (à l'issue d'une chimiothérapie et chirurgie de cytoréduction).

¹ Les organismes professionnels ayant répondu (par courrier ou questionnaire) sont le conseil national professionnel (CNP) de Chirurgie viscérale et digestive, le CNP d'Anesthésie-réanimation, le CNP d'Anatomie et cytologie pathologiques, le CNP de la Radiologie française et d'imagerie médicale, le CNP d'oncologie médicale, le CNP des infirmiers de bloc opératoire, la Société française de Psycho-Oncologie, la Société française de chirurgie oncologique, la Société Française de pharmacie oncologique et le Réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine (RENAPE)

² L'association de patients ayant répondu est l'Association contre les maladies rares du péritoine (AMARAPE).

³ Les institutions ayant répondu sont l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH), la Caisse nationale de l'Assurance maladie (CNAM), la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), l'Institut national du cancer (INCa), et l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS).

⁴ Les études présentaient tout de même des limites de mesure et de suivi du fait de l'impossibilité de réaliser (selon les auteurs et le GT) une CHIP en double insu (car elle implique un suivi particulier et engendre des complications particulières).

⁵ Koole SN, Kieffer JM, K. Sikorska, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HW, Hermans RH, et al. Health-related quality of life after interval cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with stage III ovarian cancer. Eur J Surg Oncol 2021;47(1):101-7. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2019.05.006> ; van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HW, Hermans RH, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. N Engl J Med 2018;378(3):230-40. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1708618>

⁶ Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021;22:256-66. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30599-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30599-4)

⁷ Klaver CE, Wisselink DD, Punt CJ, Snaebjornsson P, Crezee J, Aalbers AG, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4(10):761-70. [http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30239-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30239-0) ; Goéré D, Glehen O, Quenet F, Guilloit JM, Bereder JM, Lorimier G, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2020;21(9):1147-54. [http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30322-3](http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30322-3)

Il est à souligner qu'**aucune donnée comparative sur la qualité de vie** n'a été identifiée, quelle que soit l'indication étudiée, sauf dans le cancer de l'ovaire où l'ECR désigné ci-dessus n'a pas mis en évidence de différence significative entre la prise en charge avec et sans CHIP.

Pour ce qui est des publications identifiées décrivant les conditions de réalisation de la CHIP, elles sont limitées, de faible niveau de preuve et correspondent à des recommandations, revues générales, informations extraites des sites Internet d'hôpitaux pratiquant la CHIP ou d'associations de patients.

Question n°1 : indications de la CHIP

Concernant les données de sécurité et d'efficacité, **l'analyse de la littérature** disponible montre un intérêt de la CHIP :

- en matière de survie sans progression (récurrence, progression ou décès) dans le traitement à visée curative des **carcinomes d'origine ovarienne** non opérables d'emblée dans le cadre d'une chirurgie intervalaire (patientes de stade FIGO III) :
 - le protocole de CHIP utilisé dans l'ECR signalé ci-dessus (étude OVHIPEC) était le suivant : cisplatine 100 mg/m² distribué à raison de 50 mg/m² en début de procédure, 25 mg/m² à 30 minutes et 25 mg/m² à 60 minutes, pour une durée totale de 90 minutes à 40°C, associé systématiquement à une néphroprotection par thiosulfate de sodium en IV ;
- en matière de survie globale pour les **mésothéliomes et pseudomyxomes péritonéaux** : plusieurs protocoles ont été utilisés dans ces indications :
 - pour le mésothéliome péritonéal à base de cisplatine, doxorubicine et mitomycine utilisés en majorité en association ou à base de cisplatine et mitomycine seule ;
 - pour le pseudomyxome à base de mitomycine seule en majorité ou d'oxaliplatine seule.

Pour ces indications (traitement à visée curative des carcinomes d'origine ovarienne en situation intervalaire et pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux), les études rapportent des données de **sécurité, comparables** dans les groupes traités par CHIP et le groupe traité sans CHIP.

Concernant les autres indications étudiées, l'analyse de la littérature ne permet pas de montrer un intérêt de la CHIP pour :

- le **traitement à visée curative des carcinomes péritonéaux d'origine colorectale** (premier cancer ou récurrence), en matière de survie globale, survie sans récurrence et amélioration de la qualité de vie (étude PRODIGE 7) ; par ailleurs dans cette même étude, le taux de complications tardives à 60 jours était supérieur dans le bras CHIP ;
- le protocole de CHIP utilisé dans l'ECR PRODIGE 7 était le suivant : oxaliplatine à la dose de 460mg/m² (CHIP ouverte) ou 360mg/m² (CHIP fermée) à 30 minutes à 42 - 43°C ;
- le **traitement préventif des cancers colorectaux à risque de développer une carcinome péritonéale**, l'un des deux ECR mentionnés ci-dessus (étude PROPHYLOCHIP) n'a pas démontré de supériorité en faveur du bras traité par CHIP en matière de survie sans récurrence à trois ans et l'autre (étude COLOPEC) n'a pas démontré de supériorité en faveur du bras traité par CHIP en matière de survie sans métastase péritonéale à 18 mois ;
- les protocoles de CHIP utilisés étaient de 30 minutes à 42 - 43°C à base d'oxaliplatine à la dose de 460 mg/m² (CHIP ouverte) ou 360 mg/m² (CHIP fermée) ou une association d'oxaliplatine à la dose de 300mg/m² et irinotécan à la dose de 200 mg/m² ;
- le **traitement à visée curative des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer gastrique** (premier cancer ou récurrence), l'unique ECR identifié présente un risque élevé de biais méthodologique et la population de l'étude ne correspond pas aux patients susceptibles de bénéficier d'une CHIP en France ;

- le **traitement à visée curative des carcinoses péritonéales secondaires à un cancer ovarien en récidive**, l'unique ECR identifiée présente un risque de biais méthodologique élevé qui ne permet pas de démontrer l'intérêt de la CHIP.

Les **experts du groupe de travail** considèrent que les indications validées de la CHIP sont le traitement à visée curative des carcinoses péritonéales secondaires à un cancer de l'ovaire non opérable d'emblée dans le cadre d'une chirurgie intervallaire (population de l'étude contrôlée randomisée OVHIPEC), le traitement des cancers rares (traitement à visée curative des pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux) et le traitement à visée curative des carcinoses péritonéales issues d'un cancer gastrique en se fondant sur les résultats d'une étude rétrospective (étude CYTO-CHIP)⁸.

L'utilisation de la CHIP n'est selon les experts du groupe de travail actuellement pas validée pour les autres indications pour lesquelles la recherche clinique doit se poursuivre : traitement à visée curative et préventive des carcinoses péritonéales secondaires à un cancer colorectal (premier cancer et récidive), traitement initial à visée curative des carcinoses péritonéales secondaires à un cancer de l'ovaire ou traitement à visée curative des carcinoses péritonéales secondaires à un cancer de l'ovaire en récidive.

Lors de la relecture du rapport provisoire, la majorité des **organismes professionnels** a considéré que les indications validées sont pareillement : le traitement à visée curative des carcinoses péritonéales secondaires à un cancer de l'ovaire non opérable d'emblée dans le cadre d'une chirurgie intervallaire (population de l'étude contrôlée randomisée OVHIPEC), et le traitement des cancers rares (traitement à visée curative des pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux). À noter qu'un organisme a insisté sur le manque de données de bonne qualité dans la plupart des indications et a estimé que la recherche clinique devrait se poursuivre, alors que deux autres organismes ont estimé que la CHIP devrait être une option possible pour les carcinoses secondaires à un cancer colorectal, et à un cancer gastrique, notamment dans les situations cliniques non contrôlables par chimiothérapie conventionnelle.

Conclusion de la HAS relative à l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable, ainsi qu'à la définition de ses indications validées et de ses indications non validées relevant de la recherche clinique :

Au total, et compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la HAS considère d'abord que les indications actuellement validées de la CHIP sont :

- le **traitement à visée curative des carcinoses péritonéales secondaires à un cancer de l'ovaire de stade FIGO III, non opérable d'emblée dans le cadre d'une chirurgie intervallaire (population de l'étude OVHIPEC) ;**
 - avec le protocole de CHIP suivant : cisplatine 100 mg/m² distribué selon le protocole de l'étude OVHIPEC à raison de 50 mg/m² en début de procédure, 25 mg/m² à 30 minutes et 25 mg/m² à 60 minutes, pour une durée totale de 90 minutes à 40°C, associé systématiquement à une néphroprotection par hydratation et thio-sulfate de sodium en IV ;
- le **traitement à visée curative des carcinoses péritonéales primitives/cancers rares (mésothéliomes et pseudomyxomes péritonéaux) ;**

⁸ Pour rappel, l'Anaes en 2003 avait conclu favorablement sur la base de telles données rétrospectives pour ce qui est des carcinomes d'origine colorectale, mais les études comparatives publiées depuis, et incluses dans le présent rapport, infirment l'intérêt de la CHIP dans cette indication.

- pour le mésothéliome péritonéal avec des protocoles de CHIP à base de cisplatine, doxorubicine et mitomycine utilisés en association ou à base de cisplatine et mitomycine seuls ;
- pour le pseudomyxome avec des protocole de CHIP à base de mitomycine seule ou d'oxaliplatine seule.

En effet, pour ces indications, des données de la littérature de bonne qualité méthodologique (malgré des limites) et/ou avec un recul de plusieurs années sont en faveur de la CHIP, ainsi que de manière consensuelle la position des experts du groupe de travail et le point de vue des parties prenantes. Il est toutefois à noter qu'à l'exception du cancer de l'ovaire, aucune donnée relative de la qualité de vie n'est disponible.

La HAS considère ensuite que les autres indications étudiées ne sont à ce jour pas validées et relèvent de la recherche clinique ; ce sont les suivantes :

- le traitement à visée curative des carcinomes péritonéaux d'origine colorectale (premier cancer et récurrence) ;
- le traitement à visée préventive des carcinomes péritonéaux d'origine colorectale (premier cancer et récurrence) ;
- le traitement à visée curative des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer de l'ovaire en récurrence ;
- le traitement initial à visée curative des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer de l'ovaire ;
- le traitement à visée curative des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer gastrique (premier cancer et récurrence).

En effet, pour ces indications, les données de la littérature analysée ne sont pas en faveur de l'utilisation de la CHIP, ainsi que la majorité des experts du groupe de travail et des parties prenantes. La HAS recommande que la recherche clinique se poursuive dans ses indications.

Les populations cibles correspondant aux trois indications retenues peuvent être estimées à :

- pour le pseudomyxome péritonéal, de 65 à 130 cas environ par an (voir contexte, chapitre 1.3.4) ;
- pour le mésothéliome péritonéal, de 45 à 330 cas environ par an (voir contexte, chapitre 1.3.4) ;
- pour les carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer de l'ovaire, en situation intervalaire, environ 1 900 cas par an⁹.

Question n°2 : conditions de réalisation de la CHIP

Concernant les **données publiées portant sur les conditions de réalisation**, si elles sont de faible niveau de preuve, elles permettent néanmoins de décrire :

- les étapes de la CHIP : la préparation du patient, l'anesthésie et la perfusion, l'exploration complète de la cavité péritonéale et le bilan des lésions par l'élaboration du PCI, la cytoréduction maximale des lésions macroscopiques, la préparation du bain de CHIP dans une unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques (URCC), le bain de CHIP dans la cavité péritonéale

⁹ Comme précisé dans le contexte (voir chapitre 1.3.1), environ 75 % des cancers de l'ovaire diagnostiqués chaque année (5 000 en 2018), sont de stade FIGO III, c'est-à-dire 3 750. Dans cette population, selon un expert du groupe de travail (voir chapitre 4), environ 50 % serait éligible à la CHIP après une chirurgie intervalaire, soit environ 1 900 cas par an.

du patient, l'aspiration du bain de CHIP, le lavage péritonéal, la réalisation des anastomoses, la fermeture pariétale et le drainage ;

- la nécessité de la préparation du patient en amont de l'intervention : nutritive (apports nutritionnels), physique (dans le cadre par exemple d'un programme de réhabilitation précoce) et psychologique ;
- l'importance de la programmation de l'intervention sous anesthésie générale (disponibilité du bloc opératoire sur une journée) ;
- la durée importante et variable de la procédure de cytoréduction complète associée à une CHIP (comprise entre 5 à 12 h) en fonction de l'étendue de la maladie péritonéale et des cytoréductions réalisées ;
- la durée de la CHIP, comprise entre une à deux heures, avec l'installation de la CHIP et du matériel associé (15 - 20 min), la CHIP en elle-même (30 à 90 min) l'aspiration et la désinstallation de la CHIP (environ 30 min) ;
- la durée d'hospitalisation, durant entre deux et trois semaines, en fonction des complications développées par le patient ; après l'intervention, elle comprend un passage en soins intensifs/continus, éventuellement un passage en réanimation et enfin le séjour dans le service de chirurgie ;
- l'implication d'une équipe multi-professionnelle et multidisciplinaire formée et composée à la fois de professionnels médicaux et paramédicaux (coordination importante).

Les **experts du groupe de travail** confirment les données relatives aux conditions de réalisation de la CHIP recueillies dans la littérature. Ils soulignent et ajoutent de plus :

- l'importance de la prise en charge psychologique en amont mais également en aval de l'intervention ;
- l'importance de délivrer une information répétée au patient par l'équipe médicale ; la maladie et les enjeux d'un traitement par cytoréduction et CHIP doivent être expliqués au cours d'au moins deux consultations, car ils sont complexes à comprendre en une fois ;
- l'importance de la composition de l'équipe et de la pluridisciplinarité de celle-ci, réalisant la procédure, avec au moins deux chirurgiens spécialisés en onco-gynécologie et/ou chirurgiens spécialisés en chirurgie oncologique digestive, un ou deux (en relais) anesthésiste(s)-réanimateur(s) et un infirmier(e) anesthésiste (IADE), deux infirmiers(ères) de bloc opératoire (IBODE) formés à la machine, un pharmacien habilité à la délivrance de chimiothérapies, un oncologue et un anatomo-cytopathologiste ;
- l'importance de la formation de l'équipe pluridisciplinaire ;
- l'importance de l'organisation de l'équipe, avec la mise en place de protocoles de coordination au bloc opératoire et de sécurité de l'équipe ;
- l'intérêt pour le patient de réaliser la CHIP dans des centres experts pour limiter les lourdes complications, par exemple ceux du réseau RENAPE pour les cancers rares ;
- l'importance de la durée opératoire, comprise couramment entre sept et huit heures (et pouvant aller de 4 à 12 h) ;
- les particularités de l'anesthésie et son suivi spécifique, induits par la hausse de température dans la cavité péritonéale du patient ;
- l'importance d'une prise en charge adaptée à la suite de l'intervention pour la convalescence du patient (à domicile ou en SSR) qui peut durer de six à neuf mois ;
- le centre doit être en mesure de prendre en charge les complications péri-opératoires et la douleur, disposer de matériel de rééducation de kinésithérapie, de soins de pansements, de

matériel permettant d'assurer la nutrition entérale et parentérale, de matériel respiratoire et de plateaux de radiologie, biologie et endoscopie interventionnelle.

Les **organisations de professionnels de santé, associations de patients et institutions publiques de santé** sont en accord avec les conditions de réalisation issues de l'analyse de la littérature et de la position du groupe de travail, figurant dans le rapport d'évaluation qui leur a été soumis. Elles ont émis quelques demandes de précisions qui ont été intégrées après leur relecture. Elles ont aussi insisté sur quelques points dont les principaux sont les suivants :

- le choix thérapeutique de pratiquer une CHIP et un acte de cytoréduction doit être pris à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au cours de laquelle le dossier du patient (comprenant les examens biologiques, radiologiques...) est discuté au regard des autres options thérapeutiques ;
- l'établissement pratiquant la CHIP doit être un établissement autorisé à la chirurgie carcinologique digestive ou gynécologique selon le cancer traité, ainsi qu'à la chimiothérapie ou être un « établissement associé » à un établissement autorisé à la chimiothérapie respectant les recommandations *ad hoc* de l'INCa ;
- la CHIP doit être réalisée dans des centres-experts ;
- durant l'intervention, l'installation du patient doit être adaptée car la procédure est longue, à la fois pour son confort et la bonne réalisation de l'intervention ;
- en post-opératoire, le passage en unité de soins intensifs/continus est l'étape cruciale plus que le passage en service de réanimation ;
- l'effectif de professionnels formés dans chaque centre doit être supérieur au nombre nécessaire pour réaliser une procédure unique de CHIP afin de garantir l'activité et l'expertise du centre de manière pérenne ;
- l'accompagnement psychologique doit avoir lieu avant, au cours et après l'hospitalisation ; il est notamment attendu de l'échange patient-professionnel l'adhésion libre du patient à un traitement dont il comprend l'utilité et les effets secondaires, et qui répond à sa demande de soins ; la prise en charge psychologique doit impliquer la recherche des éléments de vulnérabilité psychique du patient (psychologique et psychiatrique) ;
- il existe un manque de données de bonne qualité dans la plupart des indications et la recherche clinique devrait se poursuivre ;
- deux des organismes ayant répondu estiment que la CHIP devrait pouvoir être proposée en cas de CP d'origine colorectale après discussion en RCP, notamment pour les patients ne répondant plus aux chimiothérapies conventionnelles malgré les résultats négatifs des études et avec un protocole de CHIP différent de celui utilisé dans ces études ; en ce qui concerne le cancer gastrique, un organisme estime également que la CHIP pourrait être proposée comme une option possible malgré le peu de données disponibles.

Conclusion de la HAS relative à la définition des conditions de réalisation de la CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable, concernant la préparation préopératoire nécessaire, l'hospitalisation (intervention et phase post-opératoire), et les modalités de suivi post-hospitalisation :

Au total, et compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la HAS considère que pour être optimale, la CHIP requiert les conditions de réalisation suivantes :

Le choix de pratiquer une CHIP et une cytoréduction doit être pris à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au cours de laquelle le dossier du patient est discuté, au regard des autres options thérapeutiques.

Le patient doit être préalablement informé de la maladie et des enjeux d'un traitement par cytoréduction et CHIP. Cette information doit être fournie au patient de manière répétée au cours de plusieurs consultations d'annonce et d'échange, compte tenu de la quantité et de la complexité de l'information à délivrer, en vue d'une prise de décision partagée. Cette information doit être accompagnée de la proposition d'un soutien psychosociologique.

La CHIP doit être réalisée dans un établissement de santé doté d'une expertise dans le domaine (centre expert) répondant aux critères suivants.

L'établissement de santé doit être autorisé à la chirurgie carcinologique digestive ou gynécologique selon le cancer traité, ainsi qu'à la chimiothérapie ou être un « établissement associé » à un établissement autorisé à la chimiothérapie respectant les recommandations de l'INCa.

Le centre expert au sein de cet établissement de santé doit être en lien avec les autres centres experts de la CHIP (par exemple *via* le réseau RENAPE) et être intégré dans une filière de prise en charge des patients organisée dès l'amont (pour que les patients lui soient adressés au plus tôt) et jusqu'en aval de l'hospitalisation pour les soins de suite (développés ci-dessous).

De plus, le centre expert doit :

- disposer des ressources matérielles nécessaires à la réalisation d'une CHIP, c'est-à-dire :
 - un système d'hyperthermie intra-péritonéale marqué CE (dit « appareil ou machine de CHIP ») ;
 - un bloc opératoire disponible pour la journée ;
 - des services de soins intensifs/continus (voire de réanimation) et de chirurgie ;
 - une unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques (URCC) pour la préparation du bain de CHIP ;
- avoir mis en place des protocoles de coordination au bloc opératoire et de sécurité de l'équipe ;
- être en mesure de prendre en charge les complications péri-opératoires et la douleur, et disposer de matériel de rééducation de kinésithérapie, de soins de pansements, de matériel permettant d'assurer la nutrition entérale et parentérale, de matériel respiratoire et de plateaux de radiologie, biologie et endoscopie interventionnelle ;
- comporter une équipe de soins multidisciplinaire et multi-professionnelle composée d'au moins :
 - deux chirurgiens spécialisés en onco-gynécologie et/ou chirurgiens spécialisés en chirurgie oncologique digestive ;
 - un (ou deux en relai) anesthésiste(s)-réanimateur(s) et un infirmier(e) anesthésiste (IADE) ;
 - deux infirmiers(ères) de bloc opératoire (IBODE) formés à la machine de CHIP ;
 - un pharmacien habilité à la délivrance de chimiothérapies ;

- un anatomo-cytopathologiste.

Cette composition est celle nécessaire à la réalisation d'une procédure de CHIP, mais l'effectif de professionnels formés et présents dans chaque centre doit être supérieur à ce nombre afin de garantir l'activité et l'expertise du centre de manière pérenne. Cet effectif comprend aussi des oncologues et radiologues.

L'ensemble des membres de cette équipe de soins doit être formée à la chirurgie carcinologique digestive et/ou gynécologique, à la réalisation de la CHIP, ainsi qu'à la prise en charge des complications potentielles de ce type de chirurgie.

La CHIP associée à une cytoréduction préalable est une procédure d'une durée variable en fonction de l'étendue de la maladie péritonéale et des cytoréductions à réaliser. La HAS précise cependant qu'elle est comprise couramment entre sept et huit heures (dont une à deux heures de CHIP) et les étapes de réalisation comprennent :

- l'installation adaptée et la préparation du patient ;
- l'anesthésie générale (associée couramment à une péridurale) et la perfusion ;
- l'exploration complète de la cavité péritonéale et le bilan des lésions par l'élaboration du PCI ; cette étape peut s'accompagner d'examens d'anatomo-cytopathologie ;
- la cytoréduction maximale des lésions macroscopiques (péritonéales et disséminées dans les organes voisins) ;
- la préparation du bain de CHIP ;
- la mise en place du système d'hyperthermie et la réalisation du bain de CHIP dans la cavité péritonéale du patient (par un infirmier ou un technicien formé et sous la supervision du chirurgien ; ou par le chirurgien lui-même) ;
- l'aspiration du bain de CHIP, le lavage péritonéal, la réalisation des anastomoses, la fermeture pariétale et le drainage.

Tout au long de la procédure et particulièrement pendant le bain de CHIP, l'anesthésiste-réanimateur doit surveiller très attentivement le patient. En effet, la hausse de température engendre des variations hématologiques et métaboliques importantes.

La durée d'hospitalisation du patient est variable en fonction de l'étendue de la chirurgie et des complications développées par le patient. La HAS précise cependant qu'elle est couramment comprise entre deux à trois semaines :

- le patient séjourne habituellement environ une semaine dans une unité de soins intensifs/soins continus dont, selon les centres, entre 24 et 48 h en réanimation (s'ils ont un service de réanimation distinct du service de soins continus) ;
- par la suite, le patient est hospitalisé dans un service de chirurgie conventionnelle pour le reste du séjour à l'hôpital, en général de 5 à 15 jours en l'absence de complications chirurgicales.

La HAS considère que la CHIP implique une prise en charge adaptée du patient qui doit comprendre :

- en pré-opératoire : une évaluation et une préparation physique, nutritive et psychologique (portant notamment sur la recherche de vulnérabilités) de quelques jours ;
- en post-opératoire au sein de l'établissement : une rééducation physique (mobilisation rapide) et nutritive et un suivi psychologique adapté ;

- après l'hospitalisation : un suivi médical (et notamment néphrologique), paramédical et psychologique tout au long de sa convalescence à domicile ou dans un établissement de soins de type SSR (formé à la prise en charge des patients opérés par CHIP) ; cette durée de convalescence est variable en fonction de l'étendue de la chirurgie et des complications développées, mais a une durée minimale de trois mois ;
- et un suivi de quelques années, qui peut être nécessaire selon la pathologie du patient.

Perspectives

Le présent rapport ne porte pas spécifiquement sur la chirurgie de cytoréduction des carcinomes péritonéaux, qui est le plus souvent réalisée sans CHIP (la CHIP étant elle-même toujours précédée d'une cytoréduction, sauf quand elle est à but préventif). Au regard à la fois de la position du groupe de travail, du point de vue des organismes professionnels et institutions de santé, la HAS estime qu'il est pertinent de réaliser une évaluation de ces actes de chirurgie de carcinome péritonéal (indications CHIP et hors CHIP) afin qu'ils soient mieux reconnus notamment dans les nomenclatures. Le champ de cette évaluation devra inclure la question des seuils d'activité chirurgicale.

La HAS considère d'une part que la CHIP pourrait faire l'objet de recommandations de bonnes pratiques de la part de l'INCa, comme celui-ci l'a déjà fait pour la cytoréduction, et d'autre part est favorable à un encadrement des conditions de réalisation de la CHIP selon l'article L. 1151-1 du code de la santé publique.

Par ailleurs, les molécules de chimiothérapie utilisées pour la CHIP le sont en dehors de leur AMM, essentiellement concernant leurs conditions d'utilisation (leur dilution et chauffage ne figurent pas dans ces AMM), mais aussi concernant leur utilisation dans les indications de cancers rares. La HAS recommande donc qu'un travail de réflexion soit mené sur ce sujet avec les principaux acteurs concernés (laboratoires pharmaceutiques, DGS, ANSM...), pour résoudre cette situation.

Enfin, pour les indications considérées par la HAS comme actuellement non validées, la HAS préconise de poursuivre l'acquisition de nouvelles données, particulièrement en ce qui concerne la qualité de vie, par la réalisation d'études de recherche clinique, ce qui pourra permettre une nouvelle évaluation qui prendra aussi en compte les études en cours à ce jour.

Introduction

La demande d'évaluation de la chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable, a été faite par le Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive (CNPCVD). La HAS a accepté cette demande qui a été inscrite à son programme de travail.

La note de cadrage (1) relative à cette évaluation a fixé ses objectifs, son champ et sa méthode.

La CHIP consiste, après une chirurgie de cytoréduction préalable (indications à visée curative) ou non (indications à visée préventive), à baigner les viscères de la cavité péritonéale dans une solution chauffée de chimiothérapie.

La CHIP, associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable, est une technique développée initialement pour le traitement d'un cancer rare du péritoine : le pseudomyxome péritonéal. Elle a été depuis proposée en tant que traitement préventif ou curateur des carcinoses péritonéales (issues d'un premier cancer ou d'une récurrence) dans les indications suivantes :

- cancers rares d'origine péritonéale : pseudomyxome péritonéal (ou maladie gélatineuse du péritoine) et mésothéliome péritonéal ;
- carcinoses péritonéales d'origine colorectale, ovarienne ou gastrique.

La CHIP avait déjà été évaluée par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) en 2003 (2). L'Anaes avait conclu à une validation de la CHIP dans trois indications (traitement curatif des carcinoses d'origine colorectale, traitement curatif de cancers rares : pseudomyxome et mésothéliome) et estimait que les autres indications évaluées relevaient encore de la recherche clinique (traitement curatif des carcinoses d'origine gastrique et ovarienne, traitement préventif quel que soit le cancer primitif : colorectal, gastrique, ovarien et autres cancers rares).

L'objectif de cette présente évaluation est double :

- question 1 : évaluer l'efficacité et la sécurité de l'acte de CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable afin de définir quelles indications sont validées/non validées ;
- question 2 : définir les conditions de réalisation de l'acte de CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable, et de l'hospitalisation qui suit ; ainsi que la préparation préopératoire nécessaire et les modalités de suivi post-hospitalisation.

1. Contexte

1.1. Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus notamment :

- des revues de synthèse ;
- des articles épidémiologiques ;
- des articles généraux ;
- des recommandations nationales et européennes.

Ce chapitre décrit les différents éléments de contexte permettant de définir les carcinomes péritonéaux primaire ou secondaire, ainsi que leur stratégie de prise en charge médicale en vigueur. Une description technique de la chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) est également présentée.

1.2. Description de la chimiohyperthermie intrapéritonéale associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable

1.2.1. Description de la technique de CHIP

La CHIP consiste, après une chirurgie de cytoréduction préalable (indications à visée curative) ou non (indications à visée préventive), à baigner les viscères de la cavité péritonéale dans une solution chauffée de chimiothérapie.

L'acte évalué dans le présent rapport est la CHIP associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable. Il s'agit d'une intervention chirurgicale lourde, programmée et réalisée le plus souvent à ventre ouvert. À titre curatif (majorité des interventions), l'acte consiste en l'association d'une chimiothérapie intra-péritonéale à l'hyperthermie, chez les patients pour lesquels la cytoréduction préalable a permis une exérèse suffisante (*i.e.* sans résidu tumoral péritonéal macroscopiquement visible). Son principe repose sur l'effet cytotoxique de la chaleur combiné à l'efficacité accrue de certaines molécules anticancéreuses lorsqu'elles sont chauffées. L'hyperthermie améliorerait la pénétration des molécules dans le péritoine.

Le « bain chauffé de chimiothérapie des viscères et du péritoine » est réalisé avec le support d'un dispositif médical collectif¹⁰ (instillation et drainage du liquide et contrôle de la température) et s'effectue selon les protocoles à des températures comprises entre 40 et 43°C pendant 30 à 90 minutes.

La chirurgie d'exérèse préalable, tout comme la CHIP, se réalise habituellement à ventre ouvert, et peut aboutir à diverses résections du péritoine pariétal ou gestes de péritonectomies (3) et listés une première fois par l'Anaes en 2003 (2) : péritonectomies pariétales, résection de la capsule hépatique, douglasséctomie... et à des résections viscérales étendues d'organes pleins (épiploon, rate) ou de tube digestif (intestin grêle, colon, rectum).

La réalisation d'une procédure de CHIP implique un travail de différents professionnels de santé issus de diverses spécialités médicales et paramédicales : chirurgie viscérale et digestive ou gynécologie-

¹⁰ Plusieurs dispositifs médicaux ont été développés et sont commercialisés en France pour réaliser une procédure de CHIP. Ces dispositifs sont des dispositifs de classe IIb et sont appelés « systèmes d'hyperthermie intra-péritonéale ».

obstétrique, anesthésie-réanimation, pharmacologie oncologique, infirmier(e)s de bloc et de coordination, anatomocytopathologie.

1.2.2. Les cancers pouvant potentiellement être traités par une CHIP

La CHIP a été proposée comme traitement anti-cancéreux dans différentes situations (2) :

- traitement de cancers primitifs ou secondaires ;
- traitement initial¹¹ ou d'une récidive ;
- traitement curatif ou préventif ;
- traitement de cancers rares du péritoine ou métastases péritonéales de cancers plus fréquents ; il s'agit :
 - du pseudomyxome péritonéal¹² et du mésothéliome péritonéal pour les cancers rares du péritoine (ou carcinomes péritonéales primitives) ;
 - des carcinomes péritonéales d'origine colorectale, ovarienne ou gastrique (ou carcinomes péritonéales secondaires).

La **carcinome péritonéal (CP) secondaire** est définie par une diffusion métastatique de la maladie primaire au péritoine. Selon l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (Atih), en 2018, environ 10 000 diagnostics de carcinomes péritonéales secondaires ont été répertoriés¹³. Les principales CP sont secondaires de cancers colorectal (le plus courant), ovarien ou gastrique.

Le **pseudomyxome péritonéal (PMP)** est également le plus souvent secondaire à une lésion primitive (appendice, ovaire...). C'est une maladie rare qui se caractérise par la présence d'une substance gélatineuse dans la cavité péritonéale. Son incidence est estimée par le Réseau RENAPE (Réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine) d'un à deux cas par an par 10⁶ habitants, soit environ de 65 à 130 cas par an en France. L'âge au moment du diagnostic varierait entre 20 ans et 80 ans (4).

Le **mésotéliome péritonéal (MP)** est un cancer primitif du péritoine. C'est également une pathologie rare qui se caractérise par l'envahissement diffus des surfaces péritonéales. L'âge moyen de survenue est de 50 ans (5). Son incidence, selon le réseau RENAPE, est estimée aujourd'hui de 0,5 à 3 cas/an par 10⁶ d'habitants chez l'homme et de 0,2 à 2 cas par million d'habitants chez la femme, soit environ de 45 à 325 cas par an en France.

Sans intervention, le pronostic d'une carcinome péritonéale, primitive ou secondaire, est sombre avec une survie de seulement quelques mois (6).

L'appréciation de l'étendue de la carcinome peut être faite par l'index de carcinome péritonéale (PCI-*Peritoneal Cancer Index*) décrit lors de laparotomies en 1995 par Sugarbaker (3) (voir Annexe 2). Il est principalement utilisé pour décrire les carcinomes d'origine digestive. La cavité péritonéale est divisée en neuf cadrans et quatre régions pour l'intestin grêle, soit 13 régions abdominopelviennes et les lésions sont notées selon leur taille. Le PCI est la somme de scores attribués à ces 13 régions abdominopelviennes. La CHIP apporterait, selon les études disponibles au moment de l'évaluation par l'Anaes en 2003 (2), peu de bénéfices pour un score PCI > 20.

¹¹ Dans le présent rapport le traitement initial est dénommé « premier cancer »

¹² Également appelé ascite gélatineuse ou maladie gélatineuse du péritoine.

¹³ Code CIM10 « C786 : Tumeur maligne secondaire du rétropéritoine et du péritoine »

Les patients présentant des indications de cancers rares (voir ci-dessous) sont habituellement pris en charge dans le Réseau RENAPE¹⁴.

1.2.3. Éléments sur la place potentielle de la CHIP dans le traitement de ces cancers et autres options thérapeutiques

La CHIP pourrait être proposée aux patients en première (cancers rares) ou seconde intention, en tant qu'**alternative aux chimiothérapies systémiques, chimiothérapies intra-péritonéales sans hyperthermie et/ou cytoréductions** qui sont les traitements de référence des carcinoses péritonéales résécables.

Le traitement du PMP en France se faisait par une chirurgie de cytoréduction seule ou associée à une chimiothérapie intrapéritonéale sans hyperthermie avant le développement de la CHIP¹⁴. Le traitement du MP associait quant à lui une chirurgie de cytoréduction à une chimiothérapie intrapéritonéale peropératoire sans hyperthermie¹⁵.

Pour ce qui est de la carcinose péritonéale d'origine colorectale, le thésaurus national de cancérologie digestive de 2020 de la Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE) (7) préconise comme traitement, lorsque la carcinose est isolée et d'extension modérée chez un malade en bon état général, sans insuffisance viscérale, une résection complète des lésions (reliquats < 2 mm) suivie de chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) +/- hyperthermie (CHIP) avec mitomycine, discuté lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en centres experts. Ce traitement par CHIP peut être proposé selon le thésaurus en première intention, il a comme alternative le traitement par chimiothérapie intrapéritonéale sans hyperthermie.

Dans le cancer gastrique de type adénocarcinome, selon le thésaurus national de cancérologie digestive de 2019 de la SNFGE (8), la résection d'une carcinose péritonéale associée à une CHIP peut être discutée en cas d'adénocarcinome de type intestinal avec un index péritonéal¹⁵ inférieur à 7, en centres experts. Ce traitement par CHIP avec cytoréduction préalable est proposé en alternative de la résection chirurgicale associée à une chimiothérapie péri-opératoire qui reste le traitement de référence.

Dans le cancer ovarien, selon le thésaurus national de 2019 du Groupe français de recherche en chirurgie oncologique et gynécologique (FRANCOGYN) (9), une CHIP peut être proposée dans les carcinoses de stade FIGO III¹⁶, lors d'une chirurgie d'intervalle avec un résidu < 10 mm, réalisée après trois cycles de chimiothérapie intraveineuse (IV), chez des patientes ayant une maladie initialement non résécable. La molécule préconisée est la cisplatine associée à une hyperhydratation et une néphroprotection par thiosulfate de sodium en IV¹⁷. Ce traitement par CHIP est donc proposé par le thésaurus en option de traitement de seconde intention en association à une chirurgie d'intervalle, il a comme alternative la chimiothérapie intraveineuse. La CHIP à l'issue d'une chirurgie première, ou en consolidation après la chimiothérapie et la chirurgie de cytoréduction, n'est pas validée selon ce thésaurus, qui précise aussi que les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour évaluer l'intérêt de la CHIP.

On constate donc que les comparateurs de la CHIP avec cytoréduction préalable sont pour le PMP : la cytoréduction seule ou la cytoréduction associée à une chimiothérapie intrapéritonéale sans

¹⁴ Le Réseau RENAPE fait partie des réseaux labellisés par l'Institut national du cancer.

¹⁵ Score d'extension péritonéale de la maladie (PCI pour *peritoneal cancer index*)

¹⁶ Stade d'évolution du cancer ovarien correspondant à un stade avancé avec extension : le péritoine et/ou des ganglions lymphatiques sont touchés.

¹⁷ Le thiosulfate de sodium n'est disponible que sur ATU nominative.

hyperthermie, pour le MP : la cytoréduction associée à une chimiothérapie intrapéritonéale sans hyperthermie, et pour les CP : résection complète et chimiothérapie intrapéritonéale sans hyperthermie ou chimiothérapie systémique.

1.2.4. Prise en charge financière actuelle par le système de santé

La CHIP apparaît comme une procédure chirurgicale complexe et spécialisée ; associée à des durées opératoires et d'hospitalisation conséquentes et variables. La prise en charge actuelle par l'Assurance maladie n'est pas satisfaisante. En effet d'une part, un acte est inscrit sur la CCAM, l'acte « HPLB003 : Administration intrapéritonéale d'agent pharmacologique anticancéreux avec hyperthermie [Chimiohyperthermie anticancéreuse intrapéritonéale], sous anesthésie générale », mais sans tarif, ce qui signifie que les chirurgiens libéraux qui la réaliseraient ne percevraient pas d'honoraires, et d'autre part, il n'y a pas dans la Tarification à l'activité (T2A) de GHS ou GHM spécifique permettant la prise en charge des patients opérés par une cytoréduction +/- une CHIP. À noter que le libellé et la description de l'acte ne décrivent pas à ce jour les indications pour lesquelles il peut être utilisé.

Par ailleurs, les actes de cytoréduction existants sont mal décrits et incomplets ce qui ne permet pas à ce jour de les suivre exhaustivement. Les GHM/GHS utilisés à défaut de GHM/GHS spécifiques correspondent à ceux conçus pour des interventions chirurgicales en cancérologie qui sont sous-dimensionnés pour l'activité de CHIP.

L'activité est également financée *via* des dotations budgétaires spécifiques au titre de missions d'intérêt général (MERRI)¹⁸ appelées « Recours exceptionnel ». Le seuil minimal instauré par la DGOS pour bénéficier d'une prise en charge de la CHIP *via* un recours exceptionnel est de dix séjours par an par établissement pour garantir l'expertise des équipes. D'après les institutions et les professionnels de santé consultés au cours de la phase de cadrage, certains centres bénéficieraient également de financements régionaux par certaines Agences régionales de santé (ARS) *via* leur Fonds d'intervention régional (FIR).

La liste des principaux GHM codés en 2018, et financés *via* l'enveloppe de recours exceptionnel (MERRI), est présentée dans le Tableau 35 de l'Annexe 4, les hôpitaux bénéficiaires dans le Tableau 36 et la liste des diagnostics principaux dans le Tableau 37. Diagnostics principaux (DP) associés à l'acte HPLB003 entre 2018 et 2020 financés *via* le recours exceptionnel (MERRI) Estimation de la pratique actuelle de la CHIP en France.

La présence de l'acte HPLB003 au sein de la Classification commune des actes médicaux (CCAM), permet d'avoir une estimation de la pratique de la CHIP en France. Ainsi, en 2018, 1 056 actes de CHIP ont été codés dont 716 dans le secteur public, 335 dans le secteur privé à but non lucratif et 5 dans le secteur privé libéral. Entre 2012 et 2018, 15 actes ont été pratiqués dans le secteur privé libéral. En 2018¹⁹, 1 038 séjours de patients ont été financés par l'enveloppe de recours exceptionnel dans 26 centres. Une trentaine d'établissements pratiquent des CHIP de manière occasionnelle (moins de 10 séjours par an).

¹⁸ Cette dotation fait partie de la dotation nationale de financement des MIGAC (missions d'intérêt général d'aide à la contractualisation). Elle est allouée aux établissements de santé de médecine, chirurgie et obstétrique (MCO) aux termes de l'article L. 162-22-13 du Code de la sécurité sociale. <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/innovation-et-la-recherche-clinique/article/les-missions-d-enseignement-de-recherche-de-reference-et-d-innovation-merri>

¹⁹ En 2019, 1 057 séjours ont été financés par l'enveloppe de recours exceptionnel dans 25 centres ; en 2020, 854 séjours dans 23 centres.

1.2.5. Les centres spécialisés dans la prise en charge du cancer

À ce jour, la CHIP est très majoritairement pratiquée en établissements publics, de type centre hospitalier universitaire, et en Centres de lutte contre le cancer (CLCC) (Tableau 33 et Tableau 34 de l'Annexe 3).

1.2.6. Molécules de chimiothérapie utilisées dans la CHIP et usage hors AMM

Les principales molécules utilisées seules ou en association sont les suivantes : mitomycine C, Cisplatine, oxaliplatine, doxorubicine, carboplatine, irinotécan, gemcitabine ou encore 5-fluorouracile (5-FU) et TNFalpha.

À noter que les autorisations de mise sur le marché (AMM) de ces molécules ne prévoient pas leur utilisation dans le traitement des cancers rares (PMP et MP), leur administration dans un bain de chimiothérapies (excepté la mitomycine C) et que ces molécules soient chauffées.

Ces molécules sont inscrites sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (définies à l'article L. 5123-2 du Code de la santé publique). Les indications de remboursement validées par la HAS sont détaillées dans l'Annexe 5 et correspondent aux indications de leur AMM.

1.3. Indications incluses dans l'évaluation

La liste de ces indications a été définie lors du cadrage de cette évaluation (1).

1.3.1. Carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer de l'ovaire

1.3.1.1. Épidémiologie

Dans le cancer ovarien, la carcinome péritonéale correspond aux stades III et IV de la classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO, voir Tableau 1). Le cancer de l'ovaire est le 7^e cancer le plus fréquent chez la femme. On estime à plus de 5 000, le nombre de nouveaux cas de cancer de l'ovaire et des annexes utérines en France métropolitaine en 2018. Le taux d'incidence standardisé Monde (TSM) est de 7,5 cas pour 100 000 personnes-année (10). Il est le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé, stade FIGO III, métastatique dans 75 % des cas (11).

1.3.1.2. Stades du cancer ovarien selon la classification FIGO

Le stade du cancer correspond à son degré d'extension dans l'organisme. Pour déterminer le stade du cancer de l'ovaire, les médecins prennent en compte :

- la localisation précise de la tumeur et son étendue ;
- l'atteinte ou non des organes voisins, du péritoine et des ganglions lymphatiques du bassin (métastases régionales) et la taille de ces métastases ;
- la présence ou non de métastases dans d'autres parties du corps (métastases à distance).

En fonction de ces différents critères, le cancer est ensuite classé dans l'un des quatre stades définis par la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO). Ces stades sont numérotés de I à IV. Chaque stade est décomposé en plusieurs sous-parties (A, B et C), qui apportent des précisions sur l'étendue du cancer. Les stades I et II sont considérés comme précoces. Les stades III et IV sont des formes avancées du cancer de l'ovaire dans lesquels on retrouve les carcinomes péritonéaux (population considérée dans le présent rapport).

Tableau 1. Classification FIGO (Fédération internationale de gynécologie obstétrique) 2014 et correspondances avec la classification TNM/AJCC du cancer de l'ovaire, de la trompe ou péritonéal primitif, 2017 (8ème édition)

Stades FIGO	TNM	Description
Stade I	T1	Tumeur limitée aux ovaires (un ou les 2) ou à 1 ou 2 trompes de Fallope
Stade IA	T1a	Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ou de la trompe ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
Stade IB	T1b	Tumeur limitée aux 2 ovaires ou aux 2 trompes de Fallope ; capsules intactes, sans tumeur à la surface des ovaires ou des trompes ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
Stade IC	T1c	Tumeur limitée à 1 ou 2 ovaires ou trompes de Fallope avec au moins l'un des éléments suivants :
Stade IC1	T1c1	Rupture chirurgicale
Stade IC2	T1c2	Rupture capsulaire préopératoire ou tumeur à la surface de l'ovaire ou de la trompe
Stade II	T2	Tumeur concernant un ou 2 ovaires ou trompes de Fallope avec extension pelvienne ou cancer péritonéal primitif
Stade IIA	T2a	Extension et/ou greffe utérine et/ou tubaire et/ou ovarienne
Stade IIB	T2b	Extension et/ou greffe utérine et/ou tubaire et/ou ovarienne
Stade IIIa	T3 et/ou N1	Tumeur concernant un ou 2 ovaires ou trompes de Fallope ou cancer péritonéal primitif avec diffusion cytologiquement ou histologiquement confirmée au péritoine en dehors du pelvis et/ou adénopathies métastatiques rétropéritonéales
Stade IIIA1	N1	Adénopathies métastatiques rétropéritonéales uniquement
Stade IIIA1i	N1a	Adénopathies métastatiques ≤ 10 mm dans leur plus grande dimension
Stade IIIA1ii	N1b	Adénopathies métastatiques > 10 mm dans leur plus grande dimension
Stade IIIA2	T3a N0/N1	Envahissement péritonéal extrapelvien (au-dessus du pelvis) microscopique avec ou sans adénopathies rétropéritonéales, incluant l'envahissement des intestins
Stade IIIB	T3b N0/N1	Métastases péritonéales macroscopiques au-delà du pelvis ≤ 2 cm dans leur plus grande dimension, incluant l'envahissement des intestins en dehors du pelvis avec ou sans adénopathies rétropéritonéales
Stade IIIC	T3c N0/N1	Métastases péritonéales au-delà du pelvis > 2 cm dans leur plus grande dimension et/ou adénopathies métastatiques rétropéritonéales (incluant l'extension de la tumeur à la capsule du foie et de la rate sans envahissement parenchymateux d'autres organes)
Stade IV	M1	Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)
Stade IVA	M1a	Épanchement pleural avec cytologie positive
Stade IVB	M1b ^b	Métastases parenchymateuses et métastases aux organes extra-abdominaux (incluant les adénopathies inguinales et les adénopathies en dehors de la cavité abdominale)

^a Métastase à la capsule du foie : T3/stade III

^b Métastase au parenchyme du foie : M1/stade IV

1.3.1.3. Types histologiques du cancer de l'ovaire susceptibles de bénéficier d'une CHIP avec ou sans cytoréduction

Les cancers épithéliaux de l'ovaire représentent plus de 90 % des cancers de l'ovaire de l'adulte. On parle alors d'adénocarcinomes (12). Il s'agit du groupe histologique de patientes susceptibles de bénéficier d'un traitement par cytoréduction +/- CHIP en cas de carcinose péritonéale.

Pour plus de lisibilité, le terme de « cancer de l'ovaire » fait référence aux « cancers épithéliaux de l'ovaire » dans le présent rapport.

D'après le thésaurus national du cancer de l'ovaire de 2019 du groupe FRANCOGYN (9), les adénocarcinomes ovariens représentent un groupe hétérogène de lésions qui diffèrent sur le plan épidémiologique, morphologique, profil moléculaire, et pronostique. Les adénocarcinomes ovariens sont classés en différents sous-types en fonction du type histologique du revêtement qui les compose.

Les sous-types histologiques de cancers épithéliaux de l'ovaire sont les suivants : carcinome séreux de haut grade, carcinome séreux de bas grade, carcinome endométrioidé, carcinome mucineux, carcinome séro-mucineux, tumeur de Brenner maligne, carcinome indifférencié, carcinosarcome. Il existe des spécificités thérapeutiques en fonction du sous-type histologique. La classification histologique correcte dès le bilan pré thérapeutique, constitue donc une étape importante de la prise en charge des patientes.

Remarque : La prise en charge des carcinoses d'origine ovarienne s'étend, d'après les recommandations de la HAS (ALD cancer de l'ovaire) (12), du thésaurus national du groupe FRANCOGYN (9) et du guide de l'INCa « Cancer de l'ovaire. Du diagnostic au suivi » (13), aux carcinoses d'origine tubaire et aux carcinomes séreux primitifs du péritoine. Ce sont des cancers rares, dont les lésions seraient cliniquement et histologiquement semblables à un carcinome séreux ovarien.

1.3.1.4. Principes du traitement curatif de la carcinose péritonéale d'origine ovarienne

Ces traitements sont décrits dans le thésaurus national de 2019 du groupe FRANCOGYN (9) et présentés ci-après par stade FIGO (III ou IV).

À noter, tout d'abord, que tout cas de cancer de l'ovaire doit bénéficier d'une discussion préalable en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Ces traitements incluent à la fois de la chimiothérapie et de la chirurgie. La chirurgie peut intervenir à différents moments du parcours des patientes :

- soit avant la chimiothérapie ; la chirurgie est alors appelée initiale ou première et la chimiothérapie adjuvante ;
- soit après la chimiothérapie, la chirurgie est alors appelée d'intervalle ou intervallaire, et la chimiothérapie néoadjuvante (9).

Le concept de chirurgie intervallaire après chimiothérapie néoadjuvante a été introduit dans le but de réduire la radicalité et donc la morbidité du geste chirurgical et d'augmenter ainsi le taux de patientes bénéficiant d'une chirurgie macroscopiquement complète. Ceci, sans dégrader la survie des patientes par rapport à une chirurgie initiale (14).

Ce thésaurus recommande par ailleurs la coelioscopie pour l'évaluation pré-thérapeutique de la résécabilité des cancers de l'ovaire en utilisant un score (*a minima* type Fagotti) pour évaluer le risque de non résécabilité.

La stratégie de prise en charge des stades FIGO III et IV est définie dans le thésaurus suivant les scores de Fagotti et catégories de Makar (voir Tableau 2 et Tableau 3).

Tableau 2. Score de Fagotti

Paramètres	Score
Gâteau épiploïque	0 localisations isolées ou 2 : infiltration diffuse allant à la grande courbure de l'estomac
Carcinose péritonéale	0 : carcinose atteignant des territoires limités (gouttière para colique ou péritoine pelvien résécables chirurgicalement par péritonectomie) ou 2 : infiltration péritonéale massive NON RESECABLE ou distribution miliaire
Carcinose diaphragmatique	0 : tous les autres cas ou 2 : infiltration large ou nodules confluents infiltrant la majeure partie de la surface diaphragmatique
Rétraction mésentérique	0 : absence de rétraction mésentérique ou 2 : rétraction mésentérique
Infiltration du tube digestif	0 : tous les autres cas ou 2 : une résection digestive est envisagée
Infiltration de l'estomac	0 : tous les autres cas ou 2 : nodules infiltrant l'estomac et/ou rate/et/ou petit épiploon
Métastases hépatiques	0 : tous les autres cas ou 2 : toute lésion de surface >2cm

Les scores de chaque item sont sommés pour obtenir un score global, la VPI.

Tableau 3. Catégories de Makar

Catégorie 1	Tumeur localisée au pelvis Peu ou pas d'ascite Pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 2	Tumeur localisée au pelvis Peu ou pas d'ascite Une résection digestive est nécessaire
Catégorie 3	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique Peu ou pas d'ascite Pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 4	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique Peu ou pas d'ascite Une résection digestive est nécessaire
Catégorie 5	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique, Ascite abondante ou présence de miliaire sur le mésentère. Nécessité de plusieurs résections digestives

Pour une carcinose péritonéale issue d'un cancer ovarien de stade FIGO III, les traitements recommandés par le thésaurus national de 2019 sont les suivants (voir algorithme décisionnel en Annexe 6) :

Pour la catégorie de Makar²⁰ 1,2,3 et 4 avec bon état général, et Fagotti²¹ < 8 : le traitement recommandé est une chirurgie première complète (*i.e.* sans résidu tumoral péritonéal macroscopiquement visible), suivie d'une chimiothérapie adjuvante intraveineuse de 6 cycles. Une thérapie ciblée par bevacizumab peut être ou non proposée en association de la chimiothérapie adjuvante. Une chimiothérapie adjuvante intrapéritonéale (IP), réalisée par une équipe entraînée, peut être proposée après chirurgie première avec résidu tumoral < 10 mm pour une carcinose ovarienne, tubaire ou péritonéale primitive.

Pour la catégorie de Makar 4 avec vulnérabilités et 5 et/ou Fagotti ≥ 8, le traitement recommandé est une chimiothérapie néoadjuvante (trois à quatre cycles) suivie d'une chirurgie intervalaire.

Si résidu tumoral après cette chirurgie intervalaire, l'étape suivante recommandée de traitement est une chimiothérapie intraveineuse trois à quatre cycles avec une thérapie ciblée par bevacizumab.

Si la chirurgie intervalaire est complète (*i.e.* sans résidu tumoral péritonéal macroscopiquement visible), deux traitements peuvent alors être proposés :

- une chimiothérapie intraveineuse trois à quatre cycles en association ou non avec une thérapie ciblée par bevacizumab ;
- une CHIP suivie d'une chimiothérapie intraveineuse de trois à quatre cycles, en association ou non avec une thérapie ciblée par bevacizumab. La CHIP peut plus précisément être proposée en cas de résidu inférieur à 10 mm. Le protocole de la CHIP est le suivant : cisplatine 100 mg/m² distribué à raison de 50 mg/m² en début de procédure, 25 mg/m² à 30 min et 25 mg/m² à 60 min, pour une durée totale de 90 min à 40-41°C, associé à une hyperhydratation et une néphroprotection par thiosulfate de sodium en IV, bolus de 9 g/m² en début de CHIP, puis 12 g/m² sur 6 h.

Pour une carcinose péritonéale issue d'un cancer ovarien de stade FIGO IV, les traitements recommandés par le thésaurus national de 2019 sont les suivants (voir algorithme décisionnel en Annexe 6) :

Pour la catégorie de Makar 1,2,3 et 4 avec bon état général et Fagotti < 8, le traitement recommandé est une chirurgie, péritonéale, première complète, suivie d'une chimiothérapie intraveineuse (trois à quatre cycles) en association avec une thérapie ciblée par bevacizumab.

Pour la catégorie de Makar 4 avec vulnérabilités et 5 et/ou Fagotti ≥ 8, le traitement recommandé est une chimiothérapie néoadjuvante (trois à quatre cycles), suivie d'une chirurgie intervalaire péritonéale complète, puis d'une chimiothérapie intraveineuse (trois à quatre cycles) associée à une thérapie ciblée par bevacizumab.

Dans les recommandations actuelles, la CHIP est préconisée dans une seule situation clinique : pour le traitement des carcinoses ovariennes tubaires ou péritonéales primitives, de stade FIGO III, lors d'une chirurgie d'intervalle avec un résidu < 10 mm, réalisée après trois cycles de chimiothérapie intraveineuse (IV), chez des patientes ayant une maladie initialement non résécable (Recommandation, Grade B).

²⁰ Classification selon la charge tumorale et la complexité chirurgicale

²¹ Score en coelioscopie pour évaluer le risque de non résécabilité

Le protocole doit être cisplatine 100 mg/m² distribué à raison de 50 mg/m² en début de procédure, 25 mg/m² à 30 min et 25 mg/m² à 60 min, pour une durée totale de 90 min à 40-41°C, associé à une hyperhydratation et une néphroprotection par thiosulfate de sodium en IV, bolus de 9 g/m² en début de CHIP, puis 12 g/m² sur 6 h (Recommandation, Grade B).

Les algorithmes décisionnels issus de ce thésaurus sont présentés en Annexe 6.

1.3.1.5. Pronostic et survie

D'après le thésaurus national de 2019 du groupe FRANCOGYN (9), le pronostic du cancer de l'ovaire reste sombre avec une survie globale à 5 ans de 43 %, tous stades confondus et la majorité des décès interviennent dans les deux premières années après le diagnostic.

Les trois quarts des patientes sont diagnostiquées à un stade avancé (stade FIGO IIIC et IV), c'est-à-dire avec une diffusion de la maladie au-delà des ovaires, sur toute la surface du péritoine. Ces patientes au stade IIIC-IV de la maladie ont une survie globale à 5 ans inférieure à 20 %.

1.3.1.6. Suivi après traitement

Selon le thésaurus national de 2019 du groupe FRANCOGYN (9), le suivi médical post-traitement est basé sur : une évaluation des symptômes est recommandée à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois puis une fois par an après traitement d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif (Recommandation : grade B).

1.3.2. Carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer colorectal

1.3.2.1. Épidémiologie

Dans le cancer colorectal, les carcinomes péritonéaux sont observés aux stades avancés. Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme parmi les tumeurs solides et représente la 2^e cause de décès par cancer. Les taux d'incidence standardisés Monde (TSM) sont, en 2018, de 34,0 cas pour 100 000 personnes-année chez l'homme et de 23,9 cas pour 100 000 personnes-année chez la femme (rapport hommes/femmes égal à 1,4). Environ 30 % des patients atteints d'un cancer colorectal sont diagnostiqués à un stade avancé (10).

1.3.2.2. Stades du cancer colorectal selon la classification TNM

Le système le plus fréquemment utilisé pour déterminer les stades de cancers est la classification TNM, acronyme anglais qui signifie tumeur, *nodes* (ganglions lymphatiques) et métastases. La classification TNM des cancers du tube digestif prend en compte trois critères (15) :

- l'envahissement de la paroi (taille, profondeur) ;
- la présence ou non de métastases ganglionnaires (et nombres) ;
- la présence ou non de métastases à distance.

Une nouvelle version a été adoptée par l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) et l'*Union for International Cancer Control* (UICC) depuis janvier 2017 (voir Annexe 7).

Le stade des cancers colorectaux au moment du diagnostic est généralement exprimé par un chiffre romain allant de 0 à IV. La présence de carcinome péritonéal est observée aux stades IV. La signification des cinq stades est expliquée ci-dessous.

Tableau 4. Stades du cancer colorectal selon la classification TNM

Stades	Description
Stade 0	La tumeur est <i>in situ</i> , ce qui signifie qu'elle est très superficielle et qu'elle n'envahit pas la sous-muqueuse, que les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et qu'il n'y a pas de métastase à distance.
Stade I	La tumeur envahit la deuxième couche (sous-muqueuse) ou la couche musculaire (muscleuse) de la paroi du côlon ou du rectum, les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et il n'y a pas de métastase à distance.
Stade II	Les cellules cancéreuses ont traversé plusieurs couches de la paroi du côlon ou du rectum, mais aucun ganglion n'est atteint et il n'y a pas de métastase.
Stade III	Les cellules cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques proches de la tumeur.
Stade IV	Le cancer s'est propagé au-delà du côlon ou du rectum, vers des emplacements ou des organes éloignés, généralement le foie ou les poumons.

Source : <https://www.e-cancer.fr/>

1.3.2.3. Principes du traitement curatif de la carcinose péritonéale d'origine colorectale

En 2020, les traitements préconisés par le thésaurus national de la SNFGE (7) sur le cancer colorectal métastatique, pour une carcinose péritonéale incluent : une résection complète des lésions (reliquats < 2 mm), suivie de chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) avec ou sans hyperthermie (CHIP) avec mitomycine, discuté en centres experts (RCP référente RENAPE), lorsque la carcinose est isolée et d'extension modérée chez un malade en bon état général, sans insuffisance viscérale (recommandation : grade B).

La CHIP, si elle est décidée hors essai thérapeutique, doit avoir une morbidité attendue faible et utiliser la mitomycine (arrêt du protocole oxaliplatine) (accord d'experts).

Des critères permettant de discuter l'indication d'une cytoréduction (+/- CHIP) pour carcinose péritonéale, seraient en cours de validation (7).

1.3.2.4. Principes du traitement préventif du cancer colorectal présentant un risque de développer une carcinose péritonéale

En 2020, la CHIP n'est pas un traitement préconisé par le thésaurus national de la SNFGE (7) sur le cancer colorectal métastatique, en prévention d'une carcinose péritonéale.

1.3.2.5. Pronostic et survie

Le cancer colorectal est lié à l'âge ; il concerne dans plus de 95 % des cas des personnes de plus de 50 ans ; il est de bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce. La survie relative²² à cinq ans est de 91 % pour les stades localisés et de 70 % pour les stades avec envahissement locorégional. Pour les situations métastatiques, la survie à cinq ans est de 11 % (16).

1.3.2.6. Suivi après traitement

Une fois les traitements terminés, un suivi régulier est mis en place pendant au minimum 5 ans. On parle de surveillance.

²² La survie relative compare la survie chez un groupe de personnes atteintes de cancer à la survie prévue pour un groupe de personnes dans la population générale qui présentent les mêmes caractéristiques que les personnes atteintes de cancer, comme l'âge, le sexe et le lieu de résidence

1.3.3. Carcinoses péritonéales secondaires à un cancer gastrique

1.3.3.1. Épidémiologie

Au niveau mondial, le cancer gastrique est le 4^e cancer le plus fréquent chez l'homme, le 5^e chez la femme, et la 3^e cause de mortalité par cancer chez l'homme, la 5^e chez la femme. Les taux d'incidence standardisés Monde (TSM) sont, en 2018, respectivement de 6,3 pour 100 000 personnes-année chez l'homme et de 2,7 cas pour 100 000 personnes-année chez la femme (rapport hommes/femmes égal à 2,3) (10).

En France, le cancer de l'estomac est le deuxième cancer digestif le plus fréquent après le cancer colorectal (13^e rang sur 19 localisations examinées en 2012) ; 6 556 nouveaux cas ont été estimés en 2012 (17), une incidence qui reste relativement stable car la projection du nombre de cas de cancer gastrique en 2015 a été estimée à 6 585 (18).

Par ailleurs, près de 4 400 décès liés à ce cancer ont été estimés en 2015 en France métropolitaine (18) (4 411 décès en 2012, le situant au 8^e rang des décès sur 19 localisations examinées (17)).

Dans le cancer gastrique de type adénocarcinome, la carcinose péritonéale correspondrait au stade IV.

1.3.3.2. Stades du cancer gastrique selon la classification TNM

L'adénocarcinome est la forme histologique la plus fréquente touchant plus de 90 % des patients. Les autres tumeurs gastriques comprennent des tumeurs stromales, des tumeurs endocrines ou des lymphomes.

La classification TNM/AJCC est généralement utilisée pour caractériser l'extension de la maladie (voir Annexe 7)

1.3.3.3. Principes du traitement curatif de la carcinose péritonéale d'origine gastrique

En 2019, selon le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) de la SFNGE (8), la chirurgie d'exérèse est le seul traitement curatif du cancer gastrique. Selon le stade, l'exérèse peut se réaliser par endoscopie lorsque les atteintes sont superficielles/peu étendues, par gastrectomie partielle ou totale avec curage ganglionnaire lorsque les atteintes sont plus étendues. Une chimiothérapie peut être réalisée avant et après la chirurgie. Avant la chirurgie, elle permet de réduire la taille de la tumeur et de faciliter sa résection. Après la chirurgie, elle permet d'optimiser l'efficacité de la chirurgie en réduisant le risque de récurrence.

En cas de carcinose péritonéale, la résection avec CHIP est à réserver aux centres experts (accord d'experts). La résection d'une carcinose péritonéale associée à une chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale est indiquée en cas d'adénocarcinome de type intestinal avec un index péritonéal inférieur à 7 chez des patients en bon état général.

L'algorithme de traitement des formes d'adénocarcinomes gastriques localement évoluées et métastatiques est présenté en Annexe 6.

1.3.3.4. Pronostic et survie

Le cancer gastrique est une pathologie de mauvais pronostic ; il présente une survie globale à cinq ans, estimée à 15 %. La survie relative à 5 ans est de 59 % pour les formes localisées, de 21 % pour les formes locorégionales et 2 % pour les formes métastatiques (16).

1.3.4. Cancers rares

1.3.4.1. Épidémiologie

Le **pseudomyxome péritonéal (PMP)** est une maladie rare qui se caractérise par la présence d'une substance gélatineuse dans la cavité péritonéale. Son incidence est estimée par le Réseau RENAPE d'un à deux cas/an par 10⁶ d'habitants, soit environ 65 à 130 cas par an en France. L'âge au moment du diagnostic varierait entre 20 ans et 80 ans (4).

Le **mésothéliome péritonéal (MP)** est également une pathologie rare qui se caractérise par l'envahissement diffus des surfaces péritonéales. L'âge moyen de survenue est de 50 ans (5). Son incidence, selon le réseau RENAPE, est estimée aujourd'hui de 0,5 à 3 cas/an par 10⁶ d'habitants chez l'homme et de 0,2 à 2 cas par million d'habitants chez la femme, soit environ de 45 à 325 cas par an en France.

1.3.4.2. Principes du traitement des cancers rares (PMP et MP)

Les stratégies de prise en charge thérapeutique des cancers rares du péritoine sont décrites par le réseau RENAPE (4) et les thésaurus nationaux (19, 20)

Il n'existe à ce jour aucune recommandation de prise en charge clinique validée et aucun produit cytotoxique n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne dans ces indications. Le traitement est pluridisciplinaire et doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au sein d'un centre expert du réseau RENAPE.

Le traitement du PMP en France se faisait par une chirurgie de cytoréduction seule ou associée à une chimiothérapie intrapéritonéale sans hyperthermie ou systémique avant le développement de la CHIP.

Le traitement du MP associait quant à lui une chirurgie de cytoréduction à une chimiothérapie intrapéritonéale peropératoire sans hyperthermie ou systémique.

Une chimiothérapie systémique est parfois utilisée en traitement palliatif des cancers rares, quand il s'agit d'une maladie métastatique ou que la maladie est non résécable/le patient non opérable.

Les algorithmes de traitement sont présentés en Annexe 6.

1.3.4.3. Pronostic et survie

Selon le réseau RENAPE, le pronostic du mésothéliome péritonéal est très réservé en l'absence de prise en charge thérapeutique adaptée ou de simple traitement médical, avec une médiane de survie estimée à 1 an.

Après traitement combiné (chirurgie de cytoréduction complète et CHIP) d'un pseudomyxome péritonéal non agressif, le taux de survie atteint 70 % à 20 ans pour les patients pris en charge par un centre expert. L'efficacité des traitements par chimiothérapie n'est pas rapportée par le réseau RENAPE.

1.4. État des lieux des principales évaluations technologiques et recommandations nationales, relatives à la CHIP

Depuis l'évaluation de l'Anaes en 2003 (2) et la publication du STIC en 2010 (21), aucune HTA française sur la CHIP n'a été publiée. Néanmoins, sur les dix dernières années ont été notamment identifiés :

- une HTA publiée par le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) en 2010 (22) sur la prise en charge des carcinomes péritonéaux secondaires à divers cancers primitifs avancés ; elle préconisait une réalisation de la CHIP en centres experts et la poursuite des

recherches cliniques ; une mise à jour de cette recommandation est en cours pour une publication prévue en 2021 ;

- deux recommandations du *National Health Service* (NHS) (23, 24), l'une en 2013 sur la prise en charge des carcinomes péritonéaux d'origine colorectale, gastrique, ovarienne et pancréatique et l'autre en 2015 sur la prise en charge du mésothéliome péritonéal ; ces deux recommandations ont des conclusions similaires à celles du NICE ;
- une recommandation portant spécifiquement sur la CHIP et publiée en mars 2021 par le NICE (25) ;
- des thésaurus nationaux de cancérologie digestive (TNCD) et gynécologique, rédigés par les sociétés professionnelles (françaises) des spécialités concernées ; ils présentent des recommandations de bonne pratique à destination des professionnels de santé sur la CHIP (7-9, 19, 20, 26) ;
- des recommandations issues de groupes de recherche sur les cancers péritonéaux.

La synthèse des recommandations et conclusions des différents documents est présentée ci-après.

1.4.1. En France

Huit recommandations françaises ont été identifiées dont cinq thésaurus et un accord d'experts (voir Tableau 5).

Tableau 5. Synthèse des principales données des recommandations françaises

Promoteur Année - Référence	Indication(s) Concerné(es)	Recommandations, conclusions
Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes), 2003 (2)	Toutes	Validation de la CHIP dans trois indications avec réévaluation dans deux ans : – traitement curatif de deux cancers rares : pseudomyxome et mésothéliome ; – traitement curatif des carcinomes d'origine colorectale. Indications relevant encore de la recherche clinique : – traitement curatif des carcinomes d'origine gastrique et ovarienne ; – traitement préventif quel que soit le cancer primitif : colorectal, gastrique, ovarien et autres cancers rares.
Institut national du cancer (INCa), 2010 (21)	Pseudomyxome (n= 47), mésothéliome (n=11), colorectal (n= 64), ovaire (n=21), estomac (n=2), autres (n= 8)	Principaux résultats cliniques disponibles : – Étude prospective : La population était constituée d'une majorité de femmes (70 %). L'âge moyen des patients inclus était de 50 ans. Le cancer colorectal était à l'origine de la carcinose péritonéale la plus courante (38 %), suivie par les pseudomyxomes (27 %) et le cancer de l'ovaire (24 %). La durée d'intervention pour la CHIP était comprise entre 6 et 9 heures selon l'origine de la carcinose. L'index péritonéal était une variable indicatrice de l'étendue de la carcinose qui expliquait une part importante de la variabilité des durées de séjour et des coûts par séjour. La durée d'hospitalisation était en moyenne de 25 jours et comportait un passage en réanimation pour environ ¼ des patients. La moitié des patients ont eu au moins une complication à la suite de la CHIP. Le taux de survie 2 ans après la CHIP s'élevait à 78 % et le taux de survie sans récurrence à 30 %. – Étude rétrospective : Trois ans après le diagnostic de la carcinose, la médiane de survie n'était pas atteinte dans le groupe CHIP alors qu'elle était de 24,8 mois dans groupe CHIMIO. Le

Promoteur Année - Référence	Indication(s) Concerné(es)	Recommandations, conclusions
		taux de survie à 3 ans était de 72 % [95 % CI: 57-83 %] dans le groupe CHIP et de 32 % [95 % CI: 20-48 %] dans le groupe CHIMIO. Principaux résultats médico-économiques disponibles : – Étude prospective : Le coût du séjour s'élevait en moyenne à 36 372 euros et était fortement variable. L'index péritonéal, le passage en réanimation ou en unité de soins postopératoire, la survenue d'une complication et le type de chimiothérapie intrapéritonéale (oxaliplatine versus mytomyicine) expliquaient 50 % de la variabilité du coût par séjour. Le coût de l'intervention représentait environ 20 % du coût par séjour. La recette T2A ne couvrait en moyenne que 54 % du coût du séjour (cf. PARTIE 1). – Étude rétrospective : Le coût des hospitalisations au cours des trois ans suivant le diagnostic de la carcinose dans chaque groupe était : 77,524 (écart type : 29,031) pour le groupe CHIP et 34,493 (écart type : 19,098) pour le groupe CHIMIO. Le coût du séjour pour CHIP était de 33,659 € (écart type : 10,635). La méthode Bang et Tsiatis a été appliquée pour tenir compte des données de coûts censurées et l'intervalle de confiance pour le ratio coût/efficacité a été calculé par la méthode du bootstrap. Le coût par année de vie gagnée s'élevait à 58,086 € [35,893€-112,839€] (cf. PARTIE 2). Conclusions des investigateurs et perspectives : L'étude permet de disposer d'une évaluation des coûts de la CHIP dans plusieurs centres français. Compte tenu du grand bénéfice thérapeutique de la CHIP, un GHM spécifique devrait être créé.
Groupe français de recherche en chirurgie oncologique et gynécologique (FRANCOGYN), 2019 (9)	Ovaire	– Une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) peut être proposée dans les carcinomes ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs de stade FIGO III, lors d'une chirurgie d'intervalle avec un résidu < 10 mm, réalisée après trois cycles de chimiothérapie intraveineuse (IV), chez des patientes ayant une maladie initialement non résécable (Grade B) ; – le protocole doit être cisplatine 100 mg/m² distribué à raison de 50 mg/m² en début de procédure, 25 mg/m² à 30 min et 25 mg/m² à 60 min, pour une durée totale de 90 min à 40 - 41°C, associé à une hyperhydratation et une néphroprotection par thiosulfate de sodium en IV, bolus de 9 g/m² en début de CHIP, puis 12 g/m² sur 6 h (Grade B).
Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE), 2019 (8)	Estomac	La résection d'une carcinose péritonéale associée à une chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale (CHIP) peut être discutée en cas d'adénocarcinome de type intestinal avec un index péritonéal limité (accord d'experts). En cas de carcinose péritonéale, la péritonectomie avec CHIP est à réserver aux centres experts (accord d'experts). La chimio-hyperthermie intra-péritonéale (CHIP) per-opératoire n'est pas validée pour les formes résécables et fait l'objet d'une étude clinique internationale (étude en cours GASTRICHIP PRODIGE 36).
Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE), 2020 (7)	Colon-rectum	– Pour les carcinomes péritonéaux : une résection complète des lésions suivie de CT intrapéritonéale (CIP) +/- hyperthermie (CHIP) doit être discutée dans un centre expert (RCP référente RENAPE) lorsque la carcinose est isolée et d'extension modérée chez un malade en bon état général, sans insuffisance viscérale (recommandation : grade B). Cette association thérapeutique

Promoteur Année - Référence	Indication(s) Concerné(es)	Recommandations, conclusions
		n'est justifiée que si toutes les lésions > 2 mm ont été retirées. Toute carcinose péritonéale de découverte fortuite au cours d'une laparotomie ou d'une coelioscopie en dehors d'un centre expert prépare pour la CHIP doit être décrite précisément dans le but de statuer sur la possibilité d'exérèse, mais aucun geste de résection ne doit être réalisé. La cytoréduction sans chimiothérapie intra péritonéale est une option à discuter en centre expert (accord d'experts). – La CHIP si elle est décidée hors essai thérapeutique doit avoir une morbidité attendue faible et utiliser la mitomycine (arrêt du protocole oxaliplatine) (accord d'experts). – En cas de carcinose synchrone à une lésion primitive non menaçante, l'exérèse de la tumeur primitive doit se faire après chimiothérapie et en tout cas dans le même temps que l'exérèse des lésions péritonéales juste avant la CHIP (accord d'experts).
Abboud <i>et al.</i> , 2019 (27)	Colon-rectum	– En cas de diagnostic de métastases péritonéales (accord fort des experts) : – prendre avis auprès d'une RCP ayant une forte expérience en pathologie du péritoine (réseau BIGRENAPE) ; – transfert ou non du patient à une équipe référente de la CHIP, selon proposition de la RCP. – Concernant la Chimiothérapie systémique (accord fort des experts) : – elle est réalisée en pré et postopératoire ; – pour une durée totale n'excédant pas 6 mois ; – pas d'anti-angiogénique en postopératoire – Concernant la chirurgie d'exérèse (accord fort des experts) : – elle doit être radicale menée par médiane xyphopubienne – pas de cytoréduction par coelioscopie – Une CHIP peut être proposée en dehors d'un essai par une équipe référente de la CHIP (accord faible des experts) : – si l'exérèse est radicale ; – si la morbidité attendue est « raisonnable » ; – si l'indication de CHIP a été posée en RCP ; – l'utilisation de la mitomycine est préférée à l'utilisation de l'oxaliplatine qui est déconseillée pour cette indication.
Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE), 2020 (19)	Mésothéliome péritonéal	Tout(e) patient(e) atteint(e) d'un mésothéliome péritonéal doit être pris(e) en charge au sein d'un centre expert ou de compétence RENAPE avec discussion de la stratégie en RCP spécialisée, expert ou de compétence RENAPE avec discussion de la stratégie en RCP spécialisée (accord d'experts). L'association cisplatine (dose moyenne de 50mg/m²) et adriamycine (dose moyenne de 15mg/m²) à une température de 42°C et pour une durée de 90 min est le protocole le plus largement utilisée. – Mésothéliomes péritonéaux résécables : – une chirurgie de cytoréduction et une CHIP doivent être proposées pour le traitement curatif des mésothéliomes péritonéaux résécables (niveau de recommandation grade B) ; – une CHIP à base de platine, comprenant idéalement deux drogues, doit être proposée après une chirurgie de cytoréduction permettant d'obtenir une maladie tumorale résiduelle de moins de 2,5 mm (niveau de recommandation grade B) ;

Promoteur Année - Référence	Indication(s) Concerné(es)	Recommandations, conclusions
		– en cas de CHIP pour un mésothéliome l'association de choix est cisplatine + doxorubicine. (niveau de recommandation grade C). – Mésothéliomes péritonéaux de résécabilité limitée : – chirurgie de cytoréduction intermédiaire combinée à une CHIP cisplatine -doxorubicine en cas de possibilité de résection secondaire CC-0/1. – Mésothéliomes péritonéaux non résécables ou patients non opérables : – en cas de cytoréduction incomplète de constatation peropératoire, une CHIP peut être proposée (accord d'experts). – Récidive de mésothéliome péritonéal : – une cytoréduction et CHIP itérative doit être proposée aux patients en récidive.
Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE), 2021 (20)	Pseudomyxome péritonéal	La chirurgie de cytoréduction complète suivie de chimiohyperthermie intra-péritonéale (CHIP) est le traitement de référence (grade B). Ce traitement doit être réalisé dans un centre expert appartenant au réseau RENAPE (accord d'experts). La CHIP est effectuée avec mitomycine C, sur une durée de 90 minutes et à une température de 41°C (niveau de recommandation Grade C) soit à ventre ouvert, soit à ventre fermé selon l'expérience du centre (accord d'experts). Ce traitement doit être réalisé dans un centre expert du réseau RENAPE (accord d'experts). Option : une chirurgie de cytoréduction complète itérative, associée ou non à une CHIP, peut être proposée à des patients sélectionnés en fonction de l'étendue de la maladie péritonéale récidivante, du délai de survenue de récidive, de l'histologie du PMP et de l'état général du patient (accord d'experts).

1.4.2. En Europe et à l'international

Vingt-deux recommandations européennes et internationales ont été identifiées sur les dix dernières années (cf. Tableau 6, Tableau 7,

Tableau 8 et Tableau 9) : cinq concernaient le cancer de l'ovaire, huit le cancer colorectal, deux le cancer gastrique, sept les cancers rares (une recommandation date de 2004).

Les recommandations s'appuient globalement sur des niveaux de preuves faibles et des accords d'experts. D'après celles-ci :

- dans les cancers rares et le cancer colorectal, la CHIP peut être proposée en centres experts pour des patients sélectionnés (métastases péritonéales limitées) ;
- dans le cancer de l'ovaire, la CHIP relèverait de la recherche clinique et pourrait être proposée à des patientes sélectionnées selon l'étendue de leurs lésions péritonéales et leur caractère résécable ;
- dans le cancer gastrique, la CHIP n'est pas recommandée en dehors de la recherche clinique.

De plus, une recommandation portant spécifiquement sur la CHIP a été publiée en mars 2021 par le NICE (25). Celle-ci conclut que les données disponibles sur la CHIP sont limitées et de faible niveau de preuve quelle que soit l'indication. Le NICE considère qu'il n'est pas démontré que la CHIP soit une procédure curative, que les protocoles ne sont pas standardisés et que des essais cliniques contrôlés randomisés doivent être menés. Ainsi, le NICE préconise qu'une procédure de CHIP ne doit être utilisée qu'avec des dispositions spéciales ou dans le cadre de la recherche clinique quelle que soit l'indication considérée.

Tableau 6. Synthèse des données des recommandations internationales dans le cancer de l'ovaire

Recommandations Année – Référence – Pays	Indication(s) concernées	Recommandations, conclusions
Europe		
<i>ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease</i> , 2019 (28) Europe	Ovaire	La CHIP n'est pas validée ni pour un premier cancer de l'ovaire, ni pour une récurrence. Elle relève de la recherche clinique , des données prospectives doivent être collectées. La recommandation conclue que la CHIP ne doit pas être préconisée en première ligne de traitement (recommandation de grade A, niveau de preuve II)
<i>Statement of the AGO Kommission Ovar, AGO Study Group, NOGGO, AGO Austria and AGO Switzerland regarding the use of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer</i> , 2016 (29) Allemagne, Autriche, Suisse	Ovaire	Les auteurs concluent que la CHIP est un traitement expérimental et que son utilisation doit être réservée aux essais prospectifs contrôlés randomisés.
Cancer de l'ovaire : diagnostic, traitement et suivi. KCE report, 2016 (30) Belgique	Ovaire	La CHIP ne doit pas être proposée en routine aux patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé. (Recommandation faible, niveau de preuve faible).
International		
<i>Ovarian cancer. NCCN Guidelines</i> , 2021 (31) Etats-Unis	Ovaire	La CHIP peut être considérée chez des patientes atteintes d'un cancer ovarien de stade III dans le cadre d'une chirurgie intervallaire (cisplatine 100mg/m ²) selon le protocole de l'étude OVHIPEC. Les patientes doivent avoir reçu une chimiothérapie néoadjuvante préalable et la résection des lésions doit être maximale (tendre vers le R0). (Niveau de preuve faible 2A ; consensus du NCCN)

<i>The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: management of ovarian neoplasms</i> , 2020 (32) États-Unis	Ovaire	La CHIP n'est pas préconisée pour les patientes en traitement initial ou avec un cancer de l'ovaire de stade FIGO IV. La CHIP peut être considérée chez des patientes atteintes d'un cancer ovarien de stade III dans le cadre d'une chirurgie intervalaire (cisplatine 100mg/m²) selon le protocole de l'étude OVHIPEC. La CHIP peut également être considérée pour des patients en récidive.
---	--------	--

Tableau 7. Synthèse des données des recommandations internationales dans le cancer colorectal

Recommandations Année – Référence – Pays	Indication(s) concernées	Recommandations, conclusions
Europe		
<i>ESMO consensus guidelines for the management of patients with meta-static colorectal cancer</i> , 2016 (33) Europe	Colon-rectum	La CHIP peut être considérée chez des patients atteints d'un cancer colorectal dans des centres très expérimentés en centres experts. (Niveau de preuve III (cohortes prospectives), recommandation de grade B)
Cancer du côlon : diagnostic, traitement et suivi. KCE report, 2014 (34) Belgique	Colon	La chirurgie cytoréductive et la CHIP doivent être proposées à des patients strictement sélectionnés, en bonne condition, qui présentent des métastases limitées à la cavité abdominale, à condition que le nombre de sites métastatiques soit limité et que les métastases puissent être excisées de manière radicale par la chirurgie. La CHIP ne doit être utilisée que moyennant des arrangements spéciaux en matière de consentement et de gouvernance clinique, incluant un audit, ou devrait être pratiquée dans le cadre de la recherche clinique, étant donné le risque significatif de morbidité et de mortalité auquel est associé ce traitement, ce qui nécessite de bien évaluer le rapport risque/bénéfice (c.-à-d. l'amélioration de la survie du patient atteint d'un cancer colorectal). (Recommandation forte, niveau de preuve très faible).
<i>Colorectal cancer. BMJ Best Practice</i> , 2021 (35) Royaume Uni	Colon-rectum	La CHIP est limitée aux centres spécialisés dans la prise en charge des cancers . Des données issues d'essais contrôlés randomisés doivent être conduits.
<i>Colorectal cancer. NICE guideline</i> , 2020 (36) Royaume Uni	Colon-rectum	Patients atteints de cancer colorectal limité avec métastases limitées au péritoine : au sein d'une équipe multidisciplinaire, discuter de l'aiguillage vers un centre expert pour envisager une chirurgie cytoréductive et une CHIP (accord d'experts).
International		
<i>Colon cancer. NCCN Guidelines</i> , 2021 (37) États-Unis	Colon	La chirurgie de cytoréduction et/ou CHIP peut être proposée en centres experts pour des patients sélectionnés, qui présentent des métastases péritonéales limitées, à condition que les métastases puissent être excisées de manière radicale par la chirurgie (R0). Le niveau de preuve étant limité et la mortalité et morbidité liée à la CHIP significative, cette approche reste controversée (avis d'experts)
<i>The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the treatment of colon cancer</i> , 2017 (38) États-Unis	Colon-rectum	Le traitement des patients atteints de carcinose péritonéale isolée doit être multidisciplinaire et personnalisé, il peut inclure une chirurgie cytoréductive avec chimiothérapie intrapéritonéale (avec ou sans hyperthermie).

Recommandations Année – Référence – Pays	Indication(s) concernées	Recommandations, conclusions
		(Niveau de preuve modéré IB, recommandation forte).
<i>The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: management of colorectal metastases</i> , 2020 (39) Etats-Unis	Colon-rectum	Recommande la discussion d'une CHIP associée à la cytoréduction complète au sein de centres experts.
<i>Canadian guidelines on the management of colorectal peritoneal metastases</i> , 2020 (40) Canada	Colon-rectum	Des données complémentaires pour préciser l'intérêt et la place de la CHIP sont attendues (dose, molécule, durée, température).

Tableau 8. Synthèse des données des recommandations internationales dans le cancer de l'estomac

Recommandations Année – Référence – Pays	Indication(s) concernées	Recommandations, conclusions
Europe		
<i>Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016 (41) Europe</i>	Estomac	La CHIP n'est pas recommandée en dehors de la recherche clinique.
International		
<i>The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: management of gastric metastases, 2020 (42) Etats-Unis</i>	Estomac	La CHIP n'est pas recommandée en dehors de la recherche clinique. Elle peut être proposée dans le cadre de registres.

Tableau 9. Synthèse des données des recommandations internationales dans les cancers rares

Recommandations Année – Référence – Pays	Indication(s) concernées	Recommandations, conclusions
Europe		
<i>Clinical Commissioning Policy: cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma, 2015 (24) Royaume Uni</i>	Mésothéliome péritonéal	Il n'y a pas suffisamment de preuves cliniques pour soutenir la mise en place en routine de la chirurgie de cytoréduction + CHIP pour le traitement du mésothéliome péritonéal, sur la base des recherches publiées actuellement.
<i>Complete cytoreduction for pseudomyxoma peritonei (Sugarbaker technique). Interventional procedures guidance, 2004 (43) Royaume Uni</i>	Pseudomyxome péritonéal	Le traitement par cytoréduction + CHIP doit être limité aux centres experts financés par le <i>National Specialist Commissioning Advisory Group</i> (NSCAG). Des données de sécurité et d'efficacité doivent être collectées.
<i>Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment, 2021 (44) Europe</i>	Pseudomyxome péritonéal	En cas de PMP appendiculaire manifeste, un niveau de preuve modéré existe pour soutenir qu'une cytoréduction et une CHIP doivent être réalisées chaque fois que possible. Cependant, une liste de contre-indications est proposée dans cette recommandation : atteinte séreuse étendue de l'intestin grêle, atteinte mésentérique provoquant une rétraction, âge > 75 ans, PCI > 20, atteinte du hile du foie, infiltration de la surface pancréatique antérieure, obstruction urétérale, nécessité d'une résection gastrique complète. Avis d'experts : 80 experts internationaux
<i>Peritoneal mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021 (45) Europe</i>	Mésothéliome péritonéal	Une cytoréduction et une CHIP doivent être réalisées chaque fois que possible en centre experts en tant qu'alternative de la cytoréduction seule ou de la chimiothérapie palliative. Avis d'experts : 80 experts internationaux.
International		
<i>The American Society of Colon and Rectal Surgeons, Clinical Practice Guidelines for the management of appendiceal neoplasms, 2019 (46) Etats-Unis</i>	Tumeurs appendiculaires dont le pseudomyxome péritonéal	Chez certains patients sélectionnés, la chimiothérapie intrapéritonéale (avec ou sans CHIP) peut offrir un avantage supplémentaire pour réduire la récurrence de la maladie péritonéale par rapport à la chirurgie de cytoréduction seule. (Grade de recommandation : forte, basée sur des preuves de qualité moyenne, 1B)

<i>The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: management of peritoneal mesothelioma</i> , 2020 (47) Etats-Unis	Mésothéliome péritonéal	Chez certains patients sélectionnés , la chimiothérapie intrapéritonéale (avec ou sans CHIP) est recommandée.
<i>The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: management of appendiceal neoplasms</i> , 2020 (48) Etats-Unis	Tumeurs appendiculaires dont le pseudomyxome péritonéal	Chez certains patients sélectionnés , la chimiothérapie intrapéritonéale (avec ou sans CHIP) est recommandée.

1.5. Essais cliniques relatifs à la CHIP en cours

1.5.1. Programmes de recherche financés par la collectivité en France

Plusieurs études de recherche clinique avec un financement public ont eu lieu ou sont encore en cours :

deux sur la carcinose péritonéale d'origine colorectale sont clôturés :

- PHRC national de phase 3 randomisé : PHRC ACCORD 15 PRODIGE 7 CHIP (2006-2013) pour le traitement curatif de la carcinose péritonéale secondaire d'un cancer primitif colorectal. L'étude a été publiée en 2021 ;
- PHRC national de phase 3 randomisé : PHRC PROPHYLOCHIP (2009-2019) pour le traitement préventif des patients opérés d'un cancer colorectal avec risque de développer une carcinose péritonéale. L'étude a été publiée en 2020 ;

deux autres programmes de recherche clinique sont encore en cours dans les indications de carcinoses péritonéales secondaires :

- PHRC national de phase 3 randomisé : PHRC CHIPOR (2010-2023) pour le traitement curatif de l'ovaire en récurrence. Le protocole prévoit d'inclure 444 patients et une période de suivi de quatre ans. Aucune publication n'a été identifiée sur ce PHRC ;
- PHRC national de phase 3 randomisé : PHRC GASTRICHIP (2012-2025) pour le traitement curatif du cancer gastrique avancé. Le protocole prévoit d'inclure 322 patients et une période de suivi de 5 ans. À ce jour seul le protocole a été publié.

Et, d'après l'INCa, deux autres programmes devaient être initiés sur le sujet courant 2020 :

- un PHRC financé en 2016, dans le traitement des première ou deuxième récurrences platine du cancer de l'ovaire ;
- un PHRC financé en 2017, pour l'évaluation de la faisabilité et de l'efficacité d'un traitement par pasireotide dans la réduction du taux de complications anastomotiques après chirurgie de cytoréduction complète suivie de CHIP pour carcinose péritonéale (essai de phase 2 randomisé multicentrique).

Tableau 10. Programmes de recherche nationaux terminés ou en cours, par indication

Type de traitement	Indications/Population d'intérêt		Programmes de recherche terminés		Programmes de recherche en cours
I - Traitement à visée curative	Cancers rares d'origine péritonéale	Pseudomyxome péritonéal	STIC 2003 : Traitement curateur de certaines carcinoses péritonéales par exérèse + CHIP.	-	-
		Mésothéliome péritonéal		-	-
	Carcinoses péritonéales	Cancer primitif : Colorectal	Partie 1 : étude prospective (n=153), à visée descriptive incluant un calcul de la survie à 2 ans et 5 ans et un calcul du coût du séjour CHIP pour les centres expérimentés en 2003 (Gustave Roussy, Angers et Montpellier). Origines carcinoses : pseudomyxome : n= 47 ; mésothéliome : n=11 ; colorectal : n= 64 ; ovaire : n=21 ; estomac : n=2 ; autre : n= 8.	PHRC national, phase 3 randomisé : PHRC ACCORD 15 PRODIGE 7 CHIP (NCT00769405, 2006-2013) : Bras de traitement : 1) chirurgie + CHIP + chimio standard ; 2) chirurgie + chimio standard. Publication : Quenet 2021.	-
	Métastases péritonéales résécables	Cancer primitif : Ovarien	Partie 2 : étude coût-efficacité sur données rétrospectives (n=96) comparant la CHIP à la chimiothérapie palliative dans les carcinoses péritonéales d'origine colorectale. CCL rapport INCA : Cette étude permet de disposer d'une évaluation des coûts de la CHIP dans plusieurs centres français. Compte tenu du grand bénéfice thérapeutique de la CHIP, un GHM spécifique devrait être créé. Publications : Elias 2009, Bonastre 2008.	-	PHRC national, phase 3 randomisé : PHRC CHIPOR (NCT01376752, 2010-2023). Traitement cancer de l'ovaire en récurrence. Bras de traitement : 1) chimiothérapie IV (cures platine) + chirurgie ; 2) chimiothérapie IV (cures platine) + chirurgie + CHIP (cisplatine) Pas de publication (n=444, suivi 4 ans)
		Cancer primitif : Gastrique			-

Type de traitement	Indications/Population d'intérêt	Programmes de recherche terminés		Programmes de recherche en cours
II - Traitement préventif CHIP réalisée à titre préventif avant que ne se développe une carcinose péritonéale	Cancer colorectal sans carcinose péritonéale	-	PHRC national, phase 3 randomisé : PHRC PROPHYLOCHIP (NCT01226394, 2009-2019) : traitement préventif des patients opérés d'un cancer colorectal avec risque de développer une carcinose péritonéale Bras de traitement : 1) chimiothérapie IV (6 mois) + surveillance standard ; 2) chimiothérapie IV (6 mois) + chirurgie (laparotomie exploratoire) avec CHIP. Publication : Goéré 2020.	
	Cancer ovarien sans carcinose péritonéale	-	-	-
	Cancer gastrique sans carcinose péritonéale			PHRC national, phase 3 randomisé : PHRC GASTRICHIP (NCT01882933, 2012-2025) : traitement curatif cancer gastrique avancé avec CHIP prophylactique adjuvante car risque de développer une carcinose péritonéale. Bras de traitement : 1) chirurgie (ablation estomac partielle ou totale + curage ganglionnaire) + chimiothérapie IV (5FU+leucovorine) ; 2) chirurgie (ablation estomac partielle ou totale + curage ganglionnaire) + chimiothérapie IV (5FU+leucovorine) + CHIP (oxaliplatine, 30 min, 42°C/43°C). Pas de publication (n=322, suivi 5 ans). Protocole : Glehen 2014.
	Autres	-	-	-

1.5.2. Principales études de phase 3 au niveau mondial

Quatorze essais cliniques de phase 3 en cours ont été identifiés sur le site clinicaltrials.gov (voir Tableau 11) :

- cinq concernaient le cancer de l’ovaire (traitement curatif des CP) ;
- quatre le cancer colorectal (un essai sur le traitement curatif des CP et trois prophylactique) ;
- cinq le cancer gastrique (trois essais sur le traitement curatif des CP et deux prophylactique).

Aucune étude de phase 3 n’a été identifiée pour le traitement des carcinomes péritonéaux primaires (indications de cancers rares).

Tableau 11. Essais cliniques en cours identifiés

Intitulé	Remarques	Protocole CHIP testé	N° Clinical trial
Cancer de l’ovaire (cinq essais)			
<i>Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer (CHIPPI) (CHIPPI)</i>	ECR comparant la survie sans maladie (progression ou rechute ou décès) avec un suivi de cinq ans (n=432). – bras : cytoréduction (première ou intervalle) + chimiothérapie néoadjuvante + chimiothérapie adjuvante +/- CHIP ; – cancer de l’ovaire, stade FIGO III.	Cisplatine (100mg/m ²), 40°C, 90 minutes, en association avec du thio-sulfate de sodium.	NCT03842982
<i>Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy With Paclitaxel in Advanced Ovarian Cancer (hipecova)</i>	ECR comparant la survie globale avec un suivi de trois ans (n=60). – bras : cytoréduction +/- CHIP + chimiothérapie systémique ; – cancer de l’ovaire, premier ou récidive, stade FIGO II, III et IV.	Paclitaxel (175mg/m ²), 60 min à 42-43°C.	NCT02681432
<i>Primary Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) (OVHIPEC-2)</i>	ECR comparant la survie globale avec un suivi de un an (n=538) – bras : cytoréduction +/-CHIP ; – cancer de l’ovaire, premier, stade FIGO III.	Cisplatine	NCT03772028
<i>Efficacy of HIPEC in the Treatment of Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer After Cytoreductive Surgery (EHTASEOCCS)</i>	ECR comparant la survie médiane sans récurrence avec un suivi de trois ans (n=310) – bras : Cytoréduction +/- CHIP + chimiothérapie adjuvante ; – premier cancer avancé de l’ovaire, trompes de Fallope et carcinome péritonéal primaire.	Docetaxel (75 mg/m ²) + Cisplatine (75 mg/m ²) 43°C, 90 min.	NCT03373058
<i>Hyperthermic Intra-peritoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer Recurrence (HORSE)</i>	ECR comparant la survie sans progression avec un suivi de trois ans (n=158) – bras : Cytoréduction +/- CHIP ; – cancer de l’ovaire : première récidive.	Cisplatine (75 mg/m ²), 41-42,5°C, 60 min	NCT01539785
Cancer colorectal (quatre essais)			
<i>Adjuvant Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Versus no HIPEC in Locally Advanced</i>	ECR comparant le taux de métastases péritonéales avec un suivi de trois ans (n=147) – bras : Colectomie +/- CHIP + chimiothérapie adjuvante ; – cancer colorectal métastatiques T3 et T4.	Oxaliplatine (130mg/m ²), 42°C, 30 min Ou	NCT02965248

Colorectal Cancer (APEC Study)		Raltitrexed (3mg/m ²), 42°C, 60 min	
Efficacy of HIPEC in Patients With Colorectal Cancer at High Risk of Peritoneal Carcinomatosis	ECR comparant la survie sans récurrence péritonéale avec un suivi de trois ans (n=688) – bras : Colectomie +/- CHIP + chimiothérapie adjuvante ; – prévention des CP.	Mitomycine (30 mg/m ²), 43°C, 90 min	NCT04370925
Clinical Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Hyperthermic Intra-peritoneal Chemotherapy (HIPEC) With Mitomycin C Used During Surgery for Treatment of Locally Advanced Colorectal Carcinoma (HIPECT4)	ECR comparant la survie sans récurrence locorégionale avec un suivi de trois ans (n=200) – bras : Cytoréduction +/- CHIP ; – prévention des CP, carcinome T4.	Mitomycine (40 mg), 42-43°C, 60 min	NCT02614534
Surgery With HIPEC in Treating Patients With a High Risk of Developing Colorectal Peritoneal Carcinomatosis	ECR comparant la survie sans maladie avec un suivi de trois ans (n=300) – bras : chirurgie +/- CHIP ; – prévention des CP.	Mitomycin (30 mg/m ²) 43°C, 60 min.	NCT02179489
Cancer gastrique (cinq essais)			
Efficacy of HIPEC in the Treatment of Locally Advanced Gastric Cancer After radical Gastrectomy With D2 (EHTLAGCRGD2)	ECR comparant la survie globale avec un suivi de cinq ans (n=584) – bras : gastrectomie +/-CHIP + chimiothérapie adjuvante ; – prévention des CP.	Paclitaxel (75 mg/m ²), 43°C, 60 min à 48h + Paclitaxel (100 mg/m ²), 43°C, 60 min à 72h	NCT02356276
Radical Gastrectomy With/Without HIPEC in Advanced Gastric Cancer Patients	ECR comparant la survie globale avec un suivi de deux ans (n=60) – bras : gastrectomie +/-CHIP + chimiothérapie adjuvante ; – prévention des CP.	Cisplatine (75mg/m ²).	NCT02381847
Cytoreductive Surgery Combined With HIPEC and Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis	ECR comparant la survie médiane à deux ans (n=220) – bras : cytoréduction +/-CHIP + chimiothérapie adjuvante ; – premier cancer gastrique métastatique.	Docetaxel 120 mg, 43±0.5°C, 70 min, 24h post-chirurgie	NCT03023436
Gastrectomy + Cytoreductive Surgery + HIPEC for Gastric Cancer With Peritoneal Dissemination. (PERISCOPE II)	ECR comparant la survie globale à cinq ans (n=106) – bras : cytoréduction gastrectomie + CHIP vs chimiothérapie systémique ; – premier cancer gastrique métastatique.	Oxaliplatine (460mg/m ²), 42 °C + docetaxel (50mg/m ²), 37°C	NCT03348150
Cytoreductive Surgery (CRS) With/Without HIPEC in Gastric Cancer With Peritoneal Carcinomatosis (GASTRIPEC)	ECR comparant la survie globale à 2,5 ans (n=105) – bras : chimiothérapie néoadjuvante + cytoréduction +/- CHIP + chimiothérapie adjuvante ; – cancer gastrique métastatique.	Mitomycine (15 mg/m ²) + Cisplatine (75 mg/m ²)	NCT02158988

2. Méthode d'évaluation

La méthode de travail mise en œuvre dans ce rapport est fondée sur la méthode conventionnelle d'évaluation des actes professionnels de la HAS (49), et a été définie lors du cadrage de cette évaluation (1) : elle a consisté en :

- une analyse critique de la littérature scientifique identifiée après une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, définis dans les grilles PICOTS, établis lors du cadrage de cette évaluation (1) et rappelés ci-dessous ;
- la consultation d'experts *intuitu personae* réunis dans un groupe de travail multidisciplinaire (qui s'est tenu en téléconférence) afin de recueillir leurs positions individuelles, argumentées et fondées sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs pratiques, au regard des données de la littérature ;
- la consultation des organismes professionnels, des associations de patients et des institutions publiques de santé, concernés par le sujet, interrogés comme parties prenantes²³ afin de recueillir leurs points de vue à titre collectif sur une version provisoire du rapport contenant les éléments recueillis précédemment (analyse des données et position d'experts) et les conclusions pouvant en être tirées.

Le rapport d'évaluation ainsi élaboré a ensuite été examiné par la Commission puis validé par le Collège de la HAS.

2.1. Questions d'évaluation

Pour rappel (1), cette évaluation vise à :

- **objectif 1** : évaluer l'**efficacité et la sécurité** de l'acte de CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable afin de définir quelles indications sont validées/non validées ;
- **objectif 2** : définir les **conditions de réalisation** de l'acte de CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable, et de l'hospitalisation qui suit, ainsi que la préparation préopératoire nécessaire et les modalités de suivi post-hospitalisation.

2.2. Stratégie de recherche documentaire/bibliographique et sélection des publications identifiées

2.2.1. Recherche systématique

2.2.1.1. Liste des bases de données bibliographiques interrogées

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- la Cochrane Library ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par les références citées dans les documents analysés.

²³ Au sens du décret 2013-413 du 21 mai 2013, JO RF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5.

Les sites Internet contenant des documents (revues systématiques, méta-analyses, rapports d'évaluation de technologie de santé ou les recommandations de bonne pratique publiées par différents organismes (agence d'éducation, société savante, ministère de la santé) ayant été consultés figurent dans l'Annexe 1.

2.2.1.2. Stratégie d'interrogation des bases et résultats

La recherche initiale a porté sur la période de janvier 2004 à novembre 2019. Une veille a ensuite été réalisée jusqu'au 3 mai 2021. L'équation de recherche adoptée, les étapes successives de l'interrogation et les résultats en matière de nombre total des références identifiées sont présentées en Annexe 1. ; il convient néanmoins de souligner que l'identification du type de document à cette étape correspond à celui indiqué par les bases. Elle ne constitue pas le résultat de l'appréciation méthodologique, réalisée par la HAS lors de l'analyse critique, ce qui explique la différence entre les résultats de ce tableau et les résultats de l'analyse (*cf. infra*).

2.2.1.3. Résultat de la recherche documentaire et bibliographique

Cette recherche ainsi effectuée a permis d'identifier 589 documents.

2.2.2. Sélection des publications identifiées

2.2.2.1. Première sélection

Une analyse sur titre et résumé de ces documents a permis la réalisation d'une première sélection consistant à exclure, sur les critères suivants, les :

- articles hors sujet ;
- articles sans résultats originaux ;
- documents de faible qualité méthodologique (séries de cas, études rétrospectives, études sur animal).

Dans le traitement curatif des CP issues d'un cancer de l'ovaire

À l'issue de cette première sélection, 16 documents ont été retenus : neuf revues systématiques et sept études cliniques.

Les **sept études cliniques** retenues sont : celle de Koole *et al.* en 2021 (50), celle de Koole *et al.* en 2019 (51), celle de van Driel *et al.* en 2018 (52), celle de Mendivil *et al.* en 2017 (53), celle de di Giorgio *et al.* en 2017 (54), celle de d'Hondt *et al.* en 2016 (55) et celle de Spiliotis *et al.* en 2015 (56).

Les **neuf revues systématiques** retenues sont : celle de Zhang *et al.* en 2019 (57), celle de Wu *et al.* en 2019 (58), celle de Wang *et al.* en 2019 (59), celle de Tempfer *et al.* en 2019 (60), celle de Hotouras *et al.* en 2016 (61), celle de Huo *et al.* en 2015 (62), celle de Polom *et al.* en 2016 (63), celle de Dovern *et al.* en 2010 (64) et celle de Ceelen et Flessner en 2010 (65).

Dans le traitement curatif et préventif des CP issues d'un cancer colorectal

À l'issue de cette première sélection, 15 documents ont été retenus : sept revues systématiques et huit études cliniques.

Les **sept revues systématiques** retenues sont : Wisselink *et al.* en 2019 (66), Tonello *et al.* en 2019 (67), Pinto et Pocard en 2019 (68), Follette *et al.* en 2019 (69), Stamou *et al.* en 2018 (70), Huang *et al.* en 2017 (71), Baratti *et al.* en 2016 (72).

Parmi les **huit études cliniques** retenues :

- **six concernaient le traitement curatif de carcinomes péritonéaux d'origine colorectale** : Quénet *et al.* en 2021 (73), Avital *et al.* en 2012 (74), Verwaal *et al.* en 2008 (75), Verwaal *et al.* en 2005 (76), Verwaal *et al.* en 2004 (77) et Verwaal *et al.* en 2003 (78).
- **deux concernaient le traitement préventif de carcinomes péritonéaux d'origine colorectale** : Klaver *et al.* en 2019 (79) et Goéré *et al.* en 2020 (80).

Dans le traitement curatif des CP issues d'un cancer gastrique

À l'issue de cette première sélection, 16 documents ont été retenus : 12 revues systématiques et quatre études cliniques.

Les **quatre études cliniques** retenues sont : Liang en 2016 (81), Rudloff *et al.* en 2014 (82), Yang *et al.* en 2011 (83) et Yarema *et al.* en 2014 (84).

Les **douze revues systématiques retenues** sont : Ellison *et al.* en 2017 (85), Seshadri et Glehen en 2016 (86), Seshadri et Glehen en 2016 (87), Molfino *et al.* en 2019 (88), Skierucha *et al.* en 2017 (89), He *et al.* en 2017 (90), Desiderio *et al.* en 2017 (91), Chia *et al.* en 2016 (92), Mi *et al.* en 2013 (93), Sun *et al.* en 2012 (94), Huang *et al.* en 2012 (95) et Yan *et al.* en 2007 (96).

Dans le traitement curatif des cancers rares

À l'issue de cette première sélection, sept documents ont été retenus : trois revues systématiques et quatre études cliniques.

Les **quatre études cliniques** retenues sont : Levine *et al.* en 2018 (97), Ihemelandu *et al.* en 2017 (98), Moaven *et al.* en 2020 (99) et Roy *et al.* en 2020 (100).

Les **trois revues systématiques retenues** sont : Shaib *et al.* en 2017 (101), Helm *et al.* en 2015 (102) et Noiret *et al.* en 2019 (103).

Conditions de réalisation (question 2)

Toutes les publications décrivant les conditions de réalisation de la CHIP ont été retenues que ce soient les recommandations, les revues générales ou encore les articles des commentaires des experts français réalisant la CHIP.

2.2.2.2. Seconde sélection

Cette seconde sélection s'est faite après lecture en texte intégral sur la base des critères contenus dans les PICOTS définis lors du cadrage (1) ; ces critères sont spécifiques pour chaque question d'évaluation. Ces PICOTS sont :

- ➔ **Question 1 : Évaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'acte de CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable afin de définir quelles indications sont validées/non validées.**

Patients	– Pour les indications à visée curative, patients adultes (>18 ans) présentant : - une carcinome péritonéale primitive résécable de type pseudomyxome péritonéal ou mésothéliome péritonéal ; - des métastases péritonéales résécables issues d'un cancer primitif ovarien, gastrique ou colorectal. – Pour les indications à visée préventive, patients adultes (>18 ans) : - opérés d'un cancer colorectal avec risque de développer une carcinome péritonéale²⁴.
Intervention	– CHIP associée (indications à visée curative) ou non (indications à visée préventive) à une cytoréduction préalable.

²⁴ Sous réserve de la disponibilité des résultats de l'étude PROPHYLOCHIP.

Comparateur(s)	– Principal : - cytoréduction associée à une chimiothérapie systémique (comparateur décrit dans les études de phase 3 récentes, PHRC et thésaurus). – À défaut : - chimiothérapie systémique seule (comparateur proposé par le demandeur) ou ; - cytoréduction seule.
Critères d'évaluation/de jugement (Outcomes)	Critères cliniques d'efficacité : principal : survie globale, secondaire : survie sans progression. Critères de sécurité : – taux de mortalité per-opératoire, taux de complications per-opératoires : perforation, hémorragies ; taux de complications de grade 3 et 4 liées à l'acte : fistules digestives, abcès ; taux de complications liées à la chimiothérapie : neurotoxicité, néphrotoxicité. Qualité de vie par des échelles validées (EORTC QLQ C30, FACT-G, <i>etc.</i>).
Durée de suivi (Time)	Délai de suivi > 1 an.
Schémas d'études	– Documents publiés depuis 2003²⁵ ; – études randomisées contrôlées ou méta-analyses et revues systématiques ayant sélectionné ce type d'études ; évaluant la sécurité, l'efficacité de la CHIP avec cytoréduction préalable, par rapport aux comparateurs cités ci-dessus. – à défaut études observationnelles ou revues systématiques de la littérature ayant inclus ce type d'études (potentiellement pour les cancers rares).

➔ **Question 2 : Définition des conditions de réalisation de l'acte de CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable et de l'hospitalisation qui suit ; ainsi que la préparation pré-opératoire nécessaire et les modalités de suivi post-hospitalisation.**

Patients	Les mêmes que pour la question 1.
Intervention	La même que pour la question 1.
Conditions de réalisation	– Préparation du patient en amont de l'hospitalisation et de l'intervention : nutritive, physique et psychologique ; – conditions de réalisation de l'intervention : - description des différentes étapes (anesthésie, examen, cytoréduction, CHIP) ; - les différentes cytoréductions possibles ; - préparation du bain de chimiothérapie (molécules, températures, volumes, intervenants, concentrations...) ; - professionnels impliqués, qualification et composition de l'équipe, formation / expérience, acquisition/maintien des compétences, impact de la durée de l'intervention ; - ressources matérielles nécessaires : plateau technique ; - règles de sécurité ; - description de l'hospitalisation (passage USI, REA, services de chirurgie) : durées ; - description de la prise en charge du patient à la suite de l'hospitalisation : professionnels impliqués, formation/information).
Schémas d'étude	Tous types de documents disponibles pour chaque question, notamment enquête, retours d'expérience, recommandations, rapports ou avis institutionnels ou collègues de professionnels, etc.

Dans le traitement curatif des CP secondaires à un cancer de l'ovaire (question 1)

En ce qui concerne les **études cliniques**, cette seconde sélection a abouti à en écarter quatre parmi les sept retenues à l'issue de la première sélection ; elles correspondent à deux études rétrospectives : Mendivil *et al.* (53) et di Giorgio *et al.* (54), une étude observationnelle : d'Hondt *et al.* (55) et une étude

²⁵ Évaluation de l'ANAES

coût-efficacité de Koole *et al.* (51). Ces quatre études ont été écartées car les trois autres rapportent les résultats de deux essais contrôlés randomisés : l'un pour un premier cancer (50, 52) et l'autre pour une récurrence (56) ; ces trois publications ont donc été retenues.

En ce qui concernent les **neuf revues systématiques** retenues à l'issue de la première sélection, elles ont toutes été écartées lors de la seconde sélection car elles incluaient toutes des études observationnelles (principalement rétrospectives), un seul essai contrôlé randomisé pour un premier cancer, celui de van Driel *et al.* en 2018 (52), et un seul essai contrôlé randomisé pour une récurrence, celui de Spiliotis *et al.* en 2015 (56), tous deux retenus parmi les essais revus en texte intégral (voir ci-dessus). Un tableau de synthèse présentant ces revues systématiques figure en Annexe 8.

Dans le traitement curatif ou préventif des CP secondaires à un cancer colorectal (question 1)

En ce qui concerne les **études cliniques**, cette seconde sélection a abouti à en écarter quatre parmi les huit retenues à l'issue de la première sélection ; elles correspondent à une revue de la littérature narrative d'Avital *et al.* en 2012 (74) et trois études qui présentaient une même étude incluse dans l'évaluation de l'Anaes ; Verwaal *et al.* en 2003 (78), Verwaal *et al.* en 2004 (77), et Verwaal *et al.* en 2005 (76) ; pour laquelle l'étude présentant les données à long terme la plus récente a été retenue : Verwaal *et al.* en 2008 (75).

Les études cliniques retenues correspondent à des essais contrôlés randomisés :

- **deux dans le traitement curatif de carcinomes péritonéaux d'origine colorectale** : Quénet *et al.* en 2021 (73), Verwaal *et al.* en 2008 (75) ;
- **deux concernaient le traitement préventif de carcinomes péritonéaux d'origine colorectale** : Klaver *et al.* en 2019 (79), Goéré *et al.* en 2020 (80).

En ce qui concernent les sept revues systématiques retenues à l'issue de la première sélection, elles ont toutes été écartées lors de la seconde sélection car elles incluaient toutes des études observationnelles (principalement rétrospectives), un seul essai contrôlé randomisé pour le traitement curatif des carcinomes péritonéaux d'origine colorectale, celui de Verwaal *et al.* en 2003 (78) inclus dans l'évaluation de l'Anaes a été retenu. Un tableau de synthèse présentant ces revues systématiques figure en Annexe 10.

Dans le traitement curatif des CP secondaires à un cancer gastrique (question 1)

En ce qui concerne les **études cliniques**, cette seconde sélection a abouti à en écarter trois parmi les quatre retenues à l'issue de la première sélection ; elles correspondent à une étude rétrospective monocentrique : celle de Yarema *et al.* en 2014 (84), une revue narrative de la littérature d'un auteur : celle de Liang en 2016 (81) et un ECR avec plus de 80 % de données manquantes sur une population hétérogène de patients dont seuls sept patients présentaient une CP : celui de Rudolf *et al.* en 2014 (82). Un seul essai contrôlé randomisé a donc été retenu : celui de Yang *et al.* en 2011 (83).

En ce qui concernent les **neuf revues systématiques** retenues à l'issue de la première sélection, elles ont toutes été écartées par la seconde sélection car toutes incluaient des études conduites avant 2003 et/ou des patients qui ne présentaient pas de carcinomes péritonéaux, et un seul essai contrôlé randomisé pour le traitement curatif des carcinomes péritonéaux d'origine gastrique, celui de Yang *et al.* en 2011 (83), déjà retenu (voir ci-dessus). Un tableau de synthèse présentant ces revues systématiques figure en Annexe 10.

Dans le traitement curatif des cancers rares (question 1)

En ce qui concerne les **études cliniques**, cette seconde sélection a abouti à écarter les quatre études retenues à l'issue de la première sélection ; elles correspondent à deux études comparant deux protocoles de CHIP entre eux (mitomycine et oxaliplatine), sans comparaison avec les comparateurs définis dans le PICOTS : études de Levine *et al.* en 2018 (97) et Moaven *et al.* en 2020 (99), une étude observationnelle sur l'efficacité de médicaments hémostatiques : celle de Roy *et al.* en 2020 (100) et une série de cas analysée rétrospectivement : celle de Ihemelandu *et al.* en 2017 (98).

En ce qui concerne les **revues systématiques**, cette seconde sélection a abouti à écarter deux références parmi les trois retenues à l'issue de la première sélection car elles correspondent à des revues générales sans recherche systématique de la littérature : celles de Shaib *et al.* en 2017 (101) et de Noiret *et al.* en 2019 (103). La revue systématique de Helm *et al.* en 2015 (102) dans l'indication du mésothéliome péritonéal a été retenue.

Conditions de réalisation (question 2)

Toutes les publications décrivant les conditions de réalisation de la CHIP ont été retenues que ce soient les recommandations de sociétés savantes, les revues générales ou encore les articles des commentaires des experts français réalisant la CHIP.

2.2.2.3. Références fournies par le réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine (RENAPE).

Le réseau RENAPE²⁶, créé en 2009 et labélisé par l'INCa, met en place et organise des filières de soins actives vers les centres experts pour les patients atteints d'un cancer primitif du péritoine.

Il a été sollicité en octobre 2020 pour qu'il fasse part des rapports d'analyse des données du registre RENAPE, des publications d'intérêt publiées sous l'égide du réseau RENAPE ou de toute autre donnée.

Une liste de 85 références a été fournie par le réseau RENAPE :

- dix-huit correspondaient à des recommandations internationales et ont servi à compléter (lorsqu'elles n'avaient pas été identifiées par la veille documentaire) la partie contexte du présent rapport ;
- une recommandation française identifiée par la veille documentaire (27) ;
- cinquante-six études non contrôlées randomisées non retenues par l'analyse de la littérature car elles ne répondaient pas aux critères PICOTS d'évaluation ;
- une revue systématique identifiée et retenue par l'analyse de la littérature dans l'indication du pseudomyxome péritonéal (104) ;
- neuf documents de méthode sur l'élaboration des recommandations, ou réglementaires.

2.2.3. Documents retenus à l'issue de la sélection

À l'issue de l'analyse des publications *in extenso*, dix documents ont été retenus pour répondre à la question 1 ; trois concernaient le cancer de l'ovaire, quatre le cancer colorectal, une étude le cancer gastrique et deux études les cancers rares. Dix documents ont été retenus pour répondre à la question 2.

Pour les données d'efficacité et de sécurité (question 1) :

²⁶ <http://www.renape-online.fr/fr/renape/tumeurs-rares-peritoine-carcinomes-cancer.html>

- une revue systématique a été retenue dans le traitement des cancers rares ;
- une étude portant sur un registre a été retenu dans le traitement des cancers rares ;
- huit essais contrôlés randomisés (ovaire : n=3, colon-rectum : n=4 ; estomac : n=1).

Pour les conditions de réalisation (question 2) :

- dix publications ont été incluses ;
- neuf recommandations professionnelles ;
- un livret de préparation du patient de 2016 de l'Institut Gustave Roussy (IGR) ;
- des informations ont également été tirées de quatre sites Internet : celui des Hospices civils de Lyon²⁷ (un des hôpitaux pratiquant le plus de CHIP en France), celui de l'association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie²⁸, celui de l'INCa²⁹, ainsi que celui de l'association AMARAPE³⁰.

L'ensemble du processus de sélection est résumé dans la **Figure 1** ci-dessous.

²⁷ <https://www.chu-lyon.fr/fr/chimiotherapie-hyperthermique-intra-peritoneale-chip>

²⁸ https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/indications-actuelles-de-la-chip-en-oncologie-digestive/

²⁹ <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Traitements-du-cancer-les-etablissements-autorises/Les-autorisations-de-traitement-du-cancer>

³⁰ AMARAPE est une association loi 1901 créée par des patients atteints de deux maladies rares du péritoine : le pseudomyxome et le mésothéliome : <http://www.amarape.com/>

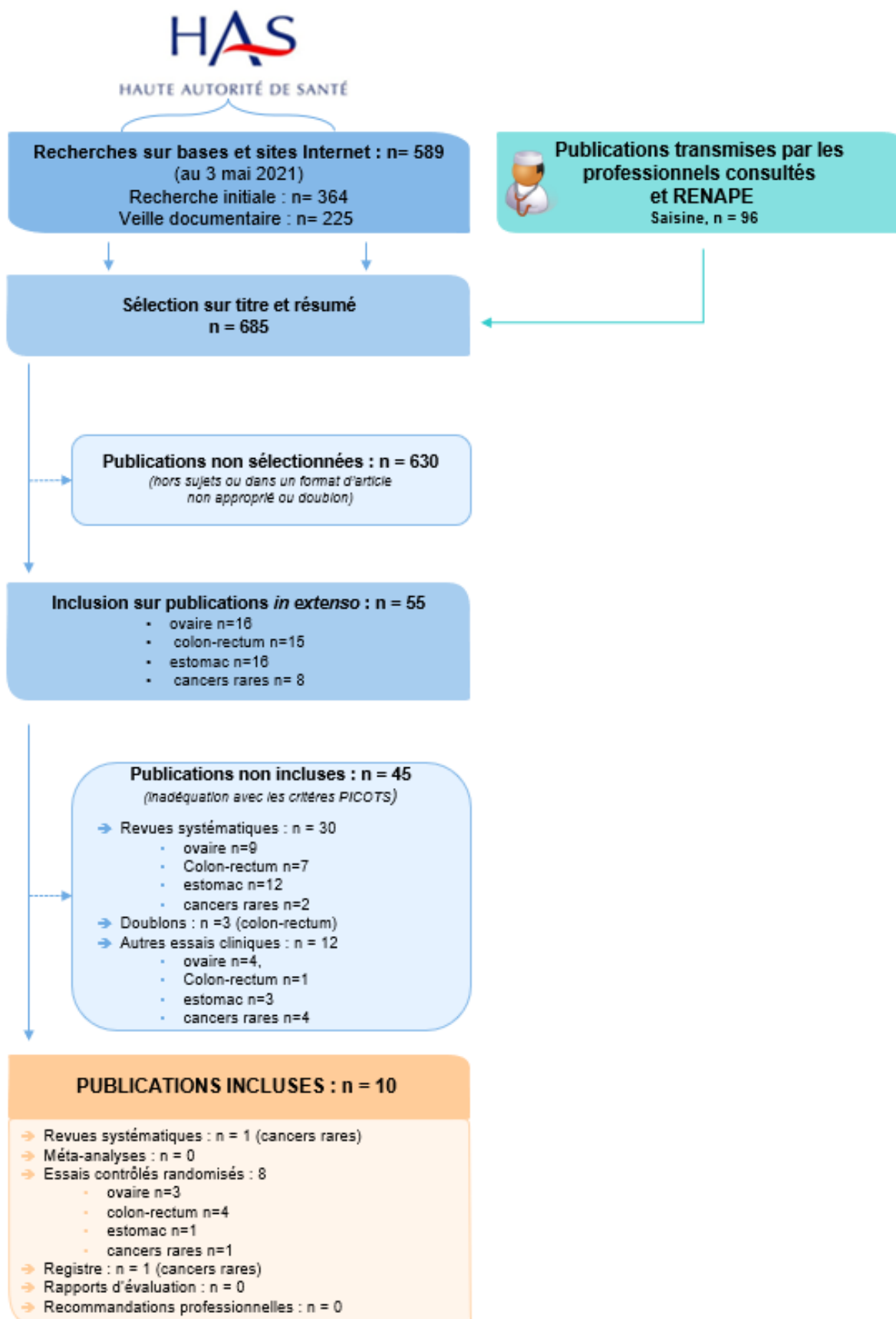


Figure 1. Diagramme de synthèse de la recherche

2.3. Recueil de la position des experts (groupe de travail)

2.3.1. Constitution du groupe de travail multidisciplinaire

Les organismes professionnels et les associations de patients présentés dans le Tableau 12 ont été sollicités pour indiquer des noms d'experts susceptibles de participer au groupe de travail. Cette sollicitation a eu lieu le 8 avril 2020. Les organismes professionnels ont répondu entre le 8 avril et le 20 juillet 2020.

Le Tableau 12 présente aussi le nombre de participants qui était envisagé lors du cadrage (1) pour chaque composante.

Tableau 12. Composition envisagée du groupe de travail - Conseils nationaux professionnels (CNP) et associations de patients sollicités

Spécialités	Effectifs	CNP & Associations de patients
Chirurgie viscérale & digestive	4	Conseil National Professionnel de Chirurgie Viscérale et Digestive (CNPCVD)
Gynécologie obstétrique	2	Conseil National Professionnel de Gynécologie et Obstétrique et Gynécologie Médicale (CNPGO et GM)
Anesthésie-réanimation	2	Conseil National Professionnel d'Anesthésie-Réanimation et de Médecine péri-opératoire (CNP ARMPO)
Anatomocytopathologie	1	Conseil National Professionnel des Pathologistes (CNPath)
Pharmacologie oncologique & clinique	2	Société française de pharmacie clinique (SFPC) Société Française de pharmacie oncologique (SFPO)
Infirmier(e)s de bloc opératoire et de coordination	2	Collège Infirmier Français (CIF)
Psychiatrie Psychologie	1	Société Française et Francophone de Psycho-Oncologie (SFFPO) Conseil National Professionnel de psychiatrie (Fédération française de psychiatrie – CNPP) Fédération Française des Psychologues et de la Psychologie (FFPP)
Radiologie	1	Conseil National Professionnel de radiologie et imagerie médicale (G4)
Oncologie médicale	1	Conseil National Professionnel d'Oncologie (CNPO)
Associations de patients	2 - 3	AMARAPE, Association contre les Maladies Rares du Péritoine La Ligue contre le cancer Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

En parallèle de ces sollicitations, un appel à candidatures a été publié sur le site Internet de la HAS entre le 8 avril et le 11 mai 2020.

2.3.2. Déclarations publiques d'intérêts (DPI)

Une analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) a été réalisée pour toutes les candidatures selon la charte de déontologie de la HAS³¹. À l'issue du processus de sélection, aucune des DPI des membres du groupe de travail ne contenait d'intérêt majeur en relation avec le sujet de cette évaluation.

Les DPI des membres du groupe de travail sont consultables sur le site www.dpi.sante.gouv.fr.

2.3.3. Composition du groupe de travail

Au total, compte tenu des propositions des organismes professionnels, des personnes ayant postulé à l'appel à candidatures et de l'analyse des DPI, le groupe de travail était constitué de six chirurgiens viscéraux et digestifs, deux gynécologues-obstétriciens, deux anesthésistes-réanimateurs, un anatomo-cytopathologiste, un radiologue, une psychiatre, une pharmacienne, trois infirmières et trois patients :

- Monsieur le Professeur Cherif AKLADIOS, chirurgien en gynécologie-obstétrique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, STRASBOURG ;
- Monsieur le Docteur Laurent BERTHOUX, chirurgien en chirurgie viscérale et digestive, Clinique Esquirol Saint Hilaire, AGEN ;
- Madame le Docteur Lucillia BEZU, anesthésiste-réanimatrice, Hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), PARIS ;
- Monsieur le Professeur Frédéric BIBEAU, anatomo-cytopathologiste, Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie, CAEN ;
- Monsieur Jérôme BRUYANT, infirmier IBODE, Institut Bergonié, BORDEAUX ;
- Monsieur le Docteur Anthony DOHAN, radiologue, Hôpital Cochin, PARIS ;
- Madame le Docteur Sylvie DOLBEAULT, psychiatrie, Institut Curie, PARIS ;
- Madame le Professeur Clarisse EVENO, chirurgie viscérale et digestive, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, LILLE ;
- Madame Karine LE DUFF, infirmière IBODE, Polyclinique Keraudren, BREST ;
- Monsieur le Professeur Jérémie LEFEVRE, chirurgien en chirurgie viscérale et digestive, Hôpital Saint-Antoine AP-HP, PARIS ;
- Monsieur le Docteur Brice MALGRAS, militaire et chirurgien en chirurgie viscérale et digestive, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, SAINT-MANDE ;
- Madame Isabelle OGER, patiente, PUTEAUX ;
- Monsieur le Docteur Brice PAQUETTE, chirurgien en chirurgie viscérale et digestive, Centre hospitalier régional universitaire de Besançon, BESANCON ;
- Monsieur le Docteur Charles-André PHILIP, chirurgien en gynécologie-obstétrique, Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, LYON ;
- Madame le Docteur Florence RANCHON, pharmacienne, Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, LYON ;
- Madame Véronique RIVOIRE, patiente, CREST ;
- Monsieur Didier SANDOZ, patient, SURESNES ;
- Madame Christelle WELSCH REMY, infirmière IBODE, Institut de Cancérologie de Lorraine - Alexis Vautrin, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY ;

³¹ https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf

- Monsieur le Docteur Romuald WERNERT, chirurgien en chirurgie viscérale et digestive, Institut de Cancérologie de l'Ouest, SAINT-HERBLAIN ;
- Monsieur le Docteur Gregory WOOD, anesthésiste-réanimateur, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, ROUEN.

Aucun des experts proposés par le Conseil National Professionnel d'Oncologie Médicale n'a pu se rendre disponible pour participer au groupe de travail (et aucune candidature d'oncologue médical n'avait été déposée via l'appel à candidatures).

2.3.4. Contenu et modalité de recueil de la position argumentée des experts du groupe de travail

Le groupe de travail s'est réuni par téléconférence le 27 octobre 2020. Il était composé d'experts présents à titre individuel (*intuitu personae*) et réunis afin d'exprimer leurs positions individuelles argumentées et fondées sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs pratiques, au regard des données de la littérature. Une liste de questions avait été adressée à ses membres 15 jours avant la réunion avec le document de cadrage (1) et une version provisoire du rapport d'évaluation contenant le contexte, la méthode et l'analyse de la littérature. Quatorze des vingt participants ont répondu à ces questions avant la réunion. La synthèse de leurs réponses a été présentée au cours de la réunion, constituant ainsi la trame de la discussion.

Le compte-rendu de cette réunion, relu et validé par l'ensemble des membres du GT entre le 4 et le 31 décembre 2020, figure *in extenso* en Annexe 14. La synthèse de ce compte-rendu, rédigée par la HAS, est présentée dans le chapitre 4.

2.4. Recueil du point de vue des organismes professionnels, associations de patients et institutions publiques de santé

2.4.1. Liste des structures sollicitées

Le Tableau 13 présente la liste des structures sollicitées.

Tableau 13. Liste des structures sollicitées

Organismes des professionnels de santé	Associations de patients	Institutions publiques de santé (et autres)
Conseil national professionnel de Chirurgie Viscérale et Digestive (CNPCVD)	AMARAPE, Association contre les Maladies Rares du Péritoine	Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM)
Conseil national professionnel de Gynécologie et Obstétrique et Gynécologie Médicale (CNPGO et GM)	Ligue contre le cancer	Direction générale de l'offre de soins (DGOS)
Conseil national professionnel d'Anesthésie-Réanimation (CNPAR)	Fondation ARC pour la recherche sur le cancer	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH)
Conseil national professionnel d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (CNPath)		Institut national du cancer (INCa)
Conseil national professionnel de psychiatrie		Institut national de recherche et de sécurité (INRS)

Organismes des professionnels de santé	Associations de patients	Institutions publiques de santé (et autres)
Conseil national professionnel de la Radiologie française et d'Imagerie Médicale (CNPR, G4)		Réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine (RENAPE).
Conseil national professionnel d'Oncologie Médicale (CNPOM)		
Société française de pharmacie clinique (SFPC)		
Société Française de pharmacie oncologique (SFPO)		
Société Française de Psycho-Oncologie (SFPO)		
Société française de chirurgie oncologique (SFCO)		
Collège Infirmier Français (CIF)		
Fédération Française des Psychologues et de la Psychologie (FFPP)		
Conseil national professionnel des infirmiers de bloc opératoire		

2.4.2. Modalités de consultation

Ces différentes structures ont été sollicitées en tant que partie prenante au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013³².

Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS³³.

En pratique, les présidents des organismes et associations ont été sollicités afin que les structures qu'ils représentent expriment leurs points de vue argumentés. Il leur a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS, ainsi qu'un exemplaire du présent rapport d'évaluation de la HAS contenant une présentation du contexte, l'analyse bibliographique, la position argumentée des experts du groupe de travail.

En ce qui concerne les organismes professionnels, les questions portaient sur le caractère complet du rapport, la pertinence de l'analyse, la cohérence entre la conclusion et les données recueillies, l'organisation proposée et la lisibilité du rapport. Cette consultation n'avait pas vocation à remettre en question l'analyse des données recueillies. En ce qui concerne les associations de patients, les questions étaient également axées sur l'information des patients. Pour l'Atih, la Cnam et la DGOS, il s'agissait de savoir si les informations, contenues dans la version provisoire du rapport, étaient suffisantes dans l'hypothèse d'une prise en compte par ces institutions de ce rapport d'évaluation en vue de prendre en charge financièrement la CHIP. Pour l'INCa, l'INRS et le réseau RENAPE, il s'agissait de savoir si ces institutions avaient des commentaires au regard de leurs missions respectives.

³² Décret n°2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du Code de la santé publique <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>

³³ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, mai 2014 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0115_adoption_procedure_parties_prenantes.pdf

Cette sollicitation a été envoyée le 23 février 2021. Les réponses sont parvenues entre le 1^{er} mars et le 8 avril 2021.

Sur les vingt-trois structures consultées, vingt ont répondu :

- neuf ont répondu en remplissant le questionnaire envoyé par la HAS :
 - huit conseils nationaux professionnels : conseil national professionnel (CNP) de Chirurgie viscérale et digestive, CNP d'Anesthésie-réanimation, CNP d'Anatomie et cytologie pathologiques, CNP de la Radiologie française et d'imagerie médicale, CNP d'oncologie médicale, CNP des infirmiers de bloc opératoire, Société Française de Psycho-Oncologie, et Société française de chirurgie oncologique ;
 - ainsi que l'association de patients AMARAPE ;
- sept ont répondu sous la forme d'un courrier : DGOS, CNAM, ATIH, INCa, INRS, RENAPE, et Société Française de pharmacie oncologique ;
- quatre ont indiqué ne pas avoir l'expertise nécessaire ou de membres disponibles pour répondre : CNP de Gynécologie et Obstétrique et Gynécologie Médicale, Collège Infirmier Français, Fédération Française des Psychologues et de la Psychologie, et Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.

Trois des structures sollicitées n'ont pas répondu : CNP de psychiatrie, Société française de pharmacie clinique, et Ligue nationale contre le cancer (LNCC).

Les seize réponses (par courrier ou questionnaire) sont présentées *in extenso* en Annexe 15 et une synthèse est présentée dans le chapitre 5 du présent rapport.

3. Résultats de l'évaluation – données issues de l'analyse critique de la littérature

3.1. Résultats de l'évaluation concernant le traitement curatif des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer de l'ovaire

3.1.1. Description et analyse de la qualité méthodologique des publications sélectionnées

À l'issue de la sélection effectuée (voir ci-dessus, 2.2.2), trois publications correspondant à deux ECR ont été retenues et analysées dans le présent rapport : celles de van Driel *et al.* en 2018 (52) et de Koole *et al.* en 2021 (50), qui rapportent les résultats de l'étude OVHIPEC sur un premier cancer³⁴, et celle de Spiliotis *et al.* en 2015 (56) qui rapporte les résultats d'une étude sur une récurrence de cancer.

Les études retenues pour l'analyse de l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la CHIP dans le traitement curatif du cancer de l'ovaire sont décrites ci-après par indication (premier cancer ou récurrence) et par critère évalué. Dans ces publications, la CHIP a été comparée à la chirurgie de cytoréduction associée à une chimiothérapie systémique. Les résultats détaillés de ces publications sont présentés en Annexe 6.

Une analyse du risque de biais a été réalisée pour chacun des deux essais contrôlés randomisés sélectionnés. Les questions permettant cette analyse sont détaillées et issues d'une adaptation du guide de la *Cochrane collaboration* en Annexe 8. La synthèse de cette analyse figure en Annexe 9. Il en résulte que l'étude OVHIPEC (50, 52) apparaît être de bonne qualité méthodologique tandis que l'étude de Spiliotis *et al.* en 2015 (56) présente un risque de biais élevé.

Premier cancer : étude OVHIPEC (50, 52)

OVHIPEC est une étude de phase III, en ouvert, portant sur le traitement curatif d'un premier cancer de l'ovaire avancé de stade FIGO III. Le critère principal de l'étude était la survie sans progression (SSP), définie comme la durée entre la date de randomisation et la récurrence de la maladie ou sa progression ou le décès de la patiente. Les critères secondaires étaient la survie globale (SG), la toxicité et la qualité de vie. La publication de van Driel *et al.* (52), publiée en 2018, présente les résultats relatifs au critère principal, ainsi que les résultats de SG et de toxicité. La publication de Koole *et al.* (50) publiée en 2021 présente, quant à elle, les résultats de qualité de vie.

L'étude OVHIPEC évalue l'intérêt (efficacité, sécurité et qualité de vie) d'une chimiothérapie par voie intrapéritonéale avec hyperthermie (CHIP) chez des patientes traitées par une chimiothérapie néoadjuvante (trois cures de chimiothérapie en intraveineuse de carboplatine AUC 6 et paclitaxel 175 mg/m²) et par une chirurgie d'intervalles (cytoréduction) (voir 1.3.1). Dans le bras CHIP, la cytoréduction est réalisée dans le même temps opératoire que la CHIP.

À l'issue de la procédure (chirurgie d'intervalles +/- CHIP), les patientes des deux bras ont également reçu une chimiothérapie adjuvante en moyenne un mois après la procédure chirurgicale.

³⁴ C'est-à-dire dans le cadre d'un traitement initial

Pour le calcul de la taille d'échantillon, les auteurs ont estimé qu'une population de 245 patientes avec un suivi suffisant permettrait d'observer 192 récurrences, progression ou décès pour assurer une puissance de 80 % de démontrer une différence de médiane de survie de 50 % supérieure dans le groupe expérimental traité par CHIP. L'hypothèse de médiane de survie sans récurrence dans le bras contrôle était de 18 mois et de 27 mois dans le bras avec CHIP. L'analyse des données a été faite en intention de traiter (ITT).

Huit centres participants étaient répartis aux Pays-Bas et en Belgique. Deux utilisaient la laparoscopie pour juger de la résectabilité des lésions (les critères de non-résectabilité n'étaient pas détaillés) ; dans les autres centres elle était appréciée au moment de l'intervention. La chirurgie était réalisée en ouvert pour toutes les patientes. 245 patientes ont été randomisées au moment de la procédure chirurgicale lorsqu'une chirurgie d'intervalle complète ou optimale était jugée faisable par l'équipe chirurgicale (à l'exception des deux centres ayant pratiqué une laparoscopie diagnostique). La randomisation était faite suivant la méthode de minimisation, par téléphone, avec stratification selon : précédente chirurgie de cytoréduction avant l'étude (oui vs non), l'hôpital où la chirurgie d'intervalle +/- CHIP était réalisée et le nombre de régions atteintes dans la cavité péritonéale avant la chirurgie d'intervalle (0 à 5 vs 6 à 8) : 123 patientes ont été incluses dans le bras contrôle chirurgie sans CHIP et 122 dans le bras expérimental chirurgie + CHIP. La période d'inclusion s'étendait de 2007 à 2016.

La molécule utilisée pour réaliser la CHIP était la cisplatine (dose totale : 100 mg/m² à 40 °C pendant 90 min) avec néphroprotection par thiosulfate de sodium en intraveineuse (dose de 9 g/m², puis sur 6 h à 12 g/m²). La cisplatine a été délivrée en trois fois à un débit de 1l/min (50 % à T0, 25 % à 30 min, 25 % à 60 min). La durée totale de la CHIP était de 120 min. Le rationnel du schéma d'administration du cisplatine et du néphroprotecteur n'était pas explicité dans les deux publications.

Le délai de reprise de la chimiothérapie (chimiothérapie adjuvante) était le même dans les deux bras : délai médian de 33 jours dans le bras chirurgie + CHIP et de 30 jours dans le bras chirurgie seule. 90 % des patientes dans le bras chirurgie et 94 % dans le bras chirurgie + CHIP ont reçu les trois cycles de chimiothérapie post-opératoire prévus.

Pour définir la récurrence, le protocole prévoyait deux modalités : une évaluation par imagerie (CT) à 1, 6, 12 et 24 mois, et une évaluation de CA125 mesuré tous les trois mois pendant deux ans et ensuite tous les six mois jusqu'à cinq ans après la complétion de la chimiothérapie.

Le suivi médian était de 4,7 ans. Dans la publication de Koole *et al.* en 2021 (50), la qualité de vie était évaluée par trois questionnaires : le questionnaire général EORTC-QLQC30 (version 3.0) ainsi que deux modules spécifiques, l'un du cancer ovarien, le questionnaire EORTC-QLQ-OV28 et l'autre du cancer colorectal, le questionnaire EORTC-QLQ-CR38. La qualité de vie était un critère secondaire de l'étude OVHIPEC.

Le calendrier prévu d'évaluation de la qualité de vie était : à l'inclusion (c'est-à-dire au cours des quatre semaines précédant la randomisation), avant l'initiation de la chimiothérapie adjuvante, à la fin du traitement, tous les trois mois jusqu'à deux ans de suivi.

Une patiente du groupe contrôle n'a pas reçu le traitement assigné en raison du retrait de son consentement écrit après la randomisation. Dans le groupe CHIP, quatre patientes n'ont pas reçu le traitement assigné : l'une pour raison technique, trois par suite d'une progression de leur maladie.

Dans le groupe contrôle, une patiente a été perdue de vue après sept mois de suivi à la suite d'une récurrence. Dans le groupe CHIP, deux patientes ont été perdues de vue, l'une à un mois (état de la patiente non connu) et l'autre à 20 mois à la suite d'une récurrence.

Il est à relever que la population de patientes traitées n'est pas représentative de l'ensemble des patientes atteintes de carcinomes péritonéaux secondaires d'un cancer de l'ovaire (potentiellement

traitables par CHIP). La population de l'étude était limitée au stade FIGO III et n'incluaient aucune patiente de stade FIGO IV (patientes les plus graves).

Enfin, la survie globale n'est pas le critère principal de l'étude.

Biais méthodologiques

D'après l'analyse de ses biais, l'étude OVHIPEC apparaît de bonne qualité méthodologique (voir Annexe 9).

Néanmoins, elle a été réalisée en ouvert ainsi l'équipe chirurgicale et les patientes connaissaient leur groupe de traitement. Ceci peut donc présenter des biais de mesure (mesure de la progression par imagerie) et de suivi (qualité de vie mesurée par questionnaires par l'équipe médicale).

Récidive : étude de Spiliotis et al., 2015 (56)

Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée dans un centre en Grèce.

L'objectif de l'étude était d'évaluer chez des patientes atteintes d'un cancer ovarien avancé (stades FIGO IIIc et IV) en récidive, l'intérêt d'ajouter entre une cytoréduction complète et une chimiothérapie adjuvante, une CHIP.

La récidive des patientes faisait suite à un traitement initial par une chirurgie de réduction tumorale non radicale (chirurgie de « debulking » appelée aussi chirurgie de cytoréduction non complète) ou une chirurgie conservatrice (préservant l'ovaire non atteint, la trompe de Fallope et l'utérus), et une chimiothérapie systémique.

Les critères évalués étaient : la survie globale et la récurrence. Le choix du critère principal de l'étude n'est pas précisé dans la publication. Les auteurs ont également procédé à plusieurs comparaisons de survie globale entre les deux groupes de traitement selon les critères suivants : le stade initial de la maladie (FIGO IIIc ou IV), la réponse des patientes aux sels de platine (résistantes ou sensibles), la qualité de la cytoréduction post-opératoire (score de qualité d'exérèse selon le CC score : CC-0 en l'absence de résidu tumoral macroscopique, CC-1 : résidu tumoral $\leq 0,25$ cm, CC-2 : résidu tumoral $0,25 < R < 2,5$ cm) et l'étendue des lésions péritonéales avant la cytoréduction (index de carcinose péritonéale, PCI $>$ ou ≤ 15 , voir Annexe 2).

La méthode de calcul de la taille d'échantillon et l'hypothèse de départ ne sont pas précisées. La méthode d'analyse des données n'est également pas rapportée (*per protocol* ou ITT, tests de comparaison des deux groupes, méthode d'évaluation par imagerie ou autre, calendrier d'évaluation). Aucun *flow-chart* n'est présenté et la gestion des données manquantes n'est pas discutée.

120 patientes ont été incluses et randomisées dans l'étude : 60 dans le bras contrôle et 60 dans le bras expérimental. Le type de randomisation n'était pas précisé et elle était réalisée avant la cytoréduction par un membre de l'équipe statistique qui n'avait pas d'information sur les caractéristiques ou les dossiers médicaux des patientes. La période d'inclusion s'étendait de 2006 à 2013.

La population des patientes était hétérogène au sein d'un même bras. Dans le bras CHIP : 68,3 % des patientes étaient de stade IIIc (41/60) et 31,7 % de stade IV (19/60), dans ce même bras, 36,7 % des patientes étaient résistantes aux sels de platine. Dans le groupe chirurgie + chimiothérapie systémique : 58,3 % des patientes étaient de stade IIIc (35/60) et 41,7 % de stade IV (25/60) ; dans ce bras, 40 % des patientes étaient résistantes aux sels de platine (24/60).

La population de patientes était également hétérogène entre les bras. Il y avait plus de patientes de stade III dans le groupe CHIP (68,3 % vs. 58,3 %) et moins de patientes les plus graves de stade IV (31,7 % vs. 41,7 %).

Deux techniques de CHIP ont été réalisées : en ouvert pour 40 patientes et fermée pour 20 patientes.

Les molécules de chimiothérapie utilisées dans ce protocole pour réaliser la CHIP étaient différentes selon la sensibilité des patientes aux sels de platine. Pour les patientes résistantes (n=26) : doxorubicine 35 mg/m² + [paclitaxel 175 mg/m² ou mitomycine 15 mg/m²]. Pour les autres patientes : cisplatine 100 mg/m² + paclitaxel 175 mg/m².

La CHIP était délivrée 60 min à 42,5°C.

Les traitements reçus après la procédure de cytoréduction +/- CHIP ne sont pas décrits (durées/doses/types/observance des chimiothérapies adjuvantes et autres traitements potentiels).

Les durées de suivi des patientes ne sont pas précisées. Selon les courbes de survie présentées dans la publication, la durée médiane de survie de la population de l'étude n'était pas atteinte à la fin de l'étude (moins de 50 % des patientes randomisées ont été suivies jusqu'à leur décès bien que la survie globale soit un des critères principaux de l'étude).

Les données de survie globale étaient rapportées pour les groupes et les sous-groupes de patientes. Les données de survie sans progression n'étaient pas présentées ni les données de sécurité (morbidité et mortalité).

Cet essai est monocentrique, réalisé en ouvert et ne présente aucun élément sur le calcul de la taille d'échantillon, ni sur l'hypothèse de départ. Les auteurs ont réalisé des comparaisons multiples et ne renseignent pas sur la gestion du l'inflation du risque alpha.

La population traitée au sein d'un même bras était hétérogène (résistantes ou sensibles aux sels de platine) et traitée par deux protocoles de CHIP. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas stratifié les deux bras en fonction du stade de la maladie (le groupe contrôle inclus des patientes moins graves avec +10 % de stade III et -10 % de stade IV). La gestion des données manquantes n'est pas non plus renseignée et le suivi des patients n'est pas décrit (suivi prévu, moyenne, médiane).

Biais méthodologiques

D'après l'analyse de l'étude de Spiliotis *et al.* en 2015 (56), l'étude présente un risque de biais élevé (voir Annexe 9).

Cette étude peut donc présenter des biais de sélection, de mesure, d'attrition et de suivi.

3.1.2. Population cible : description des patientes dans les études cliniques analysées (étendue de la maladie, nature des lésions décrites)

Premier cancer : étude OVHIPEC (50, 52)

Les caractéristiques des patientes de l'étude OVHIPEC sont rapportées dans le Tableau 14.

Les patientes incluses correspondent à la population de patientes retenues pour cette évaluation lors du cadrage. Les patientes présentaient un premier carcinome ovarien, de **stade FIGO III** initialement non résécable (lésions trop étendues) ou avec un résidu supérieur à 1 cm à l'issue de la chirurgie première (voir 1.3.1). Aucune patiente de stade IV n'a été incluse dans l'étude.

Les caractéristiques des patientes des deux bras de l'étude étaient comparables en matière d'âge, état général de santé et autonomie (indice de performance OMS), type histologique de cancer (majorité de cancer séreux de haut grade) et étendue de la carcinose péritonéale (PCI). 10 % des patientes dans chaque groupe avaient subi une chirurgie première (voir 1.3.1) avant inclusion dans l'étude.

Dans le groupe contrôle, 67 % des patientes avaient entre zéro et cinq régions péritonéales atteintes avant la chirurgie intervallaire (voir 1.3.1), 33 % entre six et huit. Dans le groupe CHIP, 68 % patientes

avaient entre zéro et cinq régions péritonéales atteintes avant la chirurgie intervallaire, 32 % entre six et huit.

Dans le groupe contrôle, la proportion des résidus post-cytoréduction était la suivante : 67 % de résidus nul, 31 % de résidus de moins de 10 mm. Dans le groupe expérimental avec CHIP : 69 % de résidus nul et 29 % de résidus de moins de 10 mm.

Récidive : Spiliotis *et al.* en 2015 (56)

Les caractéristiques des patientes de l'étude sont rapportées dans le Tableau 14.

Les patientes incluses correspondent à la population de patientes retenues pour cette évaluation lors du cadrage. Les patientes présentaient un cancer ovarien de **stade IIIc ou IV en récidive** après un traitement initial par chirurgie (cytoréduction ou chirurgie conservatrice) et, chimiothérapie systémique.

La population de patientes était hétérogène dans un même bras, incluant à la fois des patientes résistantes et sensibles aux sels de platine et de fait, traitées par deux protocoles différents de CHIP. Les proportions étaient comparables dans les deux groupes pour ces deux critères. La population était cependant hétérogène entre les bras sur un autre critère : la proportion de patientes de stade III était 10 % supérieure dans le groupe CHIP, la proportion de stade IV (plus graves) 10 % inférieure.

Les caractéristiques des patientes des deux bras de l'étude étaient comparables en matière d'âge, et étendue de la carcinose péritonéale (PCI).

L'état initial des patientes, d'après l'indice de performance de l'OMS n'était pas rapporté (1 ou 2 selon les critères d'inclusion). Le type histologique du cancer des patientes n'était pas précisé. Les proportions de patientes traitées initialement par chirurgie conservative ou de *debulking* n'étaient également pas précisées.

Dans le groupe contrôle, la proportion des résidus post-cytoréduction était la suivante : 55 % de résidu nul (CC-0), 33,3 % de résidus < 2,5 mm (CC-1) et 11,7 % de résidus supérieurs à 2,5 mm (CC-2). Dans le groupe expérimental avec CHIP : 65 % de résidu nul (CC-0), 20 % de résidus CC-1 et 15 % de résidus CC-2.

La récurrence a été diagnostiquée sur l'imagerie (critères RECIST1.1) pour 83 % des patientes et sur une élévation du CA125 pour 17 %.

Tableau 14. Caractéristiques des patientes des études analysées dans le traitement curatif des carcinomes péritonéales d'un cancer ovarien

Auteur, Année	Stades	N	Age	Type histologique du carcinome	Indice de performance de l'OMS : autonomie et état physique	Chirurgie première (par cytoréduction) avant inclusion dans l'étude	Nombre de régions péritonéales atteintes
van Driel, 2018 (52) OVHIPEC	FIGO III (lésions non résecables ou résidus > 1 cm après chirurgie première)	Contrôle : 123	Age médian : 63 (56-66) ans	– Séreux haut grade : 107 (87%) – Séreux bas grade : 2 (2%) – Endométriode HG : 1 (1%) – Endométriode BG : 0 – Mucineux : 2 (2 %) – Cellules claires : 5 (4 %) – Carcinosarcome : 4 (3 %) – Autre : 1 (1 %) – Inconnu : 1 (1 %)	– 0 : 53 (43%) – 1 : 33 (27%) – 2 : 4 (3%) – 3 : 1 (1%) – Inconnu : 32 (26%)	12 (10%)	– 0-5 : 83 (67%) – 6-8 : 40 (33%)
	Premier cancer	Bras CHIP : 122	Age médian : 61 (55-56) ans	– Séreux haut grade : 112 (92%) – Séreux bas grade : 4 (3 %) – Endométriode HG : 1 (1 %) – Endométriode BG : 2 (2 %) – Mucineux : 1 (1 %) – Cellules claires : 0 – Carcinosarcome : 1 (1 %) – Autre : 0 – Inconnu : 1 (1 %)	– 0 : 58 (48 %) – 1 : 29 (24 %) – 2 : 6 (5 %) – 3 : 0 (0 %) – Inconnu : 29 (24%)	12 (10%)	– 0-5 : 83 (68 %) – 6-8 : 39 (32 %)
Spiliotis, 2015 (56)	FIGO IIIc ou FIGO IV	Contrôle : 60 – IIIc : 35/60 – IV : 25/60 40 % résistantes aux sels de platine	Age moyen : 58,1 ans	Non renseigné.	Non décrits pour chaque patient. 1 ou 2 selon le protocole.	Debulking ou conservative. Non décrite pour chaque patient.	– PCI<5 : 8 (13,3 %) – 5≤PCI<10 : 22 (36,7 %) – PCI≥10 : 30 (50 %)
	Récidive	Bras CHIP : 60 – IIIc : 41/60 – IV : 19/60 36,7 % résistantes aux sels de platine	Age moyen : 58,3 ans	Non renseigné.	Non décrits pour chaque patient. 1 ou 2 selon le protocole.	Debulking ou conservative. Non décrite pour chaque patient.	– PCI<5 : 7 (11,7 %) – 5≤PCI<10 : 24 (40 %) – PCI ≥10 : 29 (48,3 %)

3.1.3. Efficacité clinique et oncologique

Pour rappel, les critères d'efficacité fixés pour cette évaluation de la CHIP (voir tableau PICOTS) sont :

- critère clinique d'efficacité principal : survie globale ;
- critère clinique d'efficacité secondaire : survie sans progression ;
- autres critères : qualité de vie.

Critère principal d'évaluation de l'efficacité : survie globale

Dans l'étude OVHIPEC (52), la survie globale était un critère de jugement secondaire. La survie globale médiane (= survie de 50 % des patientes incluses) était de 33,9 mois dans le groupe chirurgie sans CHIP et de 45,7 mois dans le groupe chirurgie + CHIP (différence statistiquement non significative).

Dans l'étude de Spiliotis *et al.* en 2015 (56), la survie globale était un critère de jugement non hiérarchisé en critère principal ou secondaire. La survie globale moyenne était de 26,7 mois dans le groupe avec CHIP et de 13,4 mois dans le groupe contrôle. D'après les auteurs, la différence était statistiquement significative ($p=0,006$), bien que les analyses aient été effectuées sans correction du risque alpha.

Plus précisément, dans cette étude de Spiliotis *et al.* (56), parmi les patientes de stade IIIc, la survie globale moyenne était de 26,9 mois dans le groupe CHIP et de 14,2 mois dans le groupe sans CHIP. Parmi les patientes de stade IV, la survie globale moyenne était de 26,4 mois dans le groupe CHIP et de 11,9 mois dans le groupe sans CHIP. Ces différences (non statistiquement significatives) au sein des stades FIGO sont du même ordre de grandeur que celles observées sur l'ensemble de la population incluse, soit un delta d'environ un an entre le groupe CHIP et le groupe contrôle.

Critère secondaire d'évaluation de l'efficacité : survie sans progression

Dans l'étude OVHIPEC (52), le critère principal de l'étude était la survie sans progression (SSP), définie comme la durée entre la date de randomisation et la récurrence de la maladie ou sa progression ou le décès de la patiente.

D'après l'analyse en ITT, dans le groupe contrôle, 89 % (110/123) ont présenté une récurrence ou sont décédées. Dans le groupe CHIP, 81 % (99/122) ont présenté une récurrence ou sont décédées. HR = 0,66, IC95 % [0,50 ; 0,87], $p=0,003$.

- ➔ Au total, après un suivi médian de 4,7 ans, 76 patientes (62 %) sont décédées dans le groupe contrôle et 61 patientes (50 %) dans le groupe CHIP.

Les survies sans récurrence étaient en médiane de 10,7 mois dans le bras contrôle et 14,2 mois dans le bras CHIP ($p = 0,003$).

- ➔ Il est à noter que l'hypothèse de médiane de survie sans récurrence dans le bras contrôle de 18 mois, définie sur la base des données de la littérature analysée par les auteurs n'a pas été confirmée par les résultats de l'étude (inférieur de 3,8 mois).

Dans l'étude de Spiliotis *et al.* (56), la survie sans progression n'était pas rapportée.

Tableau 15. Données de survies issues des études contrôlées randomisées dans le traitement curatif des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer ovarien

Auteur, Année	Stades	Groupes	N	Suivi	Modalité CHIP	Molécule CHIP	Survie sans progression (récidive ou progression ou décès)	Survie Globale	Décès
van Driel, 2018 (52) OVHIPEC	FIGO III non ré-sécables ou résidus > 1 cm Premier cancer	Chimiothérapie néoadjuvante + Chirurgie intervalaire + chimiothérapie adjuvante	123	Suivi médian : 4,7 ans	-	-	Médiane : 10,7 mois	Médiane : 33,9 mois	76/123 (62 %)
		Chimiothérapie néoadjuvante + Chirurgie intervalaire + CHIP + chimiothérapie adjuvante	122		40°C, 90 min CHIP ouvert	Cisplatine	Médiane : 14,2 mois	Médiane : 45,7 mois	61/122 (50 %)
Spiliotis, 2015 (56)	FIGO IIIc ou FIGO IV	Chirurgie + chimiothérapie systémique	60	Non rapporté	-	-	Non rapporté	Moyenne : 13,4 mois	Non rapporté
	Récidive	Chirurgie + CHIP + chimiothérapie systémique	60		42,5°C, 60 min	Cisplatine + paclitaxel (sensibles aux sels de platines) ou Doxorubicine + [paclitaxel ou mitomycine]	Non rapporté	Moyenne : 26,7 mois	Non rapporté

Qualité de vie

Dans la publication de Koole *et al.* (50) concernant l'étude OVHIPEC, il n'y avait pas de différence de qualité de vie entre les deux bras. Pour rappel, ce critère était un critère secondaire de l'étude, ces résultats ne sont donc qu'exploratoires. À noter que de plus nombreuses données étaient manquantes :

- ➔ 80 % (197/245) des patientes randomisées ont complété au moins un questionnaire : 46 % (91/123) dans le groupe contrôle et 54 % dans le groupe CHIP (106/122). Le nombre moyen de questionnaires complétés parmi les patientes randomisées ayant complété au moins un questionnaire était de 3,1 [1-8] ;

- au total 269 questionnaires ont été complétés dans le groupe chirurgie seule et 344 dans le groupe CHIP. Les données ont été analysées seulement jusqu'à récurrence des patientes malgré le calendrier prévu.

La publication Spiliotis *et al.* (56) ne présentait pas de données de qualité de vie sur les patientes en récidive.

Dans le **traitement curatif d'un premier cancer ovarien**, le seul essai contrôlé randomisé disponible OVHIPEC (50, 52) de bonne qualité méthodologique, rapporte une **différence statistiquement significative de médiane de survie sans progression (récurrence, progression ou décès) en faveur du groupe traité par une chirurgie intervalaire et CHIP** (gain en durée médiane de survie de +3,5 mois : 10,7 mois dans le bras contrôle et 14,2 mois dans le bras CHIP) lorsqu'elle est comparée à une chirurgie intervalaire seule (chez des patientes de stade FIGO III).

Cette étude rapporte également des résultats en matière de survie globale (comme critère secondaire) : la différence de médiane notée entre les deux bras de +11,8 mois en faveur du bras CHIP (33,9 vs. 45,7 mois) n'est pas statistiquement significative.

Aucune différence statistiquement significative n'a non plus été rapportée en matière de qualité de vie dans cette étude.

Dans le **traitement curatif d'un cancer ovarien en récidive**, le seul essai contrôlé randomisé disponible (56), qui présente un risque de biais méthodologique élevé, rapporte des résultats en matière de survie globale en faveur de la CHIP précédée d'une chirurgie, quand elle est comparée à une chirurgie seule (chez des patientes FIGO III et IV). La survie globale moyenne était de 26,7 mois dans le groupe avec CHIP et de 13,4 mois dans le groupe contrôle (différence statistiquement significative d'après les auteurs, sans précision de l'hypothèse de départ toutefois).

Compte tenu des limites liées à la faible qualité méthodologique (critère principal non défini, données manquantes, biais de sélection, d'attrition, de mesure et de suivi) de cette étude, et de l'absence de précision en matière de durée de suivi des patientes, l'interprétation de ces résultats doit être faite avec précaution.

Aucune donnée n'a été rapportée en matière de qualité de vie dans cette étude.

3.1.4. Sécurité

Pour rappel, les critères de sécurité fixés pour cette évaluation de la CHIP (voir tableau PICOTS) sont :

- taux de mortalité per-opératoire ;
- taux de complications per-opératoires : perforation, hémorragies ;
- taux de complications de grade 3 et 4 liées à l'acte : fistules digestives, abcès (morbidité « chirurgicale » liée à la procédure) ;
- taux de complications liées à la chimiothérapie : neurotoxicité, néphrotoxicité (morbidité « médicale » ou toxicité de la CHIP).

Sur les deux études sélectionnées à l'issue de la recherche documentaire, seule l'étude OVHIPEC, avec la publication de van Driel *et al.* en 2018 (52), rapportait des données de sécurité spécifiques à la CHIP dans le cadre de la prise en charge d'un premier cancer de l'ovaire. Les données de sécurité de cette étude sont rapportées dans le Tableau 16 ci-après.

Les principales sont :

- en ce qui concerne le critère de mortalité per-opératoire, sur la période per opératoire de 90 jours, une patiente est décédée dans le bras CHIP et quatre patientes dans le bras contrôle, soit des taux respectifs de 0,8 % et 3,3 % (différence non statistiquement significative d'après les auteurs) ;
- en ce qui concerne le critère des complications per-opératoires, six patientes ont présenté une hémorragie post-opératoire ou une perforation intestinale dans le bras contrôle et deux patientes dans le groupe CHIP, soit des taux de 4,9 % et 1,7 % (différence non statistiquement significative d'après les auteurs) ;
- en ce qui concerne le critère des complications de grade 3 - 4 liées à l'acte, elles ont été rapportées pour 30/122 patientes dans le bras contrôle et 32/118 dans le bras CHIP, soit des taux respectifs de 25 % et 27 % (différence non statistiquement significative, $p=0,76$). Les complications les plus fréquentes étaient les douleurs abdominales, les infections et l'iléus.

Les taux de complications liées à la chimiothérapie (neurotoxicité et néphrotoxicité induite par les traitements) ne sont pas rapportés dans l'étude.

Tableau 16. Événements indésirables rapportés dans les études contrôlées randomisées dans le traitement curatif des carcinomes péritonéales secondaires à un cancer ovarien

Auteur, Année	Stade	Technique chirurgicale	N	EI	Mortalité à 90 jours (toutes causes)	EI de grade 3-4	Hémorragie secondaire	Perforation intestinale	Résection digestive
van Driel, 2018 (52) OVHIPEC	FIGO III non résécables ou résidus > 1 cm	Chimiothérapie néoadjuvante (trois cycles) + Chirurgie intervalaire + chimiothérapie adjuvante	122	>95 %	4	30/122 (25 %)	4/122 (3 %)	2/122 (2 %)	30 dont 13 colostomies ou iléostomies
	Premier cancer	Chimiothérapie néoadjuvante + Chirurgie intervalaire + CHIP + chimiothérapie adjuvante	118	>95 %	1	32/118 (27 %) $p=0,76$, NS	2/118 (2 %)	0	29 dont 21 colostomies ou iléostomies

Dans le **traitement curatif d'un premier cancer ovarien**, le seul essai contrôlé randomisé (OVHIPEC) disponible rapporte des données de sécurité **comparables** dans le groupe traité par CHIP et le groupe traité sans CHIP (aucune différence statistique significative rapportée). Ainsi, le taux de complications de grade 3 et 4 (liées à l'acte) était de 27 % dans le groupe traité par CHIP et de 25 % dans le groupe traité sans CHIP.

Dans le **traitement curatif d'un cancer ovarien en récurrence**, le seul essai contrôlé randomisé analysé **ne rapporte aucun résultat en matière de sécurité**.

3.2. Résultats de l'évaluation concernant le traitement curatif des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer colorectal

3.2.1. Description et analyse de la qualité méthodologique, des publications sélectionnées

3.2.1.1. Études cliniques

À l'issue de la sélection effectuée (voir 2.2.3), deux publications correspondant à deux essais contrôlés randomisés (ECR) ont été retenues et analysées dans le présent rapport : celle de Quénet *et al.* en 2021 (73), présentant les résultats de l'étude ACCORD 15 PRODIGE 7, et celle de Verwaal *et al.* en 2008 (75).

Ces deux études sont décrites ci-après par critère évalué.

Une analyse du risque de biais a été réalisée pour chacun des deux ECR. Les questions permettant cette analyse sont issues d'une adaptation du guide de la *Cochrane collaboration* et détaillées en Annexe 8. La synthèse de cette analyse figure en Annexe 9. Il en résulte que l'étude de Quénet *et al.* en 2021 (73) est de bonne qualité méthodologique bien qu'exposée à des biais de mesure et de suivi (randomisation sans double insu). Celle de Verwaal *et al.* en 2008 (75) est de biais méthodologique élevé.

Étude ACCORD 15 PRODIGE 7 (73)

L'étude ACCORD 15 PRODIGE 7 est un ECR de phase III, multicentrique portant sur le traitement curatif des carcinomes péritonéaux issus d'un premier cancer colorectal ou d'une récurrence. Le critère principal de l'étude était la survie globale définie par la durée entre la randomisation du patient à son décès de toutes causes. Les critères secondaires étaient la survie sans récurrence, les toxicités au traitement (selon la terminologie descriptive des événements indésirables CTC-AE V3.0), la morbidité dont les complications chirurgicales et les facteurs pronostiques de la survie.

Les patients étaient randomisés en deux bras de traitement :

- bras A : les patients ont une chirurgie maximale (cytoréduction) avec une chimiohyperthermie intrapéritonéale en peropératoire (CHIP). Les patients reçoivent également une chimiothérapie systémique d'une durée de 6 mois minimum. La chimiothérapie peut être néo adjuvante, concomitante ou adjuvante à la CHIP. Le protocole de chimiothérapie est laissé au choix de l'investigateur, et lorsque la chimiothérapie est néoadjuvante, doit être arrêté dans le mois précédant la chirurgie, ou dans les 6 semaines si le traitement contient du bévacizumab ;
- bras B : les patients reçoivent le même traitement que dans le bras A (cytoréduction et chimiothérapie), sans la chimiohyperthermie.

L'objectif principal de l'essai est de comparer la survie globale des deux bras.

Pour le calcul de la taille d'échantillon, les auteurs ont estimé qu'une population de 264 patients permettrait de démontrer un gain sur la médiane de survie globale de 30 à 48 mois dans le groupe expérimental traité par CHIP par rapport au groupe contrôle (HR=0,625), avec une puissance de 80 % et un alpha bilatéral de 0,05. L'estimation requerrait 154 décès.

Initialement, 396 patients étaient éligibles pour subir une cytoréduction et 383 ont pu être opérés. L'inclusion définitive dans l'étude et la randomisation étaient réalisées au cours de l'intervention lorsque la cytoréduction réalisée était complète ou avec des résidus inférieurs à 1 mm. Au final, 265 patients dans 17 centres ont été inclus entre le 11 février 2008 et le 6 janvier 2014 : 132 dans le groupe contrôle et 133 dans le groupe CHIP.

La randomisation était réalisée par la méthode de minimisation.

La chirurgie de cytoréduction pouvait être réalisée en ouvert ou en fermé.

La molécule utilisée pour réaliser la CHIP était l'oxaliplatine 460 mg/m² (ou 360mg/m² si chirurgie fermée) à 43 °C pendant 30 min.

Le suivi prévu pour mesurer la survie globale était de trois ans. Le suivi médian était de 63,8 mois (IC_{95%} : [58,9 ; 69,8], EI = 53,0 ; 77,1).

L'analyse des données était prévue en ITT. À noter que 16 patients du groupe contrôle ont subi une CHIP après récurrence (*cross-overs*, *a priori* non prévus au protocole).

Biais méthodologiques

D'après l'analyse de ses biais, l'étude apparaît de bonne qualité méthodologique (voir Annexe 9). Toutefois, l'absence de double insu expose l'étude à des biais de mesure et de suivi.

Étude de Verwaal *et al.* en 2008 (75)

Il s'agit d'un ECR de phase III, monocentrique (Pays-Bas) portant sur le traitement curatif d'un premier cancer colorectal ou d'une récurrence avec carcinose péritonéale. L'analyse de cet essai avait été faite dans l'évaluation de l'Anaes en 2003. Le suivi moyen était alors de 21,6 mois, la survie moyenne était de 12,6 mois dans le groupe contrôle et de 22,3 mois dans le groupe avec CHIP ($p = 0,032$). Dans le présent rapport, la publication retenue présente le suivi à plus long terme des patients.

Le critère principal de l'étude était la survie globale de la date de randomisation jusqu'au décès de toutes causes. Les critères secondaires étaient la survie sans progression, les toxicités et complications liées aux traitements et à la chirurgie.

Les patients étaient randomisés en pré-opératoire soit vers une chimiothérapie intraveineuse (5 FU et leucovorin), soit vers une CHIP avec cytoréduction optimale préalable et chimiothérapie adjuvante.

Dans le groupe contrôle, un traitement chirurgical palliatif en cas d'obstruction intestinale pouvait être pratiqué avant le traitement par chimiothérapie (chirurgie de pontage gastrique, chirurgie de stomie ou résections limitées).

Pour le calcul de la taille d'échantillon, les auteurs ont estimé qu'une population d'au moins 100 patients, permettrait de démontrer un gain de médiane de survie globale à 2 ans de 20 % dans le groupe expérimental traité par CHIP par rapport au groupe contrôle, avec une puissance de 80 % et un alpha bilatéral de 0,05.

Au total, 105 patients ont été inclus et randomisés entre janvier 1998 et août 2001 : 51 dans le groupe contrôle et 54 dans le groupe CHIP. La randomisation était centralisée en préopératoire par ordinateur et stratifiée selon le type de cancer primitif : premier cancer ou récurrence et selon le site anatomique : appendice, colon ou rectum.

La chirurgie de cytoréduction était réalisée en ouvert par laparotomie.

La molécule utilisée pour réaliser la CHIP était la mitomycine à 40°C pendant 90 min (17,5 mg/m² puis 9,8 mg/m² toutes les 30 min).

Le suivi médian prévu pour mesurer la survie globale était de deux ans. Le calendrier de suivi des patients était : tous les trois mois jusqu'à deux ans, tous les six mois jusqu'à cinq ans, puis une fois par an. Le suivi médian de l'étude initiale était de 21,6 mois. Le suivi des patients dans la publication présentée était jusqu'en 2007, de minimum six ans ; et le suivi médian de 94 mois [72-115]. L'analyse était faite en ITT.

Deux patients ont retiré leur consentement après le résultat de leur randomisation, un dans chaque groupe.

Un patient du groupe contrôle à la suite d'une récurrence de sa maladie a été opéré par CHIP à 30 mois (*cross-over*). Dans l'analyse de survie, ce patient a été censuré.

Dans le groupe contrôle, six patients n'ont pas reçu le traitement par chimiothérapie (progression rapide ou absence de consentement) et parmi ceux qui l'ont initié, 12 patients n'ont pas complété leur traitement par chimiothérapie pendant six mois tel que prévu dans le protocole.

Dans le bras CHIP, quatre patients n'ont pas été opérés par cytoréduction et CHIP, mais inclus dans l'analyse (décès ou progression), 14 patients n'ont pas complété leur traitement par chimiothérapie adjuvante pendant six mois tel que prévu dans le protocole. Au total, 33 patients ont reçu en plus de la CHIP, une chimiothérapie adjuvante.

Par ailleurs, les auteurs ont réalisé des analyses de sous-groupes et ne renseignent pas sur la gestion de l'inflation du risque alpha.

Biais méthodologiques

D'après l'analyse de l'étude de Verwaal *et al.* en 2008 (75), l'étude peut présenter des biais de mesure, de suivi et d'analyse (voir Annexe 9).

3.2.2. Population cible : description des patients dans les études cliniques analysées (étendue de la maladie, nature des lésions décrites)

Premier cancer ou récurrence : étude ACCORD 15 PRODIGE 7 (73)

Les données relatives aux caractéristiques des patients de l'étude sont rapportées dans le Tableau 17.

Les patients inclus correspondent à la population de patients retenus pour cette évaluation lors du cadrage. Les patients présentaient un premier cancer colorectal avec une carcinose péritonéale (105 patients) ou suivant une récurrence (160 patients).

Les caractéristiques des patients des deux bras de l'étude étaient comparables en matière d'âge, sexe, état général de santé et autonomie (selon l'indice de performance OMS), étendue de la carcinose péritonéale (index de carcinose péritonéale, PCI), ratio de premier cancer et récurrence et traitements antérieurs à l'étude (pour leur cancer primitif et leur carcinose péritonéale).

Dans le groupe contrôle, 57 % des patients avaient un index PCI inférieur à 11 avant la chirurgie, 14 % compris entre 11 et 15 et 30 % supérieur à 15. Dans le groupe CHIP, 58 % des patients avaient un index PCI inférieur à 11 avant la chirurgie, 21 % compris entre 11 et 15 et 20 % supérieur à 15.

Dans le groupe contrôle, la proportion des résidus post-cytoréduction (= étendue des lésions péritonéales avant l'étape de CHIP) était la suivante : 92 % de résidu nul (R0/R1), 8 % de résidus de moins de 1 mm (R2). Dans le groupe expérimental avec CHIP : 89 % de résidu nul (R0/R1), et 11 % de résidus de moins de 1 mm (R2).

Premier cancer ou récurrence : étude de Verwaal *et al.* en 2008 (75)

Les données relatives aux caractéristiques des patients de cette étude sont rapportées dans le Tableau 17.

Les patients inclus correspondent à la population de patients retenus pour cette évaluation lors du cadrage. Les patients présentaient un premier cancer colorectal avec une carcinose péritonéale (58 patients) ou suivant une récurrence (47 patients).

Les caractéristiques des patients des deux bras de l'étude étaient comparables en matière d'âge, état général de santé et autonomie (selon l'indice de performance OMS), site de la tumeur primitive et ratio de premier cancer et récurrence. Les auteurs signalent qu'il y avait plus d'hommes dans le bras CHIP (63 % vs 47 %).

L'étendue des lésions péritonéales des patients avant l'étape de cytoréduction n'était pas rapportée.

Dans le groupe expérimental avec CHIP, la proportion des résidus post-cytoréduction (= étendue des lésions péritonéales avant l'étape de CHIP) était la suivante : 41 % de résidus nuls (cytoréduction complète : R1), 41 % de résidus de moins de 2,5 mm (cytoréduction optimale : R2-a) et 18 % de résidus supérieurs à 2,5 mm (R2-b).

Il est à noter que 11 patients (21,6 %) dans le bras contrôle présentaient une tumeur primitive appendiculaire et non colorectale et sept patients (13,0 %) dans le bras CHIP.

Tableau 17. Caractéristiques des patients des études analysées pour le traitement curatif des carcinomes péritonéaux d'origine colorectale

Auteur, Année	Stades	N	Sexe	Age médian (min-max)	Cancer primitif	Indice de performance de l'OMS : autonomie et état physique	Traitements du cancer primitif avant inclusion dans l'étude	Traitements de la carcinose péritonéale avant inclusion dans l'étude	Index de carcinose péritonéale (PCI)
Quénet, 2021 (73) ACCORD 15 PRODIGE 7	Cancer colorectal avec carcinose péritonéale Premier cancer ou récidive	Contrôle : 132	– Hommes : 67 (50,8 %) – Femmes : 65 (49,2 %)	60 ans (30-74)	– Côlon droit : 51 (39 %) – Côlon transverse : 8 (6 %) – Côlon gauche : 64 (48 %) – Rectum : 14 (11 %) – Inconnu : 4 (3 %)	– 0 : 100 (76,9 %) – 1 : 30 (23,1 %) – 2 : 0 (0 %) – Inconnu : 2 (1,5 %)	– Chirurgie : 100 (76 %) – Chimiothérapie : 63 (48 %)	– Chirurgie : 37 (28 %) – Chimiothérapie : 20 (15 %)	– PCI <11 : 75 (57 %) – 11 ≤ PCI ≤ 15 : 18 (14 %) – PCI > 15 : 40 (30 %) PCI médian : 9 (5-15)
		Bras CHIP : 133	– Hommes : 65 (48,9 %) – Femmes : 68 (51,1 %)		– Côlon droit : 51 (38 %) – Côlon transverse : 10 (8 %) – Côlon gauche : 61 (46 %) – Rectum : 13 (10 %) – Inconnu : 1 (1 %)	– 0 : 105 (79,5 %) – 1 : 26 (19,7 %) – 2 : 1 (0,8 %) – Inconnu : 1 (0,8 %)	– Chirurgie : 107 (80 %) – Chimiothérapie : 65 (49 %)	– Chirurgie : 29 (22 %) – Chimiothérapie : 19 (14 %)	– PCI < 11 : 77 (58 %) – 11 ≤ PCI ≤ 15 : 28 (21 %) – PCI > 15 : 27 (20 %) PCI médian : 10 (5-16)
Verwaal, 2008 (75)	Cancer colorectal avec carcinose péritonéale Premier cancer ou récidive	Contrôle : 51 – Premier : 28 (54,9 %) – Récidive : 23 (45,1 %)	– Hommes : 24 (47,1 %) – Femmes : 27 (52,9 %)	55 ans (29-70)	– Colon : 34 (66,7 %) – Rectum : 6 (11,8 %) – Appendice : 11 (21,6 %)	– 0 : 23 (45,1 %) – 1 : 7 (13,7 %) – 2 : 2 (3,9 %) – Inconnu : 19 (37,3 %)	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
		Bras CHIP : 54 – Premier : 30 (55,6 %) – Récidive : 24 (44,4 %)	– Hommes : 34 (63 %) – Femmes : 20 (37 %)	53 ans (28-69)	– Colon : 41 (75,9 %) – Rectum : 6 (11,1 %) – Appendice : 7 (13 %)	– 0 : 30 (55,6 %) – 1 : 9 (16,7 %) – 2 : 0 (0 %) – Inconnu : 15 (27,8 %)	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné

3.2.3. Efficacité clinique et oncologique

Pour rappel, les critères d'efficacité fixés pour cette évaluation de la CHIP (voir tableau PICOTS) sont :

- critère clinique d'efficacité principal : survie globale ;
- critère clinique d'efficacité secondaire : survie sans progression ;
- autres critères : qualité de vie.

Critère principal d'évaluation de l'efficacité carcinologique : survie globale

Dans l'étude **ACCORD 15 PRODIGE 7 (73)**, la survie globale était le critère principal d'évaluation de l'étude. Après un suivi médian de 63,8 mois, la survie globale médiane était de 41,7 mois IC_{95%} [36,2-53,8], dans le groupe avec CHIP et de 41,2 mois IC_{95%} [35,1-49,7], dans le groupe contrôle. D'après les auteurs, la différence n'était pas statistiquement significative (HR=1,00, IC_{95%} [0,73-1,37], p=0,995).

Les survies globales à un et cinq ans étaient comparables dans les deux groupes (différences non statistiquement significatives). La survie globale à un an était de 86,9 % IC_{95%} [79,7-91,6], dans le bras CHIP et de 88,3 % IC_{95%} [81,4 -92,8], dans le bras contrôle. La survie globale à cinq ans était de 39,4 % IC_{95%} [30,6-48,1], dans le bras CHIP et de 36,7 % IC_{95%} [28,1-45,4] dans le bras contrôle.

Dans l'étude de **Verwaal et al. en 2008 (75)**, la survie globale était le critère principal d'évaluation. Après un suivi minimum de 6 ans pour chaque patient (suivi médian de 94 mois), quatre patients étaient en vie dans le groupe contrôle et cinq patients dans le groupe CHIP (différence non statistiquement significative). Ainsi, les données des survies à long terme ne mettent pas en évidence de différence significative en matière de survie entre les deux groupes, contrairement aux données à court terme rapportées dans la publication de 2003 (78). Dans la publication initiale en 2003 de Verwaal et al. (78), après un suivi médian de 21,6 mois, la médiane de survie était de 12,6 mois dans le groupe contrôle et de 22,3 mois dans le second groupe (p = 0,032).

Une analyse en sous-groupes exploratoires des auteurs met en évidence une médiane de survie de 48 mois dans le groupe de patients pour lesquels la cytoréduction était complète (R1) et la survie à cinq ans de 45 %.

Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité

Dans l'étude **ACCORD 15 PRODIGE 7 (73)**, la survie sans progression n'était pas un critère évalué ; le critère secondaire d'efficacité était la survie sans récurrence (autre critère substitutif de la survie globale). Elle est définie par les auteurs comme l'intervalle entre la randomisation et la première récurrence péritonéale ou à distance ou décès de toutes causes.

Les survies sans récurrence étaient comparables dans les deux groupes et sont rapportées dans le Tableau 18.

Dans l'étude de **Verwaal et al. en 2008 (75)**, la survie sans progression médiane était de 7,7 mois dans le groupe contrôle et de 12,6 mois dans le groupe CHIP (p = 0,020, d'après les auteurs).

Tableau 18. Données de survies issues des études contrôlées randomisées pour le traitement curatif des carcinomes péritonéaux d'origine colorectale

Auteur, Année	Stades	Technique chirurgicale	N	Suivi Médian	Modalité CHIP	Molécule CHIP	Survie globale	Survie sans progression	Survie sans récidive	Décès
Quénet, 2021 (73) ACCORD 15 PRODIGE 7	Cancer colorectal avec carcinome péritonéale Premier cancer ou récidive	Contrôle : Cytoréduction + chimiothérapie systémique (néoadjuvante, adjuvante ou concomitante)	132	63,8 mois (EI : 53,0-77,1)	-		– Médiane : 41,2 mois, IC_{95%} [35,1 ; 49,7] – 1 an : 88,3 % IC_{95%} [81,4 -92,8] – 5 ans : 36,7 % IC_{95%} [28,1-45,4]	Non rapporté	– Médiane : 11,1 mois, IC_{95%}[9,0 ;12,7] – 1 an : 46,1 % IC_{95%} [37,3 ; 54,5] – 5 ans : 13,1 % – IC_{95%} [7,8 ;19,8]	80 (61 %)
		Bras CHIP : Cytoréduction + CHIP + chimiothérapie systémique (néoadjuvante, adjuvante ou concomitante)	133		43°C, 30 min CHIP ouverte ou fermée	Oxaliplatine : – 460mg/m² (CHIP ouverte) ou ; – 360mg/m² (CHIP fermée)	– Médiane : 41,7 mois, IC_{95%} [36,2 ;52,8] – 1 an : 86,9 % IC_{95%} [79,7-91,6] – 5 ans : 39,4 % IC_{95%} [30,6-48,1]	Non rapporté	– Médiane : 13,1 mois IC_{95%} [12,1 ;15,7] – 1 an : 59,0 % IC_{95%} [50,0 ;66,9] – 5 ans : 14,8 % IC_{95%} [9,3 ; 21,6]	79 (59 %)
Verwaal, 2008 (75)	Cancer colorectal avec carcinome péritonéale Premier cancer ou récidive	Contrôle : chimiothérapie systémique	51	94 mois (72-115)	-		4/51 (7,8%)	Médiane : 7,7 mois	12,6 mois	Non rapporté, voir SG
		Bras CHIP : Cytoréduction + CHIP + chimiothérapie systémique adjuvante	54		40°C, 90 min, CHIP ouverte	Mitomycine 17 mg/m ² à T0 puis 8,8 mg/m ² toutes les 30 min	5/54 (9,2 %)	Médiane : 12,6 mois	22,2 mois	Non rapporté, voir SG

Qualité de vie

L'étude **ACCORD 15 PRODIGE 7** publiée par Quénet *et al.* en 2021 (73) et l'étude de Verwaal *et al.* en 2008 (75), ne rapportaient pas de données de qualité de vie.

Dans le **traitement curatif des carcinomes péritonéaux d'origine colorectale (premier cancer ou récurrence)** :

L'essai contrôlé randomisé, **ACCORD 15 PRODIGE 7 (73)**, de bonne qualité méthodologique, **n'a pas démontré de supériorité en faveur du bras traité par CHIP sur les critères d'efficacité** du protocole : survie globale, survie sans récurrence et amélioration de la qualité de vie. Ainsi, après un suivi médian de 63,8 mois, la survie globale médiane était de 41,7 mois dans le groupe avec CHIP et de 41,2 mois dans le groupe contrôle.

Aucune donnée n'a été rapportée en matière de survie sans progression dans cette étude.

L'essai contrôlé randomisé de **Verwaal *et al.* en 2008 (75)**, qui présente plusieurs biais méthodologiques, **n'a pas démontré de supériorité du traitement par CHIP à long terme sur la survie globale** avec un suivi des patients supérieur ou égal à 6 ans. Après un suivi minimum de 6 ans pour chaque patient (suivi médian de 94 mois), quatre patients étaient en vie dans le groupe contrôle et cinq patients dans le groupe CHIP (différence non statistiquement significative).

Aucune donnée n'a été rapportée en matière de qualité de vie dans ces deux études.

3.2.4. Sécurité

Pour rappel, les critères de sécurité fixés pour cette évaluation de la CHIP (voir tableau PICOTS) sont :

- taux de mortalité per-opératoire ;
- taux de complications per-opératoires : perforation, hémorragies ;
- taux de complications de grade 3 et 4 liées à l'acte : fistules digestives, abcès (morbidité « chirurgicale » liée à la procédure) ;
- taux de complications liées à la chimiothérapie : neurotoxicité, néphrotoxicité (morbidité « médicale » ou toxicité de la CHIP).

Étude **ACCORD 15 PRODIGE 7 (73)**

Les données de sécurité sur une période de 30 jours de cette étude sont rapportées dans le Tableau 19 ci-dessous. Des données de sécurité à 60 jours sont également rapportées dans ce tableau.

Les principales sont :

- en ce qui concerne le critère de mortalité per-opératoire, sur la période per opératoire de 30 jours, deux patients sont décédés dans le bras CHIP et deux patients dans le bras contrôle, soit des taux similaires de 2 % ;
- en ce qui concerne le critère des complications per-opératoires, à 30 jours, elles ont été rapportées pour 73 patients dans le bras contrôle et 87 dans le bras CHIP, soit des taux respectifs de 55,3% et 65,4% (différence non statistiquement significative d'après les auteurs). Cinq patients ont présenté une hémorragie post-opératoire ou une perforation intestinale dans le bras contrôle et 15 patients dans le bras CHIP, soit des taux de 3,7 % et 11,4 % (différence non statistiquement significative d'après les auteurs) ;

- en ce qui concerne le critère des complications de grade 3 ou plus liées à l'acte, elles ont été rapportées à 30 jours pour 42 patients dans le bras contrôle et 56 dans le bras CHIP, soit des taux respectifs de 32 % et 42 % (différence non statistiquement significative d'après les auteurs) ;
- en ce qui concerne le critère des complications « dites tardives » de grade 3 ou plus liées à l'acte, elles ont été rapportées à 60 jours pour 20 patients dans le bras contrôle et 34 dans le bras CHIP, soit des taux respectifs de 15 % et 26 % (différence statistiquement significative d'après les auteurs) ;
- en ce qui concerne les complications liées à la chimiothérapie, des complications hématologiques ont été rapportées dans le groupe CHIP à 30 jours : pour 22 patients dans le groupe CHIP et 10 patients dans le groupe contrôle, soit des taux respectifs de 17 % et 9 %.

Dans le **traitement curatif des carcinomes péritonéaux d'origine colorectale (premier cancer ou récurrence)**, l'essai contrôlé randomisé ACCORD 15 PRODIGE 7 (73) rapporte des taux de complications per-opératoires **comparables** dans le groupe traité par CHIP et le groupe traité sans CHIP (aucune différence statistiquement significative rapportée). Ainsi, le taux de complications de grade 3 ou plus (liées à l'acte) était à 30 jours de 42 % dans le groupe traité par CHIP et de 32 % dans le groupe traité sans CHIP (différence non statistiquement significative).

Les complications tardives à 60 jours étaient supérieures dans le groupe CHIP : les taux de complications de grade 3 ou plus étaient de 26 % dans le groupe CHIP et de 15 % dans le groupe traité sans CHIP (différence non statistiquement significative).

Sur cette base, les auteurs estiment que la cytoréduction maximale sans CHIP doit être le traitement de référence.

Étude de Verwaal *et al.* en 2008 (75)

Les données de sécurité de cette étude sont rapportées dans le Tableau 19 ci-dessous. Ces données sont issues de la publication initiale de 2003 (78) présentée dans le rapport de l'Anaes en 2003 (2). L'étude ne présente que les données de sécurité relatives au groupe CHIP.

En ce qui concerne le critère de mortalité per-opératoire, sur la période per-opératoire de 30 jours, huit patients sont décédés dans le bras CHIP, soit un taux de 16 %.

En ce qui concerne le critère des complications per-opératoires, à 30 jours, trois patients ont présenté une hémorragie, soit un taux de 6 %.

En ce qui concerne le critère des complications de grade 3 - 4 liées à l'acte, elles ont été rapportées à 30 jours pour 54 patients : 32 patients ont présenté une complication de grade 3 et 22 patients une complication de grade 4.

Le taux de complications liées à la chimiothérapie était d'au moins 19 %.

Dans le **traitement curatif des carcinomes péritonéaux d'origine colorectale (premier cancer ou récurrence)**, l'essai contrôlé randomisé de Verwaal *et al.* en 2003 (78) rapporte des taux de mortalité et de complications per-opératoires et tardives importants dans le groupe traité par CHIP. Ainsi, sur 54 patients inclus dans ce groupe, 32 ont présenté une complication de grade 3 et 22 une complication de grade 4.

Aucune comparaison entre les deux groupes n'a cependant été réalisée sur les critères de sécurité.

Tableau 19. Événements indésirables rapportés dans les études contrôlées randomisées pour le traitement curatif des carcinomes péritonéaux d'origine colorectale (premier cancer ou récidive)

Auteur, Année	Stade	Technique chirurgicale	N	EI	Mortalité à 30 jours	Mortalité à 60 jours	EI de grade 3-4 à 30 jours	EI de grade 3-4 à 60 jours	Hémorragie secondaire	Perforation intestinale	Résection digestive
Quénet, 2021 (73) ACCORD 15 PRODIGE 7	Cancer colorectal avec carcinose péritonéale Premier cancer ou récidive	Contrôle : Cytoréduction chimiothérapie systémique (néoadjuvante, adjuvante ou concomitante)	132	Non renseigné	2 (2 %)	1 (1 %)	Grade 3 ou plus : 42 (32 %)	Grade 3 ou plus : 20 (15 %)	3 (2,3 %)	2 (1,5 %)	-
		Bras CHIP : Cytoréduction + CHIP + chimiothérapie systémique (néoadjuvante, adjuvante ou concomitante)	133	Non renseigné	2 (2 %)	2 (2 %)	Grade 3 ou plus : 56 (42 %)	Grade 3 ou plus : 34 (26 %)	11 (8,3 %)	4 (3,0 %)	-
Verwaal, 2003 et 2008 (75, 78)	Cancer colorectal avec carcinose péritonéale Premier cancer ou récidive	Contrôle : chimiothérapie systémique	51	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	-	-	-
		Bras CHIP : Cytoréduction + CHIP + chimiothérapie systémique adjuvante	54	Non renseigné	8 (16%)	Non renseigné	Grade 3 : 32 (59 %) Grade 4 : 22 (40 %)	Non renseigné	3 (6 %)	-	Petit intestin : 45 patients Rectum : 25 patients

3.3. Résultats de l'évaluation concernant le traitement préventif des cancers colorectaux présentant un risque de développer une carcinose péritonéale

3.3.1. Description et analyse de la qualité méthodologique, des publications sélectionnées

3.3.1.1. Études cliniques

À l'issue de la sélection effectuée (voir ci-dessus chapitre 2.2.3), deux publications correspondant à deux ECR ont été retenues et analysées dans le présent rapport : celle de Goéré *et al.* en 2020 (80) qui rapporte les résultats du PHRC PROPHYLOCHIP et celle de Klaver *et al.* en 2019 (79) qui rapporte les résultats de l'étude COLOPEC. Les deux études concernaient la prévention des CP, à la suite d'un premier cancer colorectal.

Une analyse du risque de biais a été réalisée pour chacun des deux ECR. Les questions permettant cette analyse sont issues d'une adaptation du guide de la *Cochrane collaboration* et détaillées en Annexe 8. La synthèse de cette analyse figure en Annexe 9. Il en résulte que les études PROPHYLOCHIP (80) et COLOPEC (79) sont de bonne qualité méthodologique bien qu'exposées à des biais de mesure et de suivi (randomisation sans double insu).

PHRC PROPHYLOCHIP (80)

PROPHYLOCHIP (80) est un ECR de phase III, randomisé en ouvert (absence de double insu) et multicentrique. L'objectif de cet essai était d'évaluer l'intérêt d'une seconde opération chirurgicale associée à une CHIP, chez des patients ayant un cancer colorectal et présentant un risque élevé de carcinose péritonéale à l'issue de l'exérèse chirurgicale de leur tumeur primitive.

Les patients opérés d'un cancer colorectal (chirurgie initiale) et ayant un risque élevé de développer une carcinose péritonéale, étaient répartis de façon aléatoire en deux groupes de traitement.

Les quatre critères suivants « de haut risque » de développer une CP étaient définis dans le protocole :

- une carcinose péritonéale minime, retirée en même temps que la tumeur primitive ;
- une métastase ovarienne synchrone ou métachrone sans autre métastase associée ;
- une perforation de la tumeur primitive ;
- une effraction de la tumeur lors de la chirurgie.

Les patients du premier groupe (bras contrôle) ont reçu une chimiothérapie adjuvante par intraveineuse (FOLFOX 4) pendant six mois après leur chirurgie initiale. À l'issue de ce traitement, les patients ne recevaient aucun autre traitement et bénéficiaient d'une surveillance standard.

Les patients du deuxième groupe (bras CHIP) ont reçu le même traitement de chimiothérapie que dans le premier groupe, mais la surveillance standard était remplacée par une nouvelle opération chirurgicale : une laparotomie exploratoire (ou « chirurgie de second look ») afin de supprimer tout début de carcinose et une CHIP. Au cours de la laparotomie exploratoire, une cytoréduction était réalisée en présence de carcinoses péritonéales puis une CHIP (ces patients n'étaient pas exclus de l'étude bien que présentant des CP). En l'absence de carcinoses péritonéales, seule la CHIP était réalisée. La CHIP de cette étude était appelée « CHIP de principe ».

Le critère principal d'évaluation était la survie sans récurrence à trois ans. Étaient considérées comme récidives :

- la récurrence péritonéale prouvée histologiquement ou si le contexte était évocateur (nodules palpables, visibles à l'imagerie, avec élévation concomitante des marqueurs significatifs) ;
- la récurrence à distance (évidente à l'imagerie ou prouvée histologiquement).

Les critères secondaires d'évaluation étaient : la toxicité de la CHIP (selon l'échelle de toxicité NCI-CTC-AE v3.0), la morbidité dont les complications chirurgicales de la chirurgie de second-look (mortalité et complications de grade 3-4), la survie globale à trois et cinq ans, et la survie sans récurrence péritonéale.

Au cours de la laparotomie exploratoire, l'étendue de la carcinose péritonéale était mesurée selon l'index PCI (Annexe 2).

Pour le calcul de la taille d'échantillon, les auteurs ont estimé qu'une population de 150 patients permettrait avec une puissance de 80 % et un alpha bilatéral de 5 %, de démontrer une différence de survie sans récurrence à trois ans, supérieure de 15 % dans le groupe expérimental traité par CHIP (40 % à 65 %). L'analyse des données a été faite en ITT.

Au total, 150 patients ont été randomisés dans 23 centres français entre juin 2010 et mars 2015 : 75 dans chaque bras. La randomisation des patients était faite après le traitement par chimiothérapie adjuvante en l'absence de récurrence (décelable au bilan avant randomisation), par ordinateur, avec stratification selon : le centre, le statut ganglionnaire (NO, N1 ou N2) et le type de groupe à « haut risque » de développer une carcinose péritonéale.

La CHIP était réalisée pendant 30 min à une température de 43°C (42°C minimum). La CHIP pouvait être réalisée à ventre ouvert ou à ventre fermé. Le choix du type de CHIP et de la technique était fait par les centres en fonction de leurs pratiques respectives.

Deux protocoles de CHIP pouvaient être réalisés à savoir :

- Oxaliplatine à la dose de 300mg/m² et irinotécan à la dose de 200 mg/m² ;
- Oxaliplatine seule à la dose de 460mg/m² à ventre ouvert ou à 360 mg/m² à ventre fermé.

L'une de ces préparations devait être diluée dans deux litres de glucosé à 5 %, par mètre carré de surface corporelle. Associée à la perfusion de 400 mg/m² de 5FU intraveineux et 20 mg/m² d'acide folinique en potentialisation, injectés environ 15 minutes avant le début de la CHIP proprement dite.

Le calendrier prévu de suivi clinique, paraclinique et biologique était : à l'inclusion (après les six mois de chimiothérapie par IV), puis tous les trois mois après la chirurgie exploratrice pendant les trois premières années, puis tous les six mois jusqu'à cinq ans de suivi.

Le suivi médian était de 50,8 mois (EI=47,0 ; 54,8).

Huit patients du groupe expérimental (10 %) n'ont pas reçu le traitement assigné (cytoréduction + CHIP) après la randomisation à la suite de retraits de consentement (trois patients), de contre-indications anesthésiques (un patient) et la présence de lésions non résécables constatées au cours de la laparotomie exploratrice (quatre patients). Ces huit patients ont été inclus dans l'analyse du groupe CHIP. 37 patients parmi les 71 opérés présentaient une carcinose péritonéale constatée lors de la laparotomie exploratrice, soit 52,1 %. Pour 11 patients, le diagnostic de carcinose péritonéale opératoire n'a pas été confirmé par les analyses histologiques. 34 patients (47,9 %) ne présentaient aucune lésion péritonéale visible et ont eu une CHIP prophylactique sans cytoréduction. Au total, 67 patients du groupe expérimental ont reçu une CHIP, 53 à ventre ouvert.

Deux patients du groupe expérimental ont reçu une deuxième CHIP à la suite d'une récurrence péritonéale.

À noter que 17 patients du groupe contrôle ont reçu un traitement par cytoréduction + CHIP à la suite d'une récurrence péritonéale (*cross over*). Ces patients ont été inclus dans l'analyse du groupe contrôle.

L'étude a été réalisée en ouvert, ainsi l'équipe chirurgicale et les patients connaissaient leur groupe de traitement. Ceci peut donc présenter des biais de mesure (mesures par imagerie) et de suivi.

Enfin, la survie globale n'est pas le critère principal de l'étude.

Biais méthodologiques

D'après l'analyse de ses biais, l'étude apparaît de bonne qualité méthodologique (voir Annexe 9). Toutefois, l'absence de double insu expose l'étude à des biais de mesure et de suivi.

Étude COLOPEC (79)

COLOPEC (79) est un ECR en ouvert de phase 3 et multicentrique. Mené sur des patients atteints d'un cancer du côlon de stade localement avancé (âge : de 18 à 75 ans), cet essai évalue, du point de vue de la survie sans métastase péritonéale à 18 mois, l'intérêt d'ajouter une CHIP à une chimiothérapie adjuvante systémique.

Les patients atteints d'un cancer colorectal et ayant un risque élevé de développer une carcinose péritonéale, étaient répartis de façon aléatoire en deux groupes de traitement avant la chirurgie initiale de la tumeur primitive.

Les patients du premier groupe (bras contrôle) ont été opérés pour réséquer leur tumeur primitive puis reçu une chimiothérapie systémique adjuvante (capecitabine + oxaliplatine ou fluorouracile + oxaliplatine) pendant six mois après leur chirurgie initiale.

Les patients du deuxième groupe (bras CHIP) ont reçu le même traitement de leur tumeur primitive (résection chirurgicale et chimiothérapie) que dans le premier groupe, et une CHIP était en plus réalisée avant la chimiothérapie systémique adjuvante, dans le même temps opératoire que la chirurgie initiale ou dans les cinq à huit semaines post-opératoires.

La population « à risque » de développer une carcinose péritonéale et incluse dans l'étude correspondait à des patients présentant :

- un cancer du côlon de stade localement avancé (T4) ;
- une perforation de la tumeur primitive.

Les patients présentant une métastase péritonéale étaient exclus.

La survie globale n'est pas le critère principal de l'étude. Le critère principal de l'étude était la survie sans métastase péritonéale à 18 mois (=survie sans récurrence péritonéale). D'après les auteurs, il s'agirait d'un critère de substitution (« *surrogate* ») de la survie globale.

Les critères secondaires étaient la survie globale (SG), les toxicités liées à la CHIP, la survie sans récurrence, la qualité de vie, la durée d'hospitalisation et les coûts. Les données de qualité de vie et de coûts ne sont pas rapportées dans la publication analysée.

Pour l'évaluation du critère principal, une laparoscopie diagnostique était prévue au protocole pour tous les patients sans récurrence diagnostiquée au bilan de suivi à 18 mois (radiologique et biologique).

Pour le calcul de la taille d'échantillon, les auteurs ont estimé qu'une population de 176 patients permettrait d'observer une réduction relative de risque de 60 % à 18 mois de développer une carcinose péritonéale dans le bras expérimental avec un alpha unilatéral de 0,05 et une puissance de 80 %. L'hypothèse de départ estimait la survie sans métastase péritonéale (=récurrence sans récurrence péritonéale) à 18 mois dans le groupe contrôle à 75 % et dans le groupe expérimental à 90 %. L'analyse des données a été faite en ITT.

Neuf centres spécialisés dans le traitement par CHIP aux Pays-Bas ont randomisé 204 patients (102 par bras) entre le 1^{er} avril 2015 et le 20 février 2017. La randomisation était centralisée par ordinateur suivant la méthode de bloc et stratifiée selon : le type de tumeur primitive (T4 ou perforée), le type de chirurgie initiale (laparoscopie ou ouverte) et l'âge des patients (< 65 ans ou ≥ 65 ans).

La randomisation était faite avant la résection de la tumeur primitive (pour les T4) ou en post-opératoire (pour les tumeurs perforées ou les T4 pathologiques confirmés).

La molécule utilisée pour réaliser la CHIP était l'oxaliplatine à 460 mg/m², délivrée en dose unique à 42-43°C pendant 30 min. Elle était faite à ventre ouvert ou fermé.

Le suivi prévu était de 18 mois avec des évaluations à 3, 6, 12 et 18 mois puis un suivi jusqu'à cinq ans. Une coelioscopie (laparoscopie diagnostique) était prévue pour tous les patients ayant atteint 18 mois de suivi sans récurrence péritonéale quel que soit le groupe afin de détecter d'éventuelles lésions péritonéales.

Au cours de la période de suivi, en cas de récurrence confirmée histologiquement les *cross-overs* et changements de protocole de CHIP étaient autorisés dans l'étude : dans le groupe contrôle, les patients en récurrence se voyaient proposer le traitement par cytoréduction et CHIP du groupe expérimental ; dans le groupe expérimental, les patients en récurrence se voyaient proposer une 2^{ème} CHIP, suivant un protocole par mitomycine.

Les patients étaient suivis au minimum 18 mois. Le suivi médian était de 23 mois (EI=18 ; 26).

Les auteurs ont réalisé des analyses intermédiaires (à l'inclusion de 25, 50 et 100 patients) et en sous-groupes et ne renseignent pas sur la gestion de l'inflation du risque alpha.

Traitements reçus, cross-overs et changements de protocole de CHIP :

Dans le groupe expérimental, 15 patients (15 %) n'ont pas reçu le traitement assigné par CHIP :

- trois patients n'ont pas été opérés par laparotomie exploratrice : deux patients ont retiré leur consentement après randomisation et un patient présentait une dysfonction rénale ;
- parmi les 99 patients opérés, 12 patients n'ont pas reçu le traitement par CHIP dû à la présence de lésions métastatiques en dehors du péritoine constatées au cours de l'intervention chirurgicale.

Au total, 87 patients (87 %) ont été traités par CHIP adjuvante dans ce groupe : huit (9 %) au cours de la résection de leur tumeur primitive et 79 (91 %) dans les cinq à huit semaines suivant la chirurgie initiale.

Dans le groupe contrôle, tous les patients ont reçu le traitement assigné par chimiothérapie adjuvante pendant six mois. À noter qu'un patient a également été traité par CHIP adjuvante, 13 mois après la chirurgie de sa tumeur primitive, hors du cadre de l'étude.

Au cours du suivi, après avoir développé des carcinomes péritonéaux 13 patients du groupe expérimental ont été traités par cytoréduction + 2^{ème} CHIP (protocole par mitomycine) et 15 patients du groupe contrôle (protocole initial du bras expérimental).

Laparoscopie diagnostique :

Au bilan des 18 mois de suivi, 54 patients (27 %) avaient développé des récurrences au cours des suivis précédents et 148 patients (73 %) étaient éligibles à une laparoscopie diagnostique : 77 patients du groupe contrôle et 71 du groupe expérimental. 20 patients éligibles (14 %) ont refusé cette opération. Au final, elle a été réalisée pour 128 patients éligibles (63 %) : 63 patients du groupe contrôle et 65 patients du groupe expérimental.

La laparoscopie diagnostique a permis de mettre en évidence des carcinoses péritonéales pour neuf patients : sept patients dans le groupe contrôle et deux patients dans le groupe expérimental.

Biais méthodologiques

D'après l'analyse de ses biais, l'étude COLOPEC apparaît de bonne qualité méthodologique (voir Annexe 9). Néanmoins, elle a été réalisée en ouvert, ainsi l'équipe chirurgicale et les patients connaissaient leur groupe de traitement. Ceci peut donc présenter des biais de mesure (mesures de la récurrence par imagerie) et de suivi (qualité de vie mesurée par questionnaires par l'équipe médicale).

3.3.2. Population cible : description des patients dans les études cliniques analysées (étendue de la maladie, nature des lésions décrites)

PHRC PROPHYLOCHIP (80)

Les caractéristiques des patients de l'étude PROPHYLOCHIP (80) sont rapportées dans le Tableau 20.

Les patients inclus présentaient un premier cancer colorectal et correspondent à la population de patients retenus pour cette évaluation lors du cadrage. La tumeur primitive et les métastases associées des patients avaient été traitées initialement par une chirurgie initiale puis chimiothérapie systémique (avant randomisation).

Les caractéristiques des patients des deux bras de l'étude étaient comparables en matière d'âge, de sexe et de site de leur tumeur primitive (colon droit, gauche ou rectum) et type de risque de développer une carcinose péritonéale.

Caractéristiques des patients lors de la laparotomie exploratrice (« second-look ») :

Dans le groupe CHIP, 37 patients parmi les 71 opérés présentaient une carcinose péritonéale constatée lors de la laparotomie exploratrice, soit 52,1 %. Le PCI médian était de 4 (EI : 2 ; 9,5). Pour 11 patients, le diagnostic de carcinose péritonéale opératoire n'a pas été confirmé par les analyses histologiques.

34 patients (47,9 %) ne présentaient aucune lésion péritonéale visible et ont eu une CHIP prophylactique sans cytoréduction.

Étude COLOPEC (79)

Les caractéristiques des patients de l'étude COLOPEC (79) sont rapportées dans le Tableau 20.

Les patients inclus présentaient un premier cancer colorectal et correspondent à la population de patients retenus pour cette évaluation lors du cadrage. Aucun patient ne présentait de métastases péritonéales au bilan d'inclusion. Néanmoins, dans le groupe expérimental, neuf patients inclus et randomisés dans l'étude (9 %) présentaient une carcinose péritonéale constatée au cours de la chirurgie exploratrice précédant la CHIP. Ces patients n'ont pas reçu de CHIP adjuvante.

Les caractéristiques des patients des deux bras de l'étude étaient comparables en matière d'âge, de sexe, stade de leur tumeur primitive, type de risque de développer une carcinose péritonéale (T4 ou perforée).

Tableau 20. Caractéristiques des patients des études analysées pour traitement préventif par CHIP des cancers colorectaux présentant un risque de développer une carcinose péritonéale

Auteur, Année	Population	N	Sexe	Age médian (EI)	Type de risque de développer une CP	Cancer primitif	Indice de performance de l'OMS : autonomie et état physique	Traitements du cancer primitif avant randomisation	Laparoscopie exploratoire		Index de carcinose péritonéale (PCI) en cas de carcinose péritonéale
									Absence de carcinose péritonéale	Présence de carcinose péritonéale	
Goéré, 2020 (80) PROPHYLOCHIP	Cancer colorectal avec risque élevé de développer une carcinose péritonéale à l'issue d'une chirurgie de la tumeur primitive et un traitement pas chimiothérapie systémique adjuvante (IV, six mois). Premier cancer.	Contrôle : 75	- Hommes : 40 (53,3 %) - Femmes : 35 (46,7 %)	57 ans [48 ;63]	- Perforation de la tumeur primitive : 36 (48 %) - Carcinose péritonéale : 38 (50,7 %) - Métastase ovarienne : 14 (18,7 %)	- N+ : 51 (68 %) - Côlon droit : 27 (36 %) - Côlon gauche : 53 (70,7 %) - Rectum : 4 (5,3 %)	<2 : 100%	Chirurgie initiale + Chimiothérapie systémique adjuvante : 75 (100 %) - FOLFOX ou XELOX : 65 (86,7 %) - Autre : 10 (13,3%) Nombre de cycle en médiane [EI] : 8 [7 ;9]	—	—	—
		Expérimentale (CHIP) : 75	- Hommes : 44 (58,7 %) - Femmes : 31 (41,3 %)	58 ans [47 ; 64]	- Perforation de la tumeur primitive : 35 (46,7 %) - Carcinose péritonéale : 42 (56 %)	- N+ : 58 (77,3 %) - Côlon droit : 26 (34,7 %) - Côlon gauche :	<2 : 100 %	Chirurgie initiale + Chimiothérapie systémique adjuvante : 75 (100 %) FOLFOX ou	— 34 /71 (47,8 %)	37/71 (52,1 %) - Dont 11 non confirmé par analyse	0-9 : 23 (62 %) 10-14 : 3 (8,1 %) 15-20 : 3 (8,1 %) >20 : 2 (5,4 %)

Auteur, Année	Population	N	Sexe	Age médian (EI)	Type de risque de développer une CP	Cancer primitif	Indice de performance de l'OMS : autonomie et état physique	Traitements du cancer primitif avant randomisation	Laparoscopie exploratoire		Index de carcinose péritonéale (PCI) en cas de carcinose péritonéale
									Absence de carcinose péritonéale	Présence de carcinose péritonéale	
					– Métastase ovarienne : 12 (16 %)	47 (62,7 %) – Rectum : 5 (6,7 %)		XELOX : 67 (89,3 %) – Autre : 8 (10,7%) Nombre de cycle en médiane [EI] : 7 [6 ;9]		histologique	– Inconnu : 5 (13,5 %)
Klaver, 2019 (79) COLOPEC	Cancer colorectal avec risque de développer une carcinose péritonéale à l'issue d'une chirurgie de la tumeur primitive Premier cancer.	Contrôle : 102	– Hommes : 52 (51 %) – Femmes : 50 (49 %)	61 ans [54 ;68]	– Perforation de la tumeur primitive : 18 (18 %) – T4 : 88 (88%)	– Non rapporté	– Non rapporté	Chirurgie + chimiothérapie systémique adjuvante (capecitabine + oxaliplatine ou fluorouracile + oxaliplatine) pendant six mois	-	-	Moyenne : 7,5 (± 5,2)
		Expérimentale (CHIP) : 102 dont 87 traités par CHIP	– Hommes : 53 (53 %) – Femmes : 47 (47 %)	61 ans [54 ;68]	– Perforation de la tumeur primitive : 23 (23 %) – T4 : 87 (87 %)	– Non rapporté	– Non rapporté		91/100 (90%)	9/100 (10%)	Moyenne : 9,1 (± 5,8)

3.3.3. Efficacité clinique et oncologique

Pour rappel, les critères d'efficacité fixés pour cette évaluation de la CHIP (voir tableau PICOTS) sont :

- critère clinique d'efficacité principal : survie globale ;
- critère clinique d'efficacité secondaire : survie sans progression ;
- autres critères : qualité de vie.

Critère principal d'évaluation de l'efficacité carcinologique : survie globale

Dans l'**étude PROPHYLOCHIP (80)**, la survie globale était un critère de jugement secondaire. Les survies globales à 3 et 5 ans étaient respectivement de 80 et 72 % dans le groupe contrôle et de 79 et 68 % dans le groupe CHIP (différences non statistiquement significatives d'après les auteurs : $p=0,82$). Au cours du suivi, 19 patients sont décédés dans le groupe contrôle et 21 dans le groupe CHIP (différence non statistiquement significative, $p=0,85$).

Dans l'**étude COLOPEC (79)**, la survie globale était également un critère de jugement secondaire. À un suivi médian de 23 mois, les survies globales étaient respectivement de 94,1 % dans le groupe contrôle et 93,0 % dans le groupe CHIP (différence non statistiquement significative, $p=0,82$).

Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité carcinologique

Dans l'**étude PROPHYLOCHIP (80)**, le critère principal était la survie sans récurrence à trois ans (inclut la progression et censure les décès).

D'après l'analyse en ITT, à un suivi médian de 50,8 mois [EI=47,0 ; 54,8], 48 % des patients du groupe contrôle ont eu une récurrence et 47 % dans le groupe CHIP. Les survies sans récurrence à trois ans et cinq ans étaient respectivement dans le groupe contrôle de 53 % et 49 %, et dans le groupe CHIP de 44 % et 42 % (différences non statistiquement significatives, $p=0,82$).

Les taux de survies sans récurrence péritonéale à trois ans étaient de 61 % dans le groupe contrôle et de 59 % dans le groupe CHIP (différence non statistiquement significative, $p=0,99$).

Dans l'**étude COLOPEC (79)**, le critère principal était la survie sans récurrence péritonéale à 18 mois défini par les auteurs comme un critère de substitution (« *surrogate* ») de la survie globale.

D'après l'analyse en ITT, les survies sans récurrence péritonéale à 18 mois étaient respectivement de 76,2 % dans le bras contrôle et 80,9 % dans le bras CHIP (différence non statistiquement significative, $p=0,28$).

À un suivi médian de 23 mois, 23 patients du groupe contrôle ont eu une récurrence péritonéale et 19 dans le groupe CHIP, soit des taux respectifs de 23 % et 19 % (différence non statistiquement significative d'après les auteurs).

La survie globale était respectivement dans le groupe contrôle de 94,1 % et de 93,0 % dans le groupe CHIP (différence non statistiquement significative, $p=0,82$).

Qualité de vie

Les publications de Goéré *et al.* en 2020 (80) et de Klaver *et al.* en 2019 (79), ne reportaient pas de données de qualité de vie sur les études COLOPEC et PROPHYLOCHIP.

Dans le **traitement préventif des cancers colorectaux à risque de développer une carcinose péritonéale**, l'essai contrôlé randomisé PROPHYLOCHIP (80), de bonne qualité méthodologique, n'a pas démontré de différence statistiquement significative en matière de

survie sans récurrence à trois ans entre le groupe traité par laparotomie exploratrice (avec ou sans cytoréduction) + CHIP et le groupe contrôle (surveillance standard).

L'essai contrôlé randomisé **COLOPEC (79)**, également de bonne qualité méthodologique, n'a pas non plus démontré de différence statistiquement significative en matière de survie sans métastase péritonéale à 18 mois entre le groupe contrôle (chimiothérapie systémique) et le groupe traité par CHIP (CHIP + chimiothérapie systémique).

Pour les deux études, en matière de survie globale, les différences entre les deux bras n'étaient pas statistiquement significatives.

Aucune donnée relative à la survie sans progression et à la qualité de vie n'est présentée dans ces deux études.

Tableau 21. Données de survies issues des études contrôlées randomisées pour le traitement préventif des cancers colorectaux présentant un risque de développer une carcinose péritonéale

Auteur, Année	Population	Traitements de l'étude	N	Suivi Médian	Modalité CHIP	Molécule CHIP	Survie globale	Survie sans progression	Survie sans récurrence	Survie sans récurrence péri-tonéale	Décès
Goéré, 2020 (80) PROPHYLOCHIP	Cancer colorectal avec risque élevé de développer une carcinose péritonéale à l'issue d'une chirurgie de la tumeur primitive et un traitement pas chimiothérapie systémique adjuvante (IV, 6 mois). Premier cancer.	Contrôle : surveillance standard	75	50,8 mois [EI=47,0 ;54,8]	-	-	- 3 ans : 80 %, IC _{95%} [69 ; 88] - 5 ans : 72 % IC _{95%} [60 ;82]	Non rapporté	- 3 ans : 53 % - IC _{95%} [41 ; 64] - 5 ans : 49 % IC _{95%} [37 ; 60]	A 3 ans : 61 % IC _{95%} [50; 72]	19/75 (25 %)
		Expérimental : laparotomie exploratoire (cytoréduction si CP) + CHIP + surveillance	75		43°C, 30 min CHIP ouvert (74,7 %) ou fermé (19,7 %)	- Oxaliplatine : 460mg/m ² (99 %) ou ; - Oxaliplatine 300-360 mg/m ² + irinotécan 200 mg/m ² (si neurotoxicité, 1 %)	- 3 ans : 79 %, IC _{95%} [68 ; 87] - 5 ans : 68 % IC _{95%} [55 ; 79]	Non rapporté	- 3 ans : 44 % IC _{95%} [33;56] - 5 ans : 42 % IC _{95%} [32; 54]	A 3 ans : 59 % IC _{95%} [48; 70] (p=0,99, NS)	21/75 (28 %) (p=0,85, NS)
Klaver, 2019 (79) COLOPEC	Cancer colorectal avec risque de développer une carcinose péritonéale à l'issue	Contrôle : chimiothérapie systémique adjuvante	102	23 mois [EI=18 ;26]	-	-	94,1 % IC _{95%} [89,6 ;98,6]	Non rapporté	- A 18 mois : 69,3 % IC _{95%} [60,3 ; 78,3]	- A 18 mois : 76,2 % IC _{95%} [68,0 ; 84,4]	Non rapporté

Auteur, Année	Population	Traitements de l'étude	N	Suivi Médian	Modalité CHIP	Molécule CHIP	Survie globale	Survie sans progression	Survie sans récurrence	Survie sans récurrence péritonéale	Décès
	d'une chirurgie de la tumeur primitive Premier cancer.	Expérimentale : CHIP + chimiothérapie systémique adjuvante	102 dont 87 traités par CHIP		42-43°C, 30 min – CHIP ouvert (29 %) – CHIP fermé (71 %)	Oxaliplatine 460 mg/m ²	93 % IC95% [87,9 ; 98,1] – – P=0,82, NS	Non rapporté	– À 18 mois : 69,0 % IC95% [60,0 ; 78,0] – – P=0,99, NS	– A 18 mois : 80,9 % IC95% [73,3 ; 88,5] – – P=0,28, NS	Non rapporté

3.3.4. Sécurité

Pour rappel, les critères de sécurité fixés pour cette évaluation de la CHIP (voir tableau PICOTS) sont :

- taux de mortalité per-opératoire ;
- taux de complications per-opératoires : perforation, hémorragies ;
- taux de complications de grade 3 et 4 liées à l'acte : fistules digestives, abcès (morbidité « chirurgicale » liée à la procédure) ;
- taux de complications liées à la chimiothérapie : neurotoxicité, néphrotoxicité (morbidité « médicale » ou toxicité de la CHIP).

Les données de sécurité relatives aux études PROPHYLOCHIP (80) et COLOPEC (79) sont présentées dans le Tableau 22 ci-dessous.

Les données de sécurité rapportées dans les études correspondent à celles des groupes expérimentaux qui prévoient des traitements chirurgicaux dans leur protocole (groupe contrôle : surveillance standard). Les principales sont :

- en ce qui concerne le critère des complications per-opératoires à 30 jours :
 - dans l'étude PROPHYLOCHIP : 8,5 % (6/71) patients ont présenté une hémorragie intra-abdominale et 4,2 % (3/71) un épanchement liquidien intra-abdominal ;
 - dans l'étude COLOPEC : un patient a présenté une hémorragie intra-opératoire (1 %) et un patient une lésion péritonéale (1 %) ;
- en ce qui concerne le critère des complications liées à l'acte :
 - dans l'étude PROPHYLOCHIP : 29/71 patients du groupe CHIP ont présenté une complication majeure de grade 3-4, soit un taux de 41 % ;
 - dans l'étude COLOPEC : 12 patients du groupe expérimental parmi les 87 patients traités par CHIP ont présenté une complication post-opératoire. Le grade de ces complications n'était pas précisé.

Le taux de complications liées à la CHIP (neurotoxicité et néphrotoxicité, induites par les traitements) :

- était de 18 % (13/71) dans l'étude PROPHYLOCHIP ;
- n'était pas rapporté dans l'étude COLOPEC.

Dans le **traitement prophylactique des cancers colorectaux à risque de développer une carcinose péritonéale**, dans les essais contrôlés randomisés PROPHYLOCHIP et COLOPEC, aucune comparaison entre les deux groupes n'a été réalisée sur les critères de sécurité retenus au cours du cadrage.

Seules les complications liées à la procédure chirurgicale des groupes expérimentaux (incluant la CHIP) sont rapportées : dans l'étude PROPHYLOCHIP, le taux de complications majeures était de 41 % ; dans l'étude COLOPEC, 14 % des patients traités par CHIP ont présenté une complication post-opératoire.

Tableau 22. Événements indésirables rapportés dans les études contrôlées randomisées pour le traitement préventif des cancers colorectaux présentant un risque de développer une carcinose péritonéale

Auteur, Année	Stade/population	Traitements	N	EI	Morbi- dité à 30 jours	Mor- bidité à 60 jours	EI de grade 3-4-5 à 30 jours	EI de grade 3-4-5 à 60 jours	Hémor- ragie secon- daire	Perfora- tion in- testinale	Résec- tion di- gestive	Toxicité
Goéré, 2020 (80) PROPHYLOCHIP	Cancer colorectal avec risque élevé de déve- lopper une carcinose péritonéale à l'issue d'une chirurgie de la tumeur primitive et un traitement pas chimio- thérapie systémique adjuvante (IV, 6 mois). Premier cancer.	Contrôle : surveil- lance standard	75	Non rapporté	0 (0 %)	0 (0 %)	-	-	-	-	-	Non rapporté
		Expérimental : la- parotomie exploratoire (cyto- réduction si CP) + CHIP + surveil- lance	75 dont 71 opérés	Non rapporté	0 (0 %)	0 (0 %)	Non rapporté	29/71 (41 %)	6/71 (8,5 %)	Non rapporté	Non rapporté	13/71 (18 %)
Klaver, 2019 (79) COLOPEC	Cancer colorectal avec risque de développer une carcinose périto- néale à l'issue d'une chirurgie de la tumeur primitive Premier can- cer.	Contrôle : chimio- thérapie systémique adjuvante	102	Non rapporté	Non rapporté	0 (0 %)	-	-	-	-	-	-
		Expérimentale : CHIP + chimiothé- rapie systémique adjuvante	102 dont 87 traités par CHIP	Non rapporté	15/87 (17,1 %)	0 (0 %)	Non rapporté	Non rapporté	1/87 (1,1 %)	0 (0 %)	1 (1%)	Non rapporté

3.4. Résultats de l'évaluation concernant le traitement curatif des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer gastrique

3.4.1. Description et analyse de la qualité méthodologique, de la publication sélectionnée

À l'issue de la sélection effectuée (voir ci-dessus chapitre 2.2.3), une publication correspondant à un ECR a été retenue et analysée dans le présent rapport : celle de Yang *et al.* en 2011 (83).

Dans cette publication, la cytoréduction + CHIP a été comparée à la chirurgie de cytoréduction seule.

Une analyse du risque de biais a été réalisée pour cet ECR. Les questions permettant cette analyse sont issues d'une adaptation du guide de la *Cochrane Collaboration* et détaillées en Annexe 8. La synthèse de cette analyse figure en Annexe 9. Il en résulte que l'étude de Yang *et al.* en 2011 (83) présente un risque de biais élevé (critères, sujets et personnels soignants non évalués en insu, données manquantes, analyse des données non en ITT).

Étude de Yang *et al.* en 2011 (83)

Il s'agit d'un ECR de phase III, monocentrique, en ouvert, portant sur le traitement curatif de carcinomes péritonéaux issus d'un cancer gastrique. Le critère principal de l'étude était la survie globale, définie comme la durée entre la date de randomisation et le décès du patient de sa maladie. Le critère secondaire était la survenue d'EIG à 30 jours de type infection locale ou générale, hémorragie abdominale ou décès lié à la procédure.

L'étude évalue l'intérêt (efficacité, sécurité) d'une cytoréduction associée à une CHIP chez des patients atteints de carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer gastrique, comparé à un traitement par chirurgie de cytoréduction seule.

Pour le calcul de la taille d'échantillon, les auteurs ont estimé qu'une population de 60 patients avec un suivi suffisant permettrait d'observer une différence absolue de 30 % en faveur du groupe expérimental traité par CHIP, avec une puissance de 90 % et un α bilatéral de 5 %. L'analyse des données n'a pas été faite en ITT.

L'étude s'est déroulée dans un seul centre en Chine. La période d'inclusion n'est pas précisée. La chirurgie de cytoréduction était réalisée à ventre ouvert pour tous les patients. Au total, 68 patients ont été randomisés après la procédure de cytoréduction. Dans le bras CHIP, la cytoréduction était réalisée dans le même temps opératoire que la CHIP. La randomisation était faite par ordinateur, avec stratification selon : le nombre de régions atteintes dans la cavité péritonéale avant la cytoréduction ($PCI < 20$ ou $PCI \geq 20$) et la qualité de la chirurgie de cytoréduction (CC-0 : pas de résidu, CC-1 résidus $< 2,5$ mm, CC-2 entre 2,5 mm et 2,5 cm, CC-3 résidu $> 2,5$ cm) : 34 patients ont été inclus dans le bras contrôle chirurgie sans CHIP et 34 dans le bras expérimental chirurgie + CHIP.

Les molécules utilisées pour réaliser la CHIP étaient la cisplatine (dose totale : 120 mg, dissoute dans 6L de solution saline chauffée à une concentration de 20 μ g/ml) et la mitomycine C (dose totale : 60 mg, dissoute dans 6L de solution saline chauffée à une concentration de 5 μ g/ml), à $43,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ pendant 60 à 90 min.

Le suivi médian était de 32 mois (7,5 à 83,5 mois).

Les auteurs ont réalisé des comparaisons multiples selon l'étendue des lésions (PCI) et la qualité de la chirurgie de cytoréduction (CC) et ne renseignent pas sur la gestion de l'inflation du risque alpha.

La gestion des données manquantes n'est pas renseignée et le suivi des patients n'est pas décrit.

Biais méthodologiques

D'après l'analyse de cette étude, l'essai est exposé à différents biais : attrition (pas d'analyse en ITT), mesure et de suivi (absence de double insu).

3.4.2. Population cible : description des patients dans l'étude clinique analysée (étendue de la maladie, nature des lésions décrites)

Étude de Yang *et al.* en 2011 (83)

Les caractéristiques des patients de l'étude de Yang *et al.* en 2011 (83) sont rapportées dans le Tableau 23.

Les patients inclus correspondent à la population retenue pour cette évaluation lors du cadrage. Les patients présentaient un carcinome gastrique avec une carcinose péritonéale issue d'un premier cancer (synchrone) ou d'une récurrence (métachrone).

Les caractéristiques des patients des deux bras de l'étude étaient comparables en matière d'âge, état général de santé, type histologique de cancer et étendue de la carcinose péritonéale (PCI).

Dans le groupe contrôle et le groupe expérimental, l'index PCI médian était de 15.

La proportion des résidus post-cytoréduction CC0-1 (résidus nuls et résidus de moins de 2,5 mm) était de 58,8 % dans les deux groupes.

Tableau 23. Caractéristiques des patients de l'étude analysée dans le traitement curatif des carcinoses péritonéales secondaires à un cancer gastrique

Auteur, Année	Stades	N	Age (médian)	Type histologique du carcinome	Indice de performance de l'OMS : autonomie et état physique	Chirurgie première (par cytoréduction) avant inclusion dans l'étude	Nombre de régions péritonéales atteintes
Yang, 2011 (83)	Cancer gastrique avec CP Premier cancer ou récurrence	Contrôle : 34 – Premier cancer : 27 – Récurrence : 7	51 (28-75) ans	– Adénocarcinome bien ou moyennement différencié : 6 (17,8%) – Adénocarcinome peu ou pas différencié : 24 (70,4 %) – Adénocarcinome à cellules indépendantes (cellules en bague) : 0 (0,0%) – Adénocarcinome mucineux : 2 (5,9%) – Carcinome adéno-squameux : 2 (5,9 %)	Non renseigné	Non renseigné	PCI : 3-23 PCI médian : 15 PCI > 20 : 9 (26,5 %)
		Expérimental (CHIP) : 34 – Premier cancer : 24 – Récurrence : 10	50 (24-74) ans	– Adénocarcinome bien ou moyennement différencié : 10 (29,4 %) – Adénocarcinome peu ou pas différencié : 19 (55,9 %) – Adénocarcinome à cellules indépendantes (cellules en bague) : 4 (11,8 %) – Adénocarcinome mucineux : 0 (0,0 %) – Carcinome adéno-squameux : 1 (2,9 %)	Non renseigné	Non renseigné	PCI : 2-36 PCI médian : 15 PCI > 20 : 14 (41,2 %)

3.4.3. Efficacité clinique et oncologique

Pour rappel, les critères d'efficacité fixés pour cette évaluation de la CHIP (voir tableau PICOTS) sont :

- critère clinique d'efficacité principal : survie globale ;
- critère clinique d'efficacité secondaire : survie sans progression ;
- autres critères : qualité de vie.

Critère principal d'évaluation de l'efficacité carcinologique : survie globale

Dans l'étude de Yang *et al.* en 2011 (83), la survie globale était le critère de jugement principal. La survie globale médiane (= survie de 50 % des patients inclus) était de 6,5 mois dans le groupe contrôle et de 11 mois dans le groupe avec CHIP (différence statistiquement significative, $p = 0,046$).

Les survies globales à un, deux et trois ans étaient respectivement de 29,4 %, 5,9 % et 0 % dans le groupe contrôle et de 41,2 %, 14,7 % et 5,9 % dans le groupe CHIP.

Tableau 24. Données de survies issues de l'étude contrôlée randomisée identifiée dans le traitement curatif des carcinomes péritonéaux issus d'un cancer gastrique

Auteur, Année	Stades	Technique chirurgicale	N	Suivi	Modalité CHIP	Molécule CHIP	Survie globale	Survie globale	Décès
Yang, 2011 (83)	Cancer gastrique avec CP	Contrôle : Cytoréduction	34	Médian : 32 mois (7,5 à 83,5)	-	-	Médiane : 6,5 mois IC95% (4,8 ; 8,2)	– 1 an : 29,4 % – 2 ans : 5,9 % – 3 ans : 0 %	33/34 (97,1 %)
	Premier cancer ou récidive	Expérimental : Cytoréduction + CHIP	34		43 ± 0,5 °C, 60-90 min CHIP ouvert	Cisplatine + mitomycine	Médiane : 11 mois IC95% (10,0 ; 11,9)	– 1 an : 41,2 % – 2 ans : 14,7 % – 3 ans : 5,9 %	29/34 (85,3 %)

Qualité de vie

La publication de Yang *et al.* en 2011 (83) ne présentait pas de données de qualité de vie.

Dans le **traitement curatif des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer gastrique**, l'essai contrôlé randomisé de Yang *et al.* (83), qui présente un risque élevé de biais méthodologique et n'a inclus que 68 patients, rapporte une différence statistiquement significative pour la médiane de **survie globale en faveur du groupe traité par cytoréduction + CHIP** (6,5 mois vs 11 mois), lorsqu'elle est comparée à une cytoréduction seule. À noter, que cette survie globale (médiane) dans les deux groupes était inférieure à 12 mois : 6,5 mois dans le groupe contrôle et de 11 mois dans le groupe CHIP.

Aucune donnée n'a été rapportée en matière de qualité de vie pour cette étude.

3.4.4. Sécurité

Pour rappel, les critères de sécurité fixés pour cette évaluation de la CHIP (voir tableau PICOTS) sont :

- taux de mortalité per-opératoire ;
- taux de complications per-opératoires : perforation, hémorragies ;
- taux de complications de grade 3 et 4 liées à l'acte : fistules digestives, abcès (morbidité « chirurgicale » liée à la procédure) ;
- taux de complications liées à la chimiothérapie : neurotoxicité, néphrotoxicité (morbidité « médicale » ou toxicité de la CHIP).

Étude de Yang *et al.* en 2011 (83)

Les principales données de sécurité de l'étude de Yang *et al.* en 2011 (83) sont :

- en ce qui concerne le critère de mortalité per-opératoire, sur la période per opératoire de 30 jours : aucun patient n'est décédé dans les deux groupes ;
- en ce qui concerne le critère des complications per-opératoires liées à l'acte, elles ont été rapportées pour 4/34 patients dans le bras contrôle et 5/34 dans le bras CHIP, soit des taux respectifs de 11,7 et 14,7 % (différence non statistiquement significative, $p=0,839$). Ces complications correspondaient à des infections, des saignements abdominaux, des obstructions intestinales et une dépression médullaire sévère. Les grades des complications ne sont pas rapportés dans l'étude.

Tableau 25. Événements indésirables rapportés dans l'étude contrôlée randomisée identifiée dans le traitement curatif des carcinomes péritonéaux issus d'un cancer gastrique

Auteur, Année	Stade	Technique chirurgicale	N	EI	Mortalité à 30 jours (toutes causes)	EIG lié à la procédure	Hémorragie secondaire	Perforation intestinale	Résection digestive
Yang, 2011 (83)	Cancer gastrique avec CP Premier cancer ou récidive	Contrôle : Cytoréduction	34	-	0 (0 %)	4 (11,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0 %)	Non rapporté
		Expérimental : Cytoréduction + CHIP	34	-	0 (0 %)	5 (14,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0 %)	Non rapporté

Dans le **traitement curatif des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer gastrique**, l'essai contrôlé randomisé de Yang *et al.* (83) rapporte des données de sécurité **comparables** dans le groupe traité par CHIP et le groupe traité sans CHIP (aucune différence statistiquement significative rapportée).

3.5. Résultats de l'évaluation concernant le traitement curatif des cancers rares

3.5.1. Description et analyse de la qualité méthodologique, de la publication sélectionnée

À l'issue de la sélection effectuée (voir ci-dessus chapitre 2.2.3), aucun essai clinique randomisé n'a été identifié par la recherche bibliographique systématique menée par la HAS dans le cadre de la présente évaluation.

Une revue systématique a été retenue : celle d'Helm *et al.* en 2015 (102) dans l'indication de mésothéliome péritonéal et une étude constituant un registre rétrospectif sur 2 298 patients de Chua *et al.* en 2012 (104) dans l'indication de pseudomyxome péritonéal.

L'analyse critique de la revue systématique d'Helm *et al.* en 2015 (102) avec la grille AMSTAR 2 peut être consultée en Annexe 12. Ses limites sont liées au fort risque de biais dû au caractère rétrospectif de la majorité des études incluses. L'hétérogénéité des résultats semble être importante selon les analyses spécifiques menées par les auteurs.

3.5.2. Mésothéliome péritonéal

L'objectif de la revue systématique d'Helm *et al.* en 2015 (102) était de faire un état des lieux des données disponibles dans le traitement du mésothéliome péritonéal.

La recherche documentaire a eu lieu jusqu'en mai 2013. Au total, la revue systématique collige les résultats de 20 études observationnelles : 15 rétrospectives et cinq séries de cas. Les études ont été conduites dans huit pays différents (Italie, Etats-Unis, France, Australie, Turquie, Allemagne, Royaume-Uni, Japon) et publiées entre 1992 et 2013.

Les critères de jugement étudiés par les auteurs sont la survie globale et la sécurité.

Des données pour 1 047 patients étaient disponibles. Le suivi médian était compris dans les études entre 10 et 72 mois. Le suivi médian de toutes les études était de 40,5 mois.

La procédure chirurgicale était réalisée, selon les études, à ventre ouvert ou ventre fermé. Les molécules utilisées pour réaliser la CHIP étaient pour 71 % des patients un mélange de cisplatine, doxorubicine et mitomycine. La cisplatine seule était utilisée dans trois études et la mitomycine seule dans une étude.

Les études disponibles et incluses dans la revue sont majoritairement de type rétrospectif, à risque élevé de biais et ayant inclus des populations traitées par des protocoles hétérogènes. Les données issues de la méta-analyse ne sont pas présentées dans la publication.

3.5.2.1. Population cible : description des patients dans l'étude clinique analysée (étendue de la maladie, nature des lésions décrites)

Les caractéristiques des patients de la revue d'Helm *et al.* en 2015 (102) sont rapportées dans le Tableau 26.

Les caractéristiques des patients n'étaient pas rapportées dans toutes les études.

Lorsqu'ils sont rapportés, les patients inclus correspondent à la population de patients retenue pour cette évaluation lors du cadrage. Les patients présentaient un mésothéliome péritonéal traité par cytoréduction et CHIP.

Le PCI médian des patients était de 19.

Tableau 26. Caractéristiques des patients de l'étude analysée dans le traitement curatif du mésothéliome péritonéal

Auteur, Année	Pa-tholo-gie	Nom-bre d'étu-des	N	Age	Sexe	Type histo-logique du carcinome	Indice de perfor-mance de l'OMS : autonomie et état physique	Chimio-thérapie avant traite-ment par cy-toré-duction + CHIP	Nombre de régions périto-néales atteintes*
Helm, 2015 (102)	Méso-thé-liome périto-néal	20	1047	Age médian : 51 ans (EI :49-55)	- Femmes : 59 % - Hommes : 41 %	- épithé-lioïde : 672 - sarcoma-toïde : 69 - bipha-sique : 85 - autre : 120 - non rap-porté : 101	Non rapporté	15/20 études	PCI mé-dian : 19 (16-23) - PCI < 19 : 4 études - PCI > 19 : 16 études

3.5.2.2. Efficacité clinique et oncologique

Pour rappel, les critères d'efficacité fixés pour cette évaluation de la CHIP (voir tableau PICOTS) sont :

- critère clinique d'efficacité principal : survie globale ;
- critère clinique d'efficacité secondaire : survie sans progression ;
- autres critères : qualité de vie.

Critère principal d'évaluation de l'efficacité carcinologique : survie globale

Dans la revue d'Helm *et al.* en 2015 (102), la survie globale médiane est rapportée dans 11 études sur 20 identifiées. Elle est comprise selon les études entre 19 et 92 mois.

Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité carcinologique

Dans la revue d'Helm *et al.* en 2015 (102), la survie sans progression médiane est rapportée dans six études sur 20 identifiées ; elle est comprise entre 11 et 28 mois.

Tableau 27. Données de survie, mésothéliome péritonéal

Critère d'évaluation	Nombre d'études	N	Médiane
Survie globale	11	823	19 à 92 mois
Survie sans progression	6	354	11 à 28 mois
Survie sans maladie	4	100	7,2 à 40 mois

3.5.2.3. Sécurité

Pour rappel, les critères de sécurité fixés pour cette évaluation de la CHIP (voir tableau PICOTS) sont :

- taux de mortalité per-opératoire ;
- taux de complications per-opératoires : perforation, hémorragies ;
- taux de complications de grade 3 et 4 liées à l'acte : fistules digestives, abcès (morbidité « chirurgicale » liée à la procédure) ;

- taux de complications liées à la chimiothérapie : neurotoxicité, néphrotoxicité (morbidité « médicale » ou toxicité de la CHIP).

Dans la revue d'Helm *et al.* en 2015 (102), les données de mortalité et de morbidité, lorsqu'elles sont rapportées dans les études analysées, sont présentées sur des périodes variant de 30, 60 ou 90 jours post-opératoires.

Dans la revue d'Helm *et al.* en 2015 (102), le taux de mortalité moyen selon les 20 études incluses était de 17 % (0-0,39).

En ce qui concerne le critère de mortalité per-opératoire, il était compris entre 0 et 20 % selon les 14 études sur 20 rapportant ce critère.

Des données de morbidité étaient rapportées dans 14/20 études. Le taux de morbidité était compris entre 8,3 et 90 % selon ces études. Les types d'EI ne sont pas précisés dans la revue.

3.5.3. Pseudomyxome péritonéal

Chua *et al.*, 2012 (104) est une étude rétrospective réalisée dans 16 centres (3 centres nord-américains, 1 australien, 12 européens) sur 2 298 patients traités entre 1993 et 2011 par cytoréduction et CHIP +/- une chimiothérapie intrapéritonéale non chauffée (seulement si le patient était stable et ne présentait pas de complications post-opératoires) pour le traitement d'un pseudomyxome péritonéal confirmé histopathologiquement.

Cette étude a été conduite par le « *Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI)* », groupe international d'experts qui travaille sur les atteintes cancéreuses du péritoine afin de constituer un « registre rétrospectif » de patients traités par CHIP.

Le suivi médian des patients était de 36 mois (min 1 mois – max 220 mois). Des données de sécurité et d'efficacité sont rapportées. Aucune donnée de qualité de vie n'est présentée.

Les critères de jugement étudiés par les auteurs sont la survie (globale et sans progression) et la sécurité.

La procédure chirurgicale était réalisée, selon les centres, à ventre ouvert ou ventre fermé. 2 054 patients parmi les 2 298 inclus ont reçu une CHIP dont 1 784 par mitomycine et 258 par oxaliplatine. Pour 12 patients une autre molécule a été utilisée (non précisée), pour deux patients la molécule utilisée n'était pas rapportée. Enfin, 242 patients n'ont pas été opérés par CHIP et ont seulement bénéficié d'une cytoréduction plus ou moins une chimiothérapie intrapéritonéale non chauffée.

Les limites de cette étude sont liées au fort risque de biais dû à son caractère rétrospectif.

3.5.3.1. Population cible : description des patients dans l'étude clinique analysée (étendue de la maladie, nature des lésions décrites)

Les caractéristiques des patients de l'étude sont rapportées dans le Tableau 28.

Les patients correspondent à la population retenue pour cette évaluation lors du cadrage. Les caractéristiques des patients sont hétérogènes en matière d'âge, de nombre de régions péritonéales atteintes et de traitements antérieurs à l'inclusion dans l'étude.

Tableau 28. Caractéristiques des patients de l'étude analysée dans le traitement du pseudomyxome péritonéal

Auteur, Année	N	Age médian	Type histologique	Indice de performance de l'OMS : autonomie et état physique	Chimiothérapie avant inclusion dans le registre	Chirurgie avant inclusion dans le registre	Nombre de régions péritonéales atteintes
Chua, 2012 (104)	2298 – Femmes : 43 % – Hommes : 57 %	53 ans (18-86)	– Adénomatoses mucineuses péritonéales (DPAM) : 1419 (62 %) – Carcinomatoses mucineuses du péritoine (PMCA) : 700 (30 %) – Formes intermédiaires : 140 (6 %) – Non rapporté : 39 (2 %)	Non rapporté	– Oui : 377 (16 %) – Non : 963 (42 %) – Non rapporté : 958 (42 %)	– 0 à 1 : 997 (43 %) – ≥ 2 : 165 (7 %) – Non rapporté : 1136 (49 %)	PCI médian : 20 (0-39) – 0 à 10 : 354 (15 %) – 11 à 20 : 442 (19 %) – 21 à 30 : 401 (18 %) – 31 à 39 : 303 (13 %) – Non rapporté : 798 (35 %)

Les traitements reçus par les patients sont résumés dans le Tableau 29 ci-dessous :

Tableau 29. Traitements reçus dans l'étude analysée pour le traitement du pseudomyxome péritonéal

Auteur, Année	N	Technique chirurgicale	Cytoréduction	Modalité CHIP	Molécule CHIP
Chua, 2012 (104)	2298	– Cytoréduction + CHIP + chimiothérapie intrapéritonéale : 668 (29 %) – Cytoréduction + CHIP : 1382 (60 %) – Cytoréduction + chimiothérapie intrapéritonéale : 44 (2 %) – Cytoréduction : 203 (9 %) – Non rapporté : 1	– CC-0 : 1165 (51 %) – CC-1 : 739 (32 %) – CC2 ou 3 : 387 (17 %) – Inconnu : 7 (0 %)	Ventre ouvert ou ventre fermé 40°C - 42°C 30 à 90 min	– Mitomycine : 1784 (77 %) – Oxaliplatine : 258 (11 %) – Autre : 12 (1 %) – Pas de CHIP : 242 (11 %) – Non rapporté : 2

3.5.3.2. Efficacité clinique et oncologique

En matière d'efficacité, la survie globale médiane était de 196 mois (16,3 ans). La survie sans progression médiane était de 98 mois (8,2 ans).

Tableau 30. Données de survies issues de l'étude analysée dans le traitement curatif du pseudomyxome péritonéal

Auteur, Année	N	Suivi	Survie sans progression	Survie Globale (SG)	Survie globale selon traitement
Chua, 2012 (104)	2298	Médian : 36 mois (1 à 220)	Médiane : 98 mois (8,2 ans)	Médiane : 196 mois (16,3 ans) – SG à 3 ans : 80 % – SG à 5 ans : 74 % – SG à 10 ans : 63 % – SG à 15 ans : 59 %	Avec CHIP (n=2054) : – SG à 5 ans : 78 % – SG à 10 ans : 68 % Sans CHIP (n=242) – SG à 5 ans : 40 % – SG à 10 ans : 27 %

3.5.3.3. Sécurité

Les données de sécurité de l'étude de Chua *et al.* en 2012 (104) sont rapportées dans le Tableau 31 ci-dessous. Elles font référence à l'ensemble des patients sans distinction par traitement reçu.

Les principales sont :

- en ce qui concerne le critère de mortalité per-opératoire, 43 patients sont décédés, soit un taux de 2 % ;
- en ce qui concerne le critère des complications de grade 3-4 liées à l'acte, elles ont été rapportées pour 504 patients, soit un taux de 22 %.

Les taux de complications liées à la chimiothérapie (neurotoxicité et néphrotoxicité induites par les traitements) ne sont pas rapportés dans l'étude.

Tableau 31. Événements indésirables rapportés dans l'étude analysée dans le traitement curatif du pseudomyxome péritonéal

Auteur, Année	N	Suivi	Mortalité post-opératoire	Complications de grade 3 et 4 liées à l'acte	Hémorragie secondaire	Perforation intestinale	Résection digestive
Chua, 2012 (104)	2 298	Médian : 36 mois (1 à 220)	43 (2 %)	- Grade 3 : 283 (12 %) - Grade 4 : 221 (10%)	Non rapporté	Non rapporté	Non rapporté

Aucun essai contrôlé randomisé sur l'utilisation de la CHIP n'a été identifié dans le traitement du pseudomyxome péritonéal ou du mésothéliome péritonéal par rapport à d'autres stratégies thérapeutiques.

Dans le traitement du **mésothéliome péritonéal**, une seule revue systématique a été retenue, celle d'Helm *et al.* (102). Les résultats d'efficacité et de sécurité rapportés par cette revue sont hétérogènes entre les études.

Compte tenu des limites liées à la faible qualité méthodologique des publications incluses (majoritairement rétrospectives non comparatives), des nombreuses données manquantes et de l'absence de précision en matière de durées de suivi des patients, l'interprétation de ces résultats doit être faite avec précaution.

La survie globale médiane est comprise selon les études entre 19 et 92 mois, la survie sans progression médiane entre 11 et 28 mois.

Dans le traitement du **pseudomyxome péritonéal**, aucune revue systématique n'a été identifiée. Les données de l'étude de Chua *et al.* (104) concernant les patients atteints de pseudomyxome péritonéal rapportent des données d'efficacité et de sécurité pour 2 298 patients. Cette étude est de faible niveau de preuve en raison de son caractère rétrospectif.

Les résultats suggèrent des survies globales à 5 et 10 ans, chez les patients traités par CHIP, plus importantes que celles des patients non traités par CHIP (aucune différence statistiquement significative rapportée). Néanmoins, les traitements et les groupes de patients sont hétérogènes (nombre, âge, importance des lésions, traitements reçus et protocole de CHIP), ce qui limite la comparabilité entre les patients inclus.

Aucune donnée n'a été rapportée en matière de qualité de vie dans les indications de pseudomyxome et mésothéliome péritonéaux.

3.6. Conditions optimales de réalisation de la CHIP

Pour rappel, les points à décrire relatifs aux conditions de réalisation de l'intervention CHIP pour cette évaluation (voir tableau PICOTS) sont :

- préparation du patient en amont de l'hospitalisation et de l'intervention : nutritive, physique et psychologique ;
- conditions de réalisation de l'intervention ;
- description des différentes étapes (anesthésie, examen, cytoréduction, CHIP) ;

- description des différentes cytoréductions possibles ;
- préparation du bain de chimiothérapie (molécules, températures, volumes, intervenants, concentrations...) ;
- professionnels impliqués, qualification et composition de l'équipe, formation/expérience, acquisition/maintien des compétences, impact de la durée de l'intervention ;
- ressources matérielles nécessaires : plateau technique ;
- règles de sécurité ;
- description de l'hospitalisation (passage en USI, réa, services de chirurgie) : durées ;
- description de la prise en charge du patient à la suite de l'hospitalisation : professionnels impliqués, formation/information).

3.6.1. Recommandations professionnelles, sites institutionnels et association de patients donnant des éléments sur les conditions de réalisation de la CHIP

À l'issue de la recherche effectuée dans la littérature (voir ci-dessus chapitre 2.2.3), **14 sources d'information correspondant à neuf recommandations, un livret de préparation du patient et quatre sites Internet décrivant les conditions de réalisation de la CHIP ont été retenus pour élaborer cette partie.**

Les recommandations correspondaient à trois thésaurus nationaux de cancérologie (7, 8, 19) ; une recommandation européenne (33) ; une recommandation française d'experts dans le traitement du cancer colorectal (27), trois recommandations britanniques (35, 36, 43), ainsi qu'une recommandation nord-américaine (37).

Un livret de préparation du patient de 2016 de l'Institut Gustave Roussy (IGR) (105), sans précision des conditions d'élaboration a été identifié. Il présente les principes généraux de la chirurgie de la CHIP, ses risques, la préparation du patient, la durée d'hospitalisation, ainsi que le suivi post-opératoire.

Des informations ont également été tirées de quatre sites Internet : celui des Hospices civils de Lyon³⁵ (un des hôpitaux pratiquant le plus de CHIP en France), celui de l'association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie³⁶, celui de l'INCa³⁷, ainsi que celui de l'association AMARAPE³⁸. Ils présentent notamment les étapes de réalisation d'une CHIP, de l'hospitalisation du patient, ainsi que les régimes d'autorisations de traitement du cancer.

L'INCa indique que la réalisation de la CHIP pour une pathologie cancéreuse nécessite au préalable que l'établissement soit autorisé par l'ARS :

- à la chirurgie carcinologique digestive ou gynécologique selon le cancer traité ;
- ainsi qu'au traitement par chimiothérapie ou qu'il soit un « établissement associé » à un établissement autorisé à la chimiothérapie et respecte les recommandations *ad hoc* de l'INCa³⁹.

L'INCa indique également que l'indication de CHIP doit être validée en RCP.

³⁵ <https://www.chu-lyon.fr/fr/chimiotherapie-hyperthermique-intra-peritoneale-chip>

³⁶ https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/indications-actuelles-de-la-chip-en-oncologie-digestive/

³⁷ <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Traitements-du-cancer-les-etablissements-autorises/Les-autorisations-de-traitement-du-cancer>

³⁸ AMARAPE est une association loi 1901 créée par des patients atteints de deux maladies rares du péritoine : le pseudomyxome et le mésothéliome : <http://www.amarape.com/>

³⁹ Recommandations relatives aux relations entre les établissements autorisés pour la pratique de la chimiothérapie et les établissements dits « associés »

3.6.2. Préparation du patient (nutritive, physique et psychologique)

Selon le livret de préparation du patient de l'Institut Gustave Roussy (IGR) (105), l'état général du patient avant l'intervention est très important. Il faut maintenir une activité physique (au moins une heure de marche par jour) et des apports nutritionnels suffisants.

En préopératoire, la prise de compléments nutritionnels type immunonutrition est systématiquement préconisée. Une préparation colique (pas d'autres précisions) est également nécessaire avant l'intervention. En fonction de l'état général et de la maladie péritonéale, il peut être proposé au patient de participer à un programme de réhabilitation précoce intégrant une préparation physique en préopératoire et des mesures postopératoires (non précisées).

3.6.3. Conditions de réalisation de l'intervention de CHIP : modalités techniques

Composition de l'équipe de professionnels de santé

Selon les informations fournies sur le site des Hospices civils de Lyon⁴⁰, la CHIP est une chirurgie **multidisciplinaire** et implique aussi bien des chirurgiens que des anesthésistes, des oncologues/gastro-entérologues, des radiologues et des pathologistes. Des consultations avec l'équipe chirurgicale et l'équipe d'anesthésie ont lieu avant de programmer une date opératoire.

Plateau technique et règles de sécurité

Selon les informations recueillies sur le site Internet des Hospices civils de Lyon⁴¹, l'intervention chirurgicale est réalisée sous **anesthésie générale** dans un **bloc opératoire**. Dans la salle est présente la machine de CHIP qui sera utilisée à la fin pour réaliser le bain de chimiothérapie.

Sur la base du résultat de ses études, l'Institut national de recherche et de sécurité⁴² (INRS) formule des recommandations en matière de prévention pour les centres hospitaliers qui mettent en œuvre de la chimiohyperthermie intra-péritonéale (CHIP). Différentes mesures de prévention doivent être mises en place afin de limiter notamment, le risque d'exposition aux médicaments à base de platine utilisés durant la CHIP, d'ordre collectif et individuel (nombre d'intervenants limité, traitement de l'air, gestion des déchets, port d'équipement de protection, information et formation de l'équipe opératoire).

Préparation et réalisation du bain de chimiothérapie

Selon l'association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie⁴³, deux techniques de CHIP sont utilisées : à ventre ouvert (peau en traction, technique dite « du coliseum » ou à ventre fermé. La température du bain doit être au minimum de **41°C** et au maximum de **43°C** (risque de perforation digestive au-delà). La durée du bain hyperthermique varie de **30 à 90 minutes**.

Selon les informations fournies sur le site des Hospices civils de Lyon⁴⁴, la chimiothérapie est diluée dans plusieurs litres de liquide qui vont être chauffés à **environ 42°C**. Ce liquide circule ensuite dans l'abdomen du patient pour une durée variant de **30 à 90 minutes** en fonction du protocole décidé par l'équipe médicale.

⁴⁰ <https://www.chu-lyon.fr/fr/chimiotherapie-hyperthermique-intra-peritoneale-chip>

⁴¹ <https://www.chu-lyon.fr/fr/chimiotherapie-hyperthermique-intra-peritoneale-chip>

⁴² Exposition professionnelle aux sels de platine lors des chimiothérapies intrapéritonéales. Biométrie et contamination des surfaces : <http://www.inrs.fr/inrs/recherche/etudes-publications-communications/doc/publication.html?reflNRS=NOETUDE%2FP2018-024>

⁴³ https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/indications-actuelles-de-la-chip-en-oncologie-digestive/

⁴⁴ <https://www.chu-lyon.fr/fr/chimiotherapie-hyperthermique-intra-peritoneale-chip>

Durée de l'intervention (et gestes associés)

Selon l'association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie⁴⁵, la durée totale du traitement par CHIP varie de **cinq à dix heures** et combine les traitements suivants :

- lors de l'exploration chirurgicale, le chirurgien quantifie l'étendue de la carcinose péritonéale selon le score ou index péritonéal de Sugarbaker variant de 0 à 39 (13 régions se voient attribuer une note comprise entre 0 et 3) ;
- lors de la CHIP, le péritoine et les organes atteints sont réséqués, ainsi que l'épiploon et les ovaires dont la résection est systématique.

Selon le livret de préparation du patient de l'Institut Gustave Roussy (IGR) (105) :

- en fonction de l'étendue de la maladie dans le péritoine, la chirurgie peut être plus ou moins longue variant de **5 à 12 heures** et nécessiter la résection partielle ou complète de plusieurs organes (estomac, intestin grêle, colon, rate, utérus, ovaires, ...) ;
- au cours de la chirurgie, la vésicule biliaire et l'appendice sont généralement retirés. La réalisation d'une stomie temporaire (dérivation des selles) peut être nécessaire, le plus souvent après résection d'une partie du rectum afin de protéger la suture entre le colon et le rectum. Cette stomie est habituellement refermée deux à quatre mois après la CHIP.

Modalités anesthésiques et analgésiques

Selon les informations fournies par l'ensemble des documents rapportant les conditions de réalisation d'une CHIP, l'intervention chirurgicale est réalisée sous **anesthésie générale au bloc opératoire**.

3.6.4. Description de l'hospitalisation (USI, réa, services de chirurgie)

Étapes de l'hospitalisation

Selon le livret de préparation du patient de l'Institut Gustave Roussy (IGR) (105) et les informations fournies sur le site des Hospices civils de Lyon⁴⁶, après la CHIP, le patient est muté en service de réanimation où il reste en moyenne une journée. Puis, il est muté dans un service de soins intensifs où il séjourne durant quatre à cinq jours, voire une semaine.

Après son séjour en soins intensifs, le patient est hospitalisé dans le service de chirurgie de l'hôpital, à son domicile ou dans une maison de repos. L'hospitalisation est comprise entre deux et trois semaines et peut être plus longue en cas de survenue de complications.

Prise en charge du patient au cours de l'hospitalisation (nutritive, physique, douleur)

Selon le livret de préparation du patient de l'Institut Gustave Roussy (IGR) (105) et les informations fournies sur le site des Hospices civils de Lyon⁴⁷ :

La **douleur** liée à l'intervention peut être importante. Les médecins anesthésistes peuvent proposer au patient soit une péridurale contrôlée par le patient, soit une pompe délivrant de la morphine également gérée par le patient. D'autres **traitements** contre la douleur peuvent être mis en place par les infirmières sur prescription des médecins.

⁴⁵ https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/indications-actuelles-de-la-chip-en-oncologie-digestive/

⁴⁶ <https://www.chu-lyon.fr/fr/chimiotherapie-hyperthermique-intra-peritoneale-chip>

⁴⁷ <https://www.chu-lyon.fr/fr/chimiotherapie-hyperthermique-intra-peritoneale-chip>

Sur le plan **physique**, dans le service de soins intensifs, le patient est **levé rapidement** avec l'aide de l'équipe paramédicale (kinésithérapeute, infirmière) afin de limiter les complications post-opératoires liées à un alitement prolongé (risque de phlébite et d'infections respiratoires).

Sur le plan **nutritif**, durant la première semaine, une sonde naso-gastrique est laissée en place afin d'aspirer le liquide gastrique et d'éviter les vomissements, en attendant la reprise du transit intestinal. L'alimentation est reprise progressivement après le retrait de la sonde naso-gastrique, en collaboration avec le médecin nutritionniste et la diététicienne. Afin d'améliorer l'état nutritionnel post-opératoire, une nutrition parentérale de support est instaurée à titre systématique et poursuivie en fonction des apports par voie orale de chaque patient. La reprise du transit intestinal se fait généralement sous forme de selles liquides pendant quelques jours.

3.6.5. Parcours du patient, post-hospitalisation

Selon le livret de préparation du patient de l'Institut Gustave Roussy (IGR) (105) et les informations fournies sur le site des Hospices civils de Lyon⁴⁸, une convalescence d'une durée d'environ 3 mois est le plus souvent nécessaire après une CHIP ; la durée de la convalescence étant dépendante de l'étendue de la chirurgie.

La sortie à domicile ou en soins de suite est organisée, en collaboration avec l'équipe de la CSE (Coordination de soins externes) ou l'HAD (Hospitalisation à domicile) ou les services sociaux pour les transferts en soins de suite (maison de convalescence/de repos).

À la sortie d'hospitalisation, une nutrition complémentaire par des perfusions est nécessaire. Ces perfusions sont faites à domicile, par une infirmière, durant la nuit, et pendant une durée moyenne de deux semaines. Cette nutrition parentérale à domicile est organisée par l'équipe avant la sortie.

3.6.6. Formation et expérience requise des centres et opérateurs

D'après les thésaurus nationaux de cancérologie digestive sur le cancer digestif et colorectal (7, 8, 19), une recommandation européenne (33), une recommandation française d'experts (27), trois recommandations britanniques (35, 36, 43), une recommandation nord-américaine (37), ainsi que l'association AMARAPE⁴⁹, en cas de carcinose péritonéale, la résection avec CHIP est à réserver aux **centres experts** (accord d'experts, centres RENAPE).

Pour prendre en charge les personnes atteintes de cancer, les établissements de santé doivent disposer, depuis 2009, d'une autorisation spécifique délivrée par leur agence régionale de santé (ARS) : 882 établissements de santé et centres de radiothérapie de statut libéral sont ainsi autorisés à prendre en charge des patients atteints de cancer⁵⁰. Pour assurer une prise en charge de qualité, des seuils annuels d'activité ont été définis notamment pour la chirurgie des cancers. L'activité minimale annuelle de l'établissement est fixée à 30 interventions par an pour la chirurgie des cancers digestifs et 20 interventions par an pour la chirurgie des cancers gynécologiques.

⁴⁸ <https://www.chu-lyon.fr/fr/chimiotherapie-hyperthermique-intra-peritoneale-chip>

⁴⁹ AMARAPE est une association loi 1901 créée par des patients atteints de deux maladies rares du péritoine : le pseudomyxome et le mésothéliome <http://www.amarape.com/>

⁵⁰ <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Traitements-du-cancer-les-etablissements-autorises/Les-autorisations-de-traitement-du-cancer>

3.6.7. Mise en place/suivi des patients (registres)

3.6.7.1. Cancers rares

Les données cliniques et histologiques des patients présentant une tumeur rare du péritoine sont collectées dans un registre national dont la gestion est assurée par l'unité de recherche clinique (URC) (Centre hospitalier Lyon Sud), le **registre RENAPE des tumeurs rares du péritoine**. Il a été labellisé en 2014.

Le registre RENAPE a pour but de recenser de manière continue et la plus exhaustive possible tous les cas de cancers rares du péritoine survenant dans la population nationale.

3.6.7.2. Autres cancers

L'**étude BIG RENAPE** est une étude de suivi de cohorte visant à constituer une base clinico-biologique dédiée aux carcinomes péritonéaux d'origine digestive. L'étude est en cours depuis 2016 et vise à inclure 15 000 patients.

4. Résultats de l'évaluation –position des experts du groupe de travail

La position des vingt experts du GT a été recueillie au cours de la téléconférence qui s'est tenue le 27 octobre 2020, et dont le compte-rendu figure *in extenso* en Annexe 14 ; ci-après la synthèse de ce compte-rendu. Pour rappel, ce groupe multidisciplinaire était composé de six chirurgiens viscéraux et digestifs, deux gynécologues-obstétriciens, deux anesthésistes-réanimateurs, un anatomocytopathologie, un radiologue, une psychiatre, une pharmacienne, trois infirmières et trois patients. Ces experts ont été interrogés sur la validation de la CHIP dans les indications étudiées dans ce rapport et sur les conditions de réalisation et le parcours de soins nécessaires pour une bonne prise en charge des patients.

4.1. Question d'évaluation n° 1 : indications de la CHIP

4.1.1. Carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer de l'ovaire (traitement curatif) : efficacité, sécurité, balance bénéfices/risques

4.1.1.1. CHIP après chimiothérapie première et chirurgie d'intervalle complète

Selon les membres du GT, **la balance bénéfices/risques est favorable dans la population de l'étude OVHIPEC** (identifiée dans la revue de la littérature) et suivant le protocole de cette étude, qui est réalisée dans le cadre d'une chimiothérapie première et chirurgie intervalle. Elle doit être proposée après discussion au cas par cas et pratiquée par des équipes expertes.

Selon les membres, cette prise en charge pour un premier cancer, dans la population et selon le protocole de l'étude OVHIPEC, est en effet validée, car elle augmente modérément mais significativement la survie sans récurrence et probablement la survie globale sans augmenter le taux de complications sévères ni le délai de reprise de la chimiothérapie. Ils précisent que le niveau de sécurité est acceptable chez des patientes sélectionnées par des équipes expérimentées, lorsque des mesures de néphroprotection sont associées à la CHIP.

La population d'intérêt correspond aux patientes atteintes d'un **cancer de l'ovaire avancé de stade FIGO III avec une carcinose non opérable d'emblée**⁵¹, traitées premièrement par trois cures de chimiothérapie néoadjuvante (en intraveineuse) puis par une chirurgie d'intervalle (cytoréduction) à laquelle s'associera une CHIP. Enfin, le traitement inclut une chimiothérapie adjuvante en moyenne un mois après la procédure chirurgicale.

Le protocole de CHIP doit être : cisplatine 100 mg/m² distribué selon le protocole de l'étude OVHIPEC à raison de 50 mg/m² en début de procédure, 25 mg/m² à 30 minutes et 25 mg/m² à 60 minutes, pour une durée totale de 90 minutes à 40°C, associée systématiquement à une néphroprotection par thiosulfate de sodium en IV.

4.1.1.2. Récurrence et traitement initial

Les membres du GT considèrent que **la balance bénéfices/risques de l'adjonction d'une CHIP n'est actuellement pas favorable dans ces autres indications de cancer de l'ovaire** : traitement

⁵¹ Selon un expert du groupe (gynécologue-obstétricien), interrogé par la HAS suite à la réunion, le pourcentage de patientes de stade FIGO III éligibles à la CHIP après une chirurgie intervalle, serait au maximum de 53 %.

initial d'un « premier cancer » ou traitement des récidives, car les données sont actuellement trop faibles pour la recommander (efficacité non démontrée).

Ils considèrent en effet que la qualité méthodologique de l'étude de Spiliotis *et al.* ne leur permet pas de conclure sur l'efficacité de la CHIP dans les récidives de cancer de l'ovaire. En revanche, les données de sécurité sont jugées acceptables et devraient permettre de proposer la CHIP dans le cadre d'essais cliniques pour ces indications. Les essais CHIPOR, OVHIPEC 2 et CHIPPI (voir partie contexte) en cours devraient permettre d'apporter ces données complémentaires.

4.1.2. Carcinomes péritonéaux issus d'un cancer colorectal (traitement curatif) : efficacité, sécurité, balance bénéfices/risques

Selon les membres du GT, **la balance bénéfices/risques n'est pas favorable dans cette indication pour l'utilisation d'un protocole de CHIP à base d'oxaliplatine à une dose de 460mg/m², 30 minutes, à 42,5°C (c'est-à-dire le protocole de l'étude PRODIGE 7)**, car les données disponibles, notamment issues de cette étude, n'ont pas démontré de bénéfice supérieur en matière de survie (globale ou sans récurrence) et ont mis en évidence des taux de complications plus importants chez les patients traités par oxaliplatine (événements hémorragiques).

Selon les membres, la CHIP a toutefois un intérêt dans cette indication car la pathologie est grave, il existe peu d'alternatives en dehors de la chirurgie, et les données d'études rétrospectives sont encourageantes. **Il serait nécessaire selon le GT d'étudier dans le cadre d'essais cliniques l'intérêt d'autres protocoles de CHIP** incluant d'autres molécules telles que la mitomycine et la cisplatine ou d'ajuster le protocole d'oxaliplatine de l'étude PRODIGE 7 (durée, température, dose, dilution, association à une autre molécule).

Dans l'attente de ces données, les membres du GT estiment que le traitement par d'autres protocoles de CHIP (à base de mitomycine ou cisplatine) en dehors d'essais cliniques peut être proposé au cas par cas dans des centres à hauts volumes après discussions en RCP experte des maladies du péritoine.

4.1.3. Carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer colorectal (traitement préventif) : efficacité, sécurité, balance bénéfices/risques

Selon les membres du GT, **la balance bénéfices/risques n'est pas favorable dans cette indication pour l'utilisation d'un protocole de CHIP à base d'oxaliplatine 300-460mg/m², 30 minutes, à 42-43°C** car les données disponibles (c'est-à-dire les données issues des études PROPHYLOCHIP et COLOPEC) n'ont pas démontré de bénéfice en matière de survie ou de meilleure sécurité. Ils précisent que les équipes en France ont peu d'expérience en dehors de leur participation à l'étude PROPHYLOCHIP.

Selon les membres, **l'enjeu d'un traitement prophylactique dans cette indication repose sur le choix des patients et le moment de réalisation de la CHIP dans la prise en charge des patients**, et il serait intéressant d'étudier dans le cadre d'essais cliniques avec des protocoles différents (par ex avec de la mitomycine) et réalisés à des moments différents, l'intérêt d'une CHIP prophylactique chez des patients à risque dont la sélection serait affinée par des critères pronostiques et morphologiques.

4.1.4. Carcinomes péritonéaux issus d'un cancer gastrique (traitement curatif) : efficacité, sécurité, balance bénéfices/risques

Selon les membres du GT, la CHIP présente un intérêt dans cette indication (balance bénéfice/risque favorable). Ils fondent leur position sur l'étude rétrospective française CYTO-CHIP. Selon eux, la population d'intérêt correspond à celle de cette étude : carcinomes limités en général PCI<7, peu de comorbidités. Le GT retient cette étude de moindre niveau de preuve faute d'étude contrôlée randomisée (l'étude de Yang *et al.* de 2011 avait inclus des patients avec une carcinome trop étendue pour être opérés selon les recommandations françaises). Les membres du GT précisent d'une part que la CHIP dans cette indication est à réserver aux centres experts et d'autre part que des données doivent continuer d'être recueillies au cours d'études.

4.1.5. Carcinomes péritonéaux primitifs/cancers rares : pseudomyxome et mésothéliome péritonéaux (traitement curatif) : efficacité, sécurité et balance bénéfices/risques

Selon les membres du GT, la balance bénéfices/risques de la CHIP associée à une cytoréduction maximale est favorable dans la prise en charge des pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux bien que non démontrée par des études de bonne qualité méthodologique mais sur la base des nombreuses études disponibles (de moins bon niveau de preuve).

Les membres du GT considèrent qu'il est difficile de concevoir des études cliniques randomisées en France à cause du faible nombre de patients. En outre, selon eux, il existe donc des séries qui ont démontré de bonnes survies à long terme avec un traitement par cytoréduction + CHIP. Ils considèrent que la CHIP est devenue le traitement de référence pour le traitement des pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux, car elle permet de proposer un traitement dont les bénéfices de la CHIP sont supérieurs aux risques. Il n'existe pas d'autres traitements possiblement efficaces.

Selon les membres experts, tous les patients dans ces indications peuvent potentiellement bénéficier d'une CHIP si les résections sont maximales et leur état général compatible avec la réalisation de la procédure (ASA I, II ou III équilibré, OMS < 2 et âge physiologique < ou = 65 ans, sans localisation extra-péritonéale). Les membres du GT considèrent par ailleurs contrairement aux autres carcinomes qu'un score PCI élevé ou une cytoréduction incomplète ne doit pas contre-indiquer la CHIP en centres experts après discussion au cas par cas dans des RCP dédiées à ces maladies rares.

Enfin, les membres du GT estiment que la qualité de l'exérèse est un facteur pronostic important et qu'il est essentiel que les patients atteints de ces pathologies rares soient pris en charge par des équipes expertes en chirurgie d'exérèse, par exemple au sein du réseau RENAPE.

En conclusion, l'ensemble des experts considère que les indications validées de la CHIP sont le traitement du cancer de l'ovaire non opérable d'emblée dans le cadre d'une chirurgie intervalaire (population de l'étude OVHIPEC), les cancers rares (pseudomyxome et mésothéliome péritonéaux), et le cancer gastrique (population de l'étude rétrospective CYTO-CHIP). L'utilisation de la CHIP n'est selon les experts actuellement pas validée dans les autres indications pour lesquelles la recherche clinique doit se poursuivre : traitement curatif et préventif des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer colorectal, traitement curatif des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer de l'ovaire (récidive ou traitement initial).

4.2. Question n°2 : conditions de réalisation de la CHIP

4.2.1. Prise en charge préopératoire

→ Les membres du GT indiquent que le patient est habituellement **hospitalisé entre 24 h et 48 h avant son intervention**.

→ Les membres du GT estiment que la prise en charge pré-opératoire du patient nécessite une grande coordination de l'ensemble des professionnels de santé, notamment au sein des réseaux de soins⁵² (par exemple le réseau national des cancers rares du péritoine RENAPE). La **prise en charge est multi-professionnelle et multidisciplinaire** et implique à la fois des professionnels médicaux : anesthésiste-réanimateur, oncologue, chirurgien, radiologue, nutritionniste, et paramédicaux : infirmier(e) de coordination, kinésithérapeute (physique, respiratoire), psychologue/psychiatre, diététicien(ne). D'autres professionnels de santé sont impliqués selon les comorbidités et l'âge des patients et des acteurs sociaux peuvent accompagner certains patients (perte d'emploi, difficultés financières, isolement, etc.).

Au regard de leurs expériences et connaissances, les membres du GT estiment que **l'état général du patient avant une cytoréduction et CHIP, est un élément très important** et que la préparation à la fois **physique et psychologique** est fondamentale pour diminuer la morbi-mortalité opératoire.

Les membres du GT indiquent que les étapes préopératoires de prise en charge d'un patient susceptible de bénéficier d'une cytoréduction et CHIP comprennent habituellement **l'évaluation et la préparation médicale, physique et respiratoire, psychologique et nutritionnelle**.

Le patient doit maintenir une **activité physique** (en général au moins une heure de marche par jour) et des **apports nutritionnels suffisants**. La prise en charge physique et respiratoire est réalisée par des kinésithérapeutes (moteur et respiratoire) qui évaluent les capacités d'adaptabilité à l'effort du patient (MET, VO² max). En fonction de l'état général et de la maladie péritonéale, il peut être proposé au patient de participer à un programme de réhabilitation précoce en ambulatoire (comprenant un programme de réadaptation à l'effort).

La **prise en charge nutritionnelle** comprend l'évaluation du patient et la mise en place d'une stratégie de nutrition et de suivi. En préopératoire, la prise de compléments nutritionnels type immuno-nutrition est recommandée les jours précédents la CHIP⁵³. Une préparation colique peut également s'avérer nécessaire avant l'intervention.

Par ailleurs, les membres du GT estiment qu'il est important de proposer au patient au moins une **consultation psychologique** par un professionnel formé sur les pathologies concernées afin de lui expliquer les enjeux, lui faire comprendre l'impact du traitement et ses complications potentielles.

4.2.2. Prise en charge opératoire

Les membres du GT considèrent que la procédure doit être réalisée par des équipes expertes afin de limiter la morbi-mortalité. Les notions de « centres experts » et « équipes expertes » ont beaucoup été discutées par les membres du GT qui considèrent qu'il est difficile de les définir par des seuils chiffrés et qu'ils dépendent également de la pathologie initiale.

⁵² Au cours de la validation du compte-rendu, un membre du GT a indiqué que les réseaux de soins pouvaient être locaux.

⁵³ Au cours de la validation du compte-rendu, un membre du GT a indiqué que selon les recommandations françaises de 2015 de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), l'immunonutrition est recommandée avant une chirurgie abdominale majeure.

Les membres du GT indiquent toutefois que la réalisation d'une chirurgie de carcinose + CHIP nécessite une **équipe multi professionnelle et multidisciplinaire expérimentée**. Les membres du GT estiment qu'au sein d'un centre au moins les professionnels suivants doivent être formés :

- deux chirurgiens spécialisés en onco-gynécologie et/ou chirurgiens spécialisés en chirurgie oncologique digestive ;
- un ou deux anesthésiste(s)-réanimateur(s) et un(e) infirmier(e) anesthésiste (IADE) ;
- deux infirmier(e)s de bloc opératoire (IBODE) formés à la machine (ou un technicien/perfusionniste) ;
- un pharmacien habilité à la délivrance de chimiothérapies ;
- un oncologue ;
- un anatomo-cytopathologiste.

Selon les membres du GT, les principes opératoires sont communément les mêmes pour tous les types de carcinose mais la durée de l'intervention et les risques de complications varient beaucoup en fonction de l'étendue de la maladie péritonéale et des gestes chirurgicaux nécessaires pour retirer toute la maladie péritonéale. Les membres du GT précisent que, selon l'état du patient et l'expérience de l'équipe, la procédure de cytoréduction et CHIP varie généralement **entre 4 h minimum à 12 h maximum avec une durée opératoire moyenne (durée d'occupation du bloc opératoire) comprise couramment entre 7 et 8 h**.

Concernant l'anesthésie-réanimation, les membres du GT ont indiqué que la péridurale était fortement recommandée notamment pour limiter la douleur post-opératoire du patient. De plus, ils indiquent que le monitoring est particulier et spécifique à la CHIP. L'anesthésie-réanimation doit être adaptée à la hausse de température et se complexifie avec la durée opératoire.

Les membres du GT estiment que les grandes étapes associées à la réalisation d'une CHIP sont communément de manière synthétique les suivantes :

1. préparation de la salle et installation du patient ;
2. anesthésie et perfusion (en général 30 min – 1 h 30) ;
3. exploration complète de la cavité péritonéale et bilan des lésions par l'élaboration du PCI (en général 45 min – 1 h). Cette étape s'accompagne d'examens potentiels par un anatomo-cytopathologiste ;
4. cytoréduction maximale⁵⁴ des lésions macroscopiques (en général 2 à 6 h avec l'étape précédente) : résection du péritoine + résections plus ou moins étendues d'organes : estomac, intestin grêle, colon, rate, utérus, ovaires, plus rarement pancréas et foie ;
5. préparation du bain de CHIP dans une URCC⁵⁵(en général 15 à 30 min) ;
6. bain de CHIP dans la cavité péritonéale du patient (entre 30 à 90 min selon les protocoles) ;
7. aspiration du bain de CHIP, le lavage péritonéal, la réalisation des anastomoses, la fermeture pariétale et le drainage.

Les membres du GT estiment qu'une procédure de CHIP doit être réalisée dans un centre qui dispose d'un service de chirurgie gynécologie et/ou d'un service de chirurgie viscérale et digestive (en fonction des indications), d'une unité de soins continus/intensifs, d'un service d'anesthésie et réanimation et d'une organisation et de matériels permettant de réaliser des examens extemporanés d'anatomocytopathologie. Certains membres ont précisé qu'il était important que les centres collaborent avec un

⁵⁴ résection partielle ou complète

⁵⁵ Unité de réhabilitation cognitivo-comportementale.

établissement français du sang (transfusion parfois massive) et qu'il était indispensable qu'il se trouve dans le centre ou à proximité immédiate pour des cytoréductions majeures.

Selon les membres du GT, le centre doit disposer d'une machine de CHIP, d'un plateau technique de radiologie (diagnostique et interventionnel), du matériel pour réaliser les perfusions, d'une pharmacie pour préparer la CHIP (ou collaborer avec la pharmacie d'un autre centre). De plus, le centre doit avoir mis en place des protocoles de coordination au bloc opératoire et de sécurité de l'équipe.

Enfin, les membres du GT signalent que les centres doivent disposer d'un bloc opératoire pour toute la journée (+/- 8 h) et que les équipes d'astreinte/de garde peuvent être sollicitées.

4.2.3. Prise en charge post-opératoire

Les membres du GT indiquent qu'à la suite de l'intervention le patient est d'ordinaire pris en charge dans le centre en moyenne pendant une à trois semaines, selon l'extension de sa maladie et l'étendue des résections qui conduisent à des complications chirurgicales plus ou moins importantes : en moyenne 7 - 10 jours pour de petites carcinomes et jusqu'à 21 jours pour des carcinomes étendus. Les membres experts indiquent que si le patient présente des complications importantes, son hospitalisation peut durer plusieurs semaines, selon leur gravité.

Les membres experts expliquent que le patient séjourne habituellement environ une semaine dans une unité de soins intensifs/soins continus dont, selon les centres, entre 24 h et 48 h en réanimation (s'ils ont un service de réanimation distinct du service de soins continus).

Par la suite, le patient est hospitalisé dans un service de chirurgie conventionnelle pour le reste du séjour à l'hôpital en général de 5 à 15 jours en l'absence de complications chirurgicales.

Les membres du GT indiquent qu'afin d'assurer la prise en charge post-opératoire du patient, le centre doit être en mesure de prendre en charge les complications péri-opératoires et la douleur, disposer de matériel de rééducation de kinésithérapie, soins de pansements, de matériel permettant d'assurer la nutrition entérale et parentérale, matériel respiratoire et de plateaux de radiologie, biologie et endoscopie interventionnelle.

Les membres du GT indiquent qu'au cours de son hospitalisation le patient est habituellement suivi par le chirurgien responsable (digestif, gynécologue), l'oncologue, les infirmiers et kinésithérapeutes (respiratoire, moteur), un(e) diététicien(ne)/nutritionniste et le(s) anesthésiste(s)-réanimateur(s), au moins initialement lors de son séjour en soins intensifs.

Les membres du GT considèrent qu'un suivi psychologique est important pour aider le patient dans sa récupération et son acceptation des conséquences de son traitement et ses complications (immobilisation, fatigue, douleur, stomie, infertilité, etc.).

De plus, les membres du GT précisent que selon l'état du patient et ses complications chirurgicales d'autres professionnels peuvent être impliqués dans le suivi post-opératoire : radiologue, urologue, stomathérapeute, gastroentérologue, cardiologue, etc. Une assistante sociale peut également accompagner le patient pour préparer sa sortie du centre.

Enfin, les membres du GT soutiennent que la mobilisation physique rapide⁵⁶ du patient à la suite de son intervention est primordiale à sa récupération, par un kinésithérapeute, dans la semaine suivant l'intervention.

⁵⁶ Au cours de la validation du compte-rendu, un membre du GT a indiqué que les patients opérés par CHIP devaient être intégrés dans une « démarche de réhabilitation accélérée après chirurgie ».

Les membres du GT indiquent que le suivi du patient à sa sortie du centre peut se faire au domicile du patient ou dans une structure de soins de suite et de réadaptation (SSR). Les membres du GT expliquent que la décision doit être anticipée et prise en concertation avec le patient.

À sa sortie du centre, les membres précisent que le patient doit rester suivi par l'équipe médicale de l'hôpital (le chirurgien référent, l'oncologue référent, le nutritionniste/diététicien, l'infirmière coordinatrice). Ils indiquent que la première consultation chirurgicale post-hospitalisation a lieu habituellement entre un mois à 45 jours après l'intervention du patient et que la reprise de la chimiothérapie (si préconisée) se fait en général entre quatre et six semaines après l'intervention.

Pour ce qui est des professionnels intervenants lorsque le patient sera à son domicile (ou en SSR), il s'agit de l'infirmière pour la prise en charge des plaies, le changement des pansements, la mise en place de perfusions et si besoin des soins de stomathérapie, du masseur-kinésithérapeute pour la rééducation et du médecin généraliste (médecin traitant de ville ou médecin de SSR) pour le suivi plus général et la coordination des soins.

Les membres du GT insistent sur la nécessité d'une prise en charge post-opératoire et post-hospitalisation de qualité car les données de cohortes rétrospectives ont rapporté une forte altération de la qualité de vie dans les trois premiers mois et une phase de récupération durant au moins 6 à 9 mois.

Enfin, les membres du GT considèrent que le patient doit être suivi psychologiquement durant cette période et, selon les patients, si besoin d'une assistante sociale.

5. Résultats de l'évaluation - point de vue des organismes professionnels, des associations de patient(e)s et des institutions publiques en santé

Pour rappel (voir 2.4), seize des vingt-trois structures sollicitées ont répondu sous la forme d'un questionnaire ou de courrier ; leurs points de vue sont reproduits *in extenso* en Annexe 15 ; une synthèse en est présentée ci-après.

5.1. Organismes professionnels

5.1.1. Caractère complet et argumenté du rapport

L'ensemble des répondants considère que le rapport d'évaluation est complet et argumenté et qu'il reflète bien l'état actuel des connaissances concernant l'intérêt clinique et les aspects organisationnels de la CHIP.

Le **CNP d'oncologie** a de plus apporté des précisions sur la prise en charge des cancers qui ont été ajoutés à la partie contexte du présent rapport.

La Société française de chirurgie oncologique (**SFCO**) et le **CNP d'oncologie** ont également souhaité que soient bien mentionnés dans le rapport les critères ESMO-ESGO (28) de réalisation de la chirurgie du cancer de l'ovaire, à savoir une équipe d'au moins deux chirurgiens qui font chacun au moins 10 interventions de carcinome ovarien par an, avec un objectif de résection complète sans résidu. A noter que ces critères ESMO-ESGO sont pris en compte dans les autorisations de l'INCa déjà rappelées dans ce rapport (28). Ces deux organismes insistent sur le fait que selon eux la décision de CHIP pour un cancer de l'ovaire, doit être prise lors d'une RCP. Par ailleurs, la SFCO aurait souhaité que la partie contexte du rapport soit plus développée notamment en ce qui concerne le rationnel biologique de la CHIP.

5.1.2. Analyse des données de la littérature

Pour ce qui est de l'analyse des données issues de la littérature, la majorité des organismes professionnels l'estime à la fois précise et objective.

La **SFCO** insiste sur l'extrême hétérogénéité de pratiques en matière de chimiothérapie, de posologie, de concentration, de durée, de température, d'indication thérapeutique, et sur l'absence de groupe contrôle ; tout ceci devant conduire à une analyse très prudente des données de la littérature. Cette société savante estime qu'il n'y a qu'une seule situation où le niveau de preuve (essais concluant de phase 3) et de standardisation, est suffisant : le cancer de l'ovaire en situation intervallaire. Concernant les maladies rares du péritoine, la SFCO indique que les différents chapitres sont très bien faits et que certes il n'y a aucun essai randomisé mais toute la littérature sur ce sujet est d'accord pour dire que le traitement par chirurgie complète plus CHIP donne de très bons résultats de survie pour des patients sélectionnés, par des équipes expérimentées. Enfin, la SFCO, insiste sur les notions de formation des chirurgiens et de courbe d'apprentissage de la CHIP. Elle rappelle la littérature disponible (citée dans le rapport) sur les risques élevés de mortalité, de complications sévères, quand la CHIP est réalisée

par des équipes non expertes, et elle estime qu'il serait intéressant d'associer systématiquement la pratique de la CHIP avec un recueil prospectif de la morbi-mortalité post-opératoire.

Le **CNP d'oncologie**, a insisté sur le manque de données de bonne qualité dans la plupart des indications et a estimé que la recherche clinique devrait se poursuivre. Par ailleurs, ce CNP a fait remarquer certaines limites potentielles liées à la méthode de l'étude OVHIPEC dans le cancer de l'ovaire. Le CNP s'interroge ainsi sur la qualité de la chirurgie dans les centres en l'absence de CHIP et le fait qu'une CHIP puisse « compenser » une chirurgie non optimale. Par ailleurs deux autres limites de l'étude sont citées par le CNP : statut BRCA non connu (facteur possiblement important) e, absence d'information sur un traitement de maintenance (par Bevacizumab et/ou iPARP⁵⁷). Enfin, le CNP d'oncologie médicale explique que les essais cliniques de première ligne évaluant actuellement des approches médicamenteuses innovantes excluent la possibilité d'inclure des patientes traitées par CHIP, ce qui pose la question de l'accès à l'innovation. Ce CNP soutient donc qu'il est important que puisse être discuté en RCP la balance entre CHIP et inclusion dans un essai thérapeutique. Pour ces raisons, il considère que la CHIP est une option qu'il doit être possible de proposer au cas par cas dans l'indication de l'étude OVHIPEC mais pas un standard de traitement.

5.1.3. Conclusion proposée

L'ensemble des organismes professionnels considère que la conclusion proposée dans le rapport intermédiaire, est cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée, position du groupe de travail) et basée sur des données factuelles.

Le **CNP de chirurgie viscérale et digestive** estime en particulier que les conclusions sur chacune des indications sont justes.

L'indication colorectale est celle qui a suscité le plus de commentaires :

- la **SFCO** fait remarquer qu'il existe un hiatus entre les données de la littérature (en défaveur de la CHIP) et la position des spécialistes français (plutôt en faveur) ;
- la Société française de pharmacie oncologique (**SFPO**) fait quant à elle remarquer que la CHIP est actuellement pratiquée dans cette indication à la suite d'une décision prise en RCP et notamment pour les situations cliniques non contrôlables par chimiothérapie conventionnelle ; elle estime que sous cette forme cette pratique devrait pouvoir continuer.

5.1.4. Volet organisationnel

Concernant le volet organisationnel, la majorité des organismes professionnels considère que **l'organisation optimale présentée par la HAS est à la fois applicable en pratique et acceptable par les principaux acteurs (équipe de soins, patients...) impliqués dans la prise en charge par CHIP.**

Plusieurs d'entre eux ont souligné certains aspects.

Ainsi, les **CNP des pathologistes et de radiologie et imagerie médicale (G4)**, considèrent que les recommandations de la HAS sont applicables essentiellement en centres experts multidisciplinaires, notamment membres de réseaux correspondant à la pathologie traitée (ex : RENAPE pour le tumeurs rares).

La **SFCO** estime quant à elle que le rapport pourrait avoir un effet très positif sur la centralisation des patients présentant des affections reconnues comme étant des indications de CHIP vers les centres

⁵⁷ Les inhibiteurs de PARP (iPARP) sont des molécules anticancéreuses appartenant aux thérapies ciblées. Ils peuvent être proposés dans le traitement d'un cancer du sein métastatique lié à une mutation BRCA.

experts. La SFCO souligne que le rapport pourrait conduire au vu de la nécessité d'expertise des centres à la mise en place d'une autorisation d'exercice spécifique à la carcinose. Elle précise qu'il n'existe à ce jour que l'autorisation des établissements à pratiquer de la chirurgie des cancers sans autre précision et avec des seuils limités.

En matière de remboursement, la SFCO espère que le présent rapport permettra d'améliorer le remboursement de la CHIP et de distinguer la part du coût de la CHIP et du coût de la chirurgie lourde de carcinose péritonéale. Elle estime en effet que les classifications CCAM et T2A actuelles, ne permettent pas de rembourser de façon cohérente ni la chirurgie lourde de la carcinose péritonéale ni la CHIP, et illustre son propos avec plusieurs exemples (Annexe 15). La CHIP, qui comprend l'installation des tubulures, le chauffage, la stabilisation de la température, la durée du traitement, la vidange de la cavité péritonéale n'est pas remboursée. Selon la SFCO, il serait dommageable de créer un unique remboursement pour une intervention longue de carcinose plus CHIP. Il serait plus cohérent selon elle de mieux rembourser la chirurgie lourde de la carcinose péritonéale et de créer un remboursement spécifique de la CHIP, qui s'ajouterait en complément en cas d'utilisation dans une indication validée. Selon la SFCO, les remboursements devraient tenir compte des trois situations possibles :

- patients traités par une chirurgie lourde de la carcinose péritonéale sans CHIP ;
- patients avec très peu de maladie ne nécessitant quasiment que la CHIP et ;
- patients traités par chirurgie lourde de la carcinose péritonéale avec CHIP.

Le **CNP de radiologie et imagerie médicale (G4)**, précise que l'applicabilité en pratique des conditions de réalisation à leur spécialité concerne essentiellement la cytoréduction chirurgicale mais en lien avec la CHIP qui suivra, avec donc la nécessaire participation de radiologues référents en maladies péritonéales pour le bilan pré opératoire, et de radiologues interventionnels pour la prise en charge de potentielles complications post opératoires.

Le **CNP d'anesthésie-réanimation** estime que le rapport aura des conséquences favorables pour le développement des prises en charge concernées, dans de bonnes conditions et sous une meilleure prise en charge financière pour les établissements. Par ailleurs, ce **CNP** s'interroge sur la possibilité de la présence de deux anesthésistes réanimateurs en phase per-opératoire sans que ce point ne soit formellement justifié dans le rapport. À noter que l'intervention de deux anesthésistes réanimateurs est évoquée pour les interventions longues de CHIP en relai l'un de l'autre ; ceci sera mieux formulé.

Le CNP des infirmiers de bloc opératoire (**IBODE**) estime que les conditions décrites dans le rapport provisoire sont nécessaires à la sécurité et la qualité des soins prodigués aux patients traités par CHIP. Toutefois, ce CNP note que les effectifs recommandés dans le rapport provisoire (deux IBODE, un IADE) sont ceux nécessaires pour réaliser une procédure de CHIP mais précise qu'au niveau du centre, ces effectifs doivent être *a minima* doublés, compte tenu des absences possibles (ex : congés, maladie) et pour assurer la sécurité et la qualité des soins. Par exemple, le CNP IBODE estime judicieux, s'agissant des IBODE, que cet effectif passe à 4 IBODE formés par centre.

Par ailleurs, le CNP IBODE a souligné que pour une intervention aussi longue, le mode d'installation du patient est important et permet de garantir au patient qu'il ne subira aucun préjudice lié à l'installation. Aussi, le CNP IBODE a souhaité que soient détaillés l'installation du patient, les points de vigilance à surveiller en peropératoire, les sites anatomiques pour lesquels il est nécessaire de prévoir de renforcer les outils de prévention des risques liés au décubitus, pulmonaires, hémodynamiques, oculaires, nerveuses, cutanéomuqueuses. Enfin, il estime que les conclusions de l'évaluation vont permettre d'améliorer les procédures, la formation des personnels et la reconnaissance de leurs expertises.

La **Société française et francophone de psycho-oncologie (SFFPO)** insiste sur le fait que l'établissement qui réalise la CHIP doit disposer de temps de psychologue/psychiatre adéquat (notion de

disponibilité suffisante), afin de garantir l'applicabilité des recommandations de la HAS sur les aspects nutritionnel et psychologique. La SFFPO indique qu'il est attendu de l'échange patient-professionnel l'adhésion libre du patient à un traitement dont il comprend l'utilité et les effets secondaires, et qui répond à sa demande de soins. Le psychologue/psychiatre va aider le patient en s'adaptant à sa situation médicale, à mobiliser ses ressources psychiques et sociales dans le but d'accepter l'impact de son traitement. De plus, la SFFPO, précise que la prise en charge psychologique doit impliquer la recherche des éléments de vulnérabilité psychique du patient (qui sont non spécifiques à la CHIP mais néanmoins présents d'une façon générale en oncologie) :

- vulnérabilité psychiatrique : antécédents de dépression, de comportement suicidaire personnel ou familial, antécédents d'addiction ou addiction en cours (alcool, tabac, médicaments ; pouvant entraîner par exemple des complications per et post-opératoires (sevrage, difficultés de cicatrisation...) ;
- vulnérabilité psychologique : présence de facteurs de vulnérabilité comme l'isolement social ou familial, présence d'un handicap ou d'une maladie chronique. Ces éléments de vulnérabilité peuvent rendre nécessaire la mise en place d'un suivi psychologique ou psychiatrique spécifique durant la réalisation du traitement par CHIP et cytoréduction préalable, et doivent entraîner une vigilance accrue.

La **SFCO** précise que c'est un service de soins intensifs/continus qui est systématiquement nécessaire en post-opératoire, plus qu'un service de réanimation pour prendre en charge les patients opérés par CHIP à la sortie du bloc opératoire. De fait, la SFCO indique qu'actuellement tous les centres avec une activité CHIP ne dispose pas d'un service de réanimation et que la sécurité des patients est alors assurée par une unité de soins intensifs/continus.

5.2. Association de patients

Selon l'association AMARAPE, le rapport est clair et bien documenté ; à sa connaissance, il n'y a pas d'autres études publiées évaluant le ressenti/la qualité de vie des patients vis-à-vis de la CHIP que celles analysées dans ce rapport d'évaluation. Elle a précisé ne pas avoir de réflexions et/ou de travaux en cours portant sur la CHIP et dans ses commentaires, elle est revenue sur des points qui lui semblaient importants.

Ainsi, selon l'association, des informations claires, exhaustives et répétées doivent être délivrées au patient pour une prise en charge optimale ; à la fois sur le déroulement de l'intervention, la préparation avant l'intervention, les complications éventuelles et le retour à domicile (ou en structure de type SSR).

L'association précise aussi que la CHIP est un acte médical complexe et que les informations données aux patients et à leurs proches sont difficiles à recevoir lors d'une seule consultation au moment de la proposition thérapeutique. Les personnes concernées ont besoin d'être orientées vers des informations complémentaires, de poser les questions qui apparaissent souvent après la consultation et ainsi de compléter leur information première. Pour ce faire, plusieurs modalités sont souhaitables en raison de leur complémentarité : l'accès en ligne à des présentations de la CHIP destinées aux patients et à leurs proches, un document papier remis en consultation, un entretien avec un(e) infirmier(e) de coordination et/ou le médecin traitant.

AMARAPE soutient qu'un suivi à plus de cinq ans dans un centre expert est indispensable pour la prise en charge des tumeurs rares dont la durée de la rémission est longue. Selon l'association, les patients ont besoin de ce suivi spécialisé en relation avec leur médecin traitant.

Du point de vue de l'association, les conditions de mise en œuvre de la CHIP impliquent une expertise et une expérience multidisciplinaire réunies exclusivement dans des centres experts au vu de la rareté de la maladie et pour éviter les errances diagnostiques associées.

Pour améliorer la prise en charge des patient, l'association estime que le suivi des patients (avant, pendant et après CHIP) est amélioré par l'implication d'un(e) infirmier(ière) coordinateur(trice) formée pour accompagner les patients et leurs proches (consultations, hospitalisations) en apportant des informations adaptées et en répondant aux questions. Cette coordination facilite également selon AMARAPE le retour à domicile et le suivi des suites de la CHIP en relation avec les soignants de ville (médecin traitant, infirmier(ère) à domicile, kinésithérapeute...). Enfin un soutien psychologique doit être proposé aux différentes étapes de la prise en charge aux patients et éventuellement aux proches. Selon leurs situations, certains patients ont également besoin d'une aide familiale et/ou sociale leur permettant de faire face à la situation qu'ils traversent et à ses conséquences dans le cadre familial, social et professionnel.

5.3. Réseau RENAPE

Le réseau RENAPE souscrit aux conditions de réalisation, telles qu'elles sont proposées dans le rapport. Le réseau confirme que la CHIP nécessite pour être délivrée une structure spécialisée, multidisciplinaire et multi professionnelle, des protocoles de coordination et de sécurité validés, une préparation et un management péri-opératoire spécialisés parfaitement définis dans le rapport. De fait, RENAPE estime donc que la CHIP ne peut et ne doit être délivrée et remboursée que dans un nombre restreint de centres experts répondants à ces prérequis structurels, organisationnels et d'expertise.

Le réseau recommande aussi que les procédures de CHIP, quelle que soit l'indication, soient réalisées après validation au sein des RCP régionales organisées sur l'ensemble du territoire. Une organisation telle que décrite permettrait d'optimiser la prise charge en améliorant le pronostic et en limitant les complications post-opératoires des patients et faciliterait également l'accès aux essais thérapeutiques coordonnés par le réseau RENAPE.

Concernant les carcinomes ovariens, RENAPE valide l'indication retenue dans le rapport provisoire, en situation intermédiaire conformément au protocole de l'étude OVHIPEC. Par ailleurs, RENAPE indique que des études sont en cours en situation de récurrence et vont apporter dans les 2 ans à venir, des données sur l'intérêt de la CHIP dans cette situation. RENAPE estime que la CHIP devrait pouvoir être proposée en situation de récurrence, comme une option possible au sein des centres experts dans l'attente des résultats des essais dédiés.

Concernant les cancers rares, le réseau RENAPE indique, comme le précise le rapport, que leur prise en charge par CHIP des tumeurs rares du péritoine, comme le pseudomyxome péritonéal et le mésothéliome péritonéal est validée au niveau national et international. Le réseau RENAPE indique que pour ces deux indications, les protocoles associés à de meilleurs résultats de survie sont des protocoles de CHIP à base de mitomycine ou d'oxaliplatine seule.

Concernant les carcinomes colorectaux, RENAPE confirme que les 3 essais randomisés identifiés dans le rapport sont négatifs pour le bénéfice de la CHIP. Toutefois, RENAPE souligne que ces 3 essais n'ont évalué qu'un seul type de protocole⁵⁸. Selon RENAPE, ces données disponibles sur un seul type de protocole ne suffisent cependant pas à remettre totalement en question le bénéfice potentiel de cette stratégie thérapeutique dans le traitement des carcinomes colorectaux. Le réseau

⁵⁸ La CHIP à haute dose d'oxaliplatine (460 mg/m²) pour une courte durée (30 minutes) et associée à une perfusion intraveineuse de 5-FU.

indique que les recommandations des sociétés savantes nationales et internationales⁵⁹ actualisées à la lumière des résultats de ces essais recommandent la discussion d'une CHIP associée à la cytoréduction complète au sein de centres experts. Selon le réseau RENAPE, la CHIP doit rester une option possible dans les carcinomes colorectaux, à condition qu'elle soit réalisée dans un centre qui souscrit aux prérequis définis par la HAS dans la version provisoire du rapport et avec un autre protocole invalidé par les études.

Concernant les carcinomes gastriques, RENAPE estime également que la CHIP en complément d'une chirurgie de cytoréduction complète, peut être proposée comme une option possible chez des patients strictement sélectionnés (à noter que RENAPE ne précise pas sur quels critères) en centres experts. Malgré les faiblesses méthodologiques des études disponibles et identifiées dans le rapport provisoire, RENAPE estime que la CHIP peut conduire à un bénéfice en matière de survie globale et qu'il s'agit d'une technique à même d'offrir une chance de guérison.

Concernant les indications prophylactique ou préventive, RENAPE indique que selon lui la CHIP n'est pas validée et doit démontrer son intérêt au sein de futures études cliniques randomisées. Ces essais devront permettre de préciser objectivement la place de ce traitement, en maintenant l'orientation des patients vers des centres experts pour tendre vers une amélioration globale de la prise en charge de ces maladies de mauvais pronostic.

5.4. Institutions publiques de santé

5.4.1. Point de vue de la DGOS

La DGOS a fait deux rappels réglementaires :

- l'établissement autorisé aux traitements médicamenteux systémiques du cancer réalisant l'administration de médicaments anticancéreux par chirurgie dans le cas d'une chimiothérapie intrapéritonéale, doit, pour pratiquer la CHIP, disposer également d'une autorisation de chirurgie du cancer de la localisation concernée ;
- la CHIP étant un acte complémentaire à une chirurgie et non un acte principal, il n'existe pas de seuils d'activité de pratique de la CHIP à respecter.

Selon elle, le choix thérapeutique de pratiquer une CHIP et un acte de cytoréduction doit impérativement être pris à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au cours de laquelle le dossier du patient est discuté.

Par ailleurs, la DGOS estime qu'il est important de pouvoir disposer d'une description du système d'hyperthermie (spécificités, statut, cahier des charges le cas échéant) et des types de formations attendues en vue de la réalisation d'une CHIP.

Enfin, la DGOS estime qu'une réflexion sur la valorisation de cet acte devra être portée pour ce type d'intervention, après son évaluation, afin de déterminer son maintien ou non dans le dispositif de recours exceptionnel.

5.4.2. Point de vue de l'INCa

L'INCa a apporté des précisions sur les stratégies de prises en charge des carcinomes péritonéaux, telles que définies dans les recommandations, présentées dans la partie contexte ; elles ont été intégrées dans le présent rapport.

⁵⁹ TNCD, Nice guidelines 2021 et Chicago consensus, cités dans le rapport

Par ailleurs, l'INCa rappelle que la réalisation de la CHIP pour une pathologie cancéreuse nécessite que l'établissement soit autorisé par l'ARS :

- à la chirurgie carcinologique digestive ou gynécologiques selon le cancer traité ;
- ainsi qu'au traitement par chimiothérapie ou qu'il soit un « établissement associé » à un établissement autorisé à la chimiothérapie et respecte les recommandations ad hoc de l'INCa⁶⁰;

Enfin l'INCa recommande que la décision de CHIP ait lieu à l'issue d'une RCP.

5.4.3. Point de vue de la CNAM

La CNAM souligne que le rapport porte davantage sur la CHIP proprement dite que sur les actes de cytoréduction associés. Dans la mesure où des données seraient disponibles, la CNAM aurait souhaité pouvoir disposer d'informations plus précises dans ce domaine, notamment quant à la place de la cytoréduction par rapport à la chirurgie carcinologique classique. Elle aurait également souhaité que la population cible correspondant aux indications retenues par la HAS ainsi que les intervenants mobilisés pour la réalisation de la CHIP elle-même (qualification et nombre) soient plus précisés ; ceci a été fait (dans la mesure du possible compte tenu des données disponibles pour la population cible).

Enfin, la CNAM indique que le problème de l'AMM de la chimiothérapie est évoqué mais non résolu par le rapport.

5.4.4. Point de vue de l'ATIH

L'ATIH a fait des remarques et apporté des précisions sur les libellés de la CCAM actuelle pour l'acte de CHIP et les actes de cytoréduction associés (rapportées dans le contexte du rapport). Elle a également décrit la manière dont ils étaient intégrés dans les séjours existants du PMSI. Enfin, l'ATIH s'est principalement interrogée sur la manière d'intégrer la CHIP dans les nomenclatures de séjours et sur la création potentielle d'un GHM spécifique, ce qui ne lui semble pas envisageable à ce jour au vu des volumes faibles de réalisation de la CHIP.

Concernant l'acte HPLB003 « *Administration intrapéritonéale d'agent pharmacologique anticancéreux avec hyperthermie [Chimiohyperthermie anticancéreuse intrapéritonéale], sous anesthésie générale* », l'ATIH précise ainsi qu'il :

- n'est actuellement réalisé que dans des établissements de recours exceptionnel ;
- ne rentre pas dans l'algorithme de groupage des GHM des séjours auxquels il appartient ;
- a été réalisé en 2019 majoritairement dans des séjours avec des racines de GHM d'Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, de la CMD 06 (« Affections du tube digestif »), mais aussi parfois dans des racines de la CMD 13 (« Affections de l'appareil génital féminin »).

Concernant les actes de cytoréduction associés à la CHIP, l'ATIH précise que :

- la description de la cytoréduction devra tenir compte de sa grande variabilité puisqu'elle concerne plusieurs organes contiguës du péritoine afin de réséquer toutes les lésions primaires et métastatiques ; actuellement dans la CCAM, hormis les actes de résection du repli péritonéal ou d'omentectomie, l'acte de cytoréduction, complète ou incomplète, de tout le péritoine (ou de résection extensive du péritoine ou péritonectomie), n'est pas décrit dans le paragraphe 07.06.08 « Destruction et exérèse de lésion du péritoine » ;
- il est possible de coder avec la CCAM, séparément, la résection simultanée des organes intra-abdominaux contigus et de l'omentum, lorsqu'elles sont réalisées ;

⁶⁰ « Recommandations relatives aux relations entre les établissements autorisés pour la pratique de la chimiothérapie et les établissements dits « associés » INCa, mars 2009

- il n'y a pas comme pour la CHIP, de GHM spécifiques pour les interventions chirurgicales touchant le péritoine seul, hormis la racine chirurgicale de libération d'adhérences péritonéales qui concerne deux actes CCAM.

5.4.5. Point de vue de l'INRS

L'INRS n'a pas fait de remarques sur le rapport provisoire mais a apporté des précisions sur la description de ses objectifs et travaux sur la CHIP. Ces précisions ont été ajoutées à la présentation des travaux l'INRS au paragraphe 3.6.3 du présent rapport.

Au total, les réponses des organisations des professionnels de santé, associations de patients et institutions publiques de santé sont globalement en accord avec le rapport d'évaluation qui leur a été soumis, et avec ses conclusions, ne nécessitant pas de modifications majeures.

Les quelques demandes de précisions ont été intégrées dans le rapport après cette relecture.

Les principaux points sur lesquels les structures sollicitées ont insisté sont les suivants :

- le choix thérapeutique de pratiquer une CHIP et un acte de cytoréduction doit être pris à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au cours de laquelle le dossier du patient est discuté ;
- l'établissement pratiquant la CHIP doit être un établissement autorisé à la chirurgie carcinologique digestive ou gynécologique selon le cancer traité ainsi qu'à la chimiothérapie ou être un « établissement associé » à un établissement autorisé à la chimiothérapie respectant les recommandations *ad hoc* de l'INCa ;
- la CHIP doit être réalisée dans des centres-experts ;
- durant l'intervention, l'installation du patient doit être adaptée car la procédure est longue à la fois pour le confort du patient et la bonne réalisation de l'intervention ;
- en post-opératoire, le passage en unité de soins intensifs/continus est l'étape cruciale plus que le passage en service de réanimation ;
- l'effectif de professionnels formés dans chaque centre doit être supérieur au nombre nécessaire pour réaliser une procédure de CHIP, afin de garantir l'activité et l'expertise du centre de manière pérenne ;
- l'accompagnement psychologique doit avoir lieu avant, au cours et après l'hospitalisation ; il est notamment attendu de l'échange patient-professionnel l'adhésion libre du patient à un traitement dont il comprend l'utilité et les effets secondaires, et qui répond à sa demande de soins ; la prise en charge psychologique doit impliquer la recherche des éléments de vulnérabilité psychique du patient (psychologique et psychiatrique) ;
- il existe un manque de données de bonne qualité dans la plupart des indications et la recherche clinique devrait se poursuivre ;
- deux des organismes ayant répondu estiment que la CHIP devrait pouvoir être proposée en cas de cancer colorectal après discussion en RCP notamment pour les patients de répondant plus aux chimiothérapies conventionnelles malgré les résultats négatifs des études et avec un protocole de CHIP différents de celui utilisé dans ces études ; en ce qui concerne le cancer gastrique, un organisme estime également que la CHIP pourrait être proposée comme une option possible malgré le peu de données disponibles.

Conclusion et perspectives

Au total, compte tenu de l'ensemble des éléments recueillis au cours de cette évaluation (analyse critique de la littérature identifiée après une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, position individuelle d'experts réunis dans un groupe de travail, point de vue collectif des organismes professionnels, associations de patients et institutions publiques de santé), les conclusions de la HAS sont les suivantes :

En ce qui concerne l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable, ainsi qu'à la définition de ses indications validées et de ses indications non validées relevant de la recherche clinique, la HAS considère d'abord que les indications actuellement validées de la CHIP sont :

- le traitement à visée curative des carcinoses péritonéales secondaires à un cancer de l'ovaire de stade FIGO III, non opérable d'emblée dans le cadre d'une chirurgie intervalaire (population de l'étude OVHIPEC) ;
 - avec le protocole de CHIP suivant : cisplatine 100 mg/m² distribué selon le protocole de l'étude OVHIPEC à raison de 50 mg/m² en début de procédure, 25 mg/m² à 30 minutes et 25 mg/m² à 60 minutes, pour une durée totale de 90 minutes à 40°C, associée systématiquement à une néphroprotection par hydratation et thiosulfate de sodium en IV ;
- le traitement à visée curative des carcinoses péritonéales primitives/cancers rares (mésothéliome et pseudomyxome péritonéaux) ;
 - pour le mésothéliome péritonéal avec des protocoles de CHIP à base de cisplatine, doxorubicine et mitomycine utilisés en association ou à base de cisplatine et mitomycine seule ;
 - pour le pseudomyxome avec des protocoles de CHIP à base de mitomycine seule ou d'oxaliplatine seule.

En effet, pour ces indications, des données de la littérature de bonne qualité méthodologique (malgré des limites) et/ou avec un recul de plusieurs années sont en faveur de la CHIP (en matière de survie globale et/ou survie sans progression), ainsi que de manière consensuelle la position des experts du groupe de travail et le point de vue des parties prenantes. Il est toutefois à noter qu'à l'exception du cancer de l'ovaire aucune donnée relative de la qualité de vie n'est disponible.

Les populations cibles correspondant à ces indications peuvent être estimées à :

- pour le pseudomyxome péritonéal, de 65 à 130 cas environ par an ;
- pour le mésothéliome péritonéal, de 45 à 330 cas environ par an ;
- pour les carcinoses péritonéales secondaires à un cancer de l'ovaire, en situation intervalaire, environ 1 900 cas par an.

La HAS considère ensuite que les autres indications étudiées ne sont à ce jour pas validées et relèvent de la recherche clinique ; ce sont les suivantes :

- le traitement à visée curative des carcinoses péritonéales d'origine colorectale (premier cancer et récurrence) ;
- le traitement à visée préventive des carcinoses péritonéales d'origine colorectale (premier cancer et récurrence) ;
- le traitement à visée curative des carcinoses péritonéales secondaires à un cancer de l'ovaire en récurrence ;

- le traitement initial à visée curative des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer de l'ovaire ;
- le traitement à visée curative des carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer gastrique (premier cancer et récurrence).

En effet, pour ces indications, les données de la littérature analysées ne sont pas en faveur de l'utilisation de la CHIP, ainsi que la majorité des experts du groupe de travail et des parties prenantes. La HAS recommande que la recherche clinique se poursuive dans ses indications.

En ce qui concerne la définition des conditions de réalisation de la CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable, concernant la préparation préopératoire nécessaire, l'hospitalisation (intervention et phase post-opératoire), et les modalités de suivi post-hospitalisation, la HAS considère que pour être optimale la CHIP requiert les conditions de réalisation suivantes :

Le choix de pratiquer une CHIP et une cytoréduction doit être pris à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au cours de laquelle le dossier du patient est discuté, au regard des autres options thérapeutiques.

Le patient doit être préalablement informé de la maladie et des enjeux d'un traitement par cytoréduction et CHIP. Cette information doit être fournie au patient de manière répétée au cours de plusieurs consultations d'annonce et d'échange, compte tenu de la quantité et de la complexité de l'information à délivrer, en vue d'une prise de décision partagée. Cette information doit être accompagnée de la proposition d'un soutien psychosociologique.

La CHIP doit être réalisée dans un établissement de santé doté d'une expertise dans le domaine (centre expert) répondant aux critères ci-dessous.

L'établissement de santé doit être autorisé à la chirurgie carcinologique digestive ou gynécologique selon le cancer traité ainsi qu'à la chimiothérapie ou être un « établissement associé » à un établissement autorisé à la chimiothérapie respectant les recommandations de l'INCa.

Le centre expert au sein de cet établissement de santé doit être en lien avec les autres centres experts de la CHIP (par exemple via le réseau RENAPE) et être intégré dans une filière de prise en charge des patients organisée dès l'amont (pour que les patients lui soient adressés au plus tôt) et jusqu'en aval de l'hospitalisation pour les soins de suite (développés ci-dessous).

De plus, le centre expert doit :

- disposer des ressources matérielles nécessaires à la réalisation d'une CHIP, c'est-à-dire :
 - un système d'hyperthermie intra-péritonéale marqué CE (dit « appareil ou machine de CHIP ») ;
 - un bloc opératoire disponible pour la journée ;
 - des services de soins intensifs/continus (voire de réanimation) et de chirurgie ;
 - une unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques (URCC) pour la préparation du bain de CHIP ;
- avoir mis en place des protocoles de coordination au bloc opératoire et de sécurité de l'équipe ;
- être en mesure de prendre en charge les complications péri-opératoires et la douleur, et disposer de matériel de rééducation de kinésithérapie, soins de pansements, de matériel permettant d'assurer la nutrition entérale et parentérale, matériel respiratoire et de plateaux de radiologie, biologie et endoscopie interventionnelle ;
- comporter une équipe de soins multidisciplinaire et multi-professionnelle composée d'au moins :

- deux chirurgiens spécialisés en onco-gynécologie et/ou chirurgiens spécialisés en chirurgie oncologique digestive ;
- un (ou deux en relais) anesthésiste(s)-réanimateur(s) et un infirmier(e) anesthésiste (IADE),
- deux infirmiers(ères) de bloc opératoire (IBODE) formés à la machine de CHIP ;
- un pharmacien habilité à la délivrance de chimiothérapies ;
- un anatomo-cytopathologiste.

Cette composition est celle nécessaire à la réalisation d'une procédure de CHIP, mais l'effectif de professionnels formés et présents dans chaque centre doit être supérieur à ce nombre afin de garantir l'activité et l'expertise du centre de manière pérenne. Cet effectif comprend aussi des oncologues et radiologues.

L'ensemble des membres de cette équipe de soins doit être formée à la chirurgie carcinologique digestive et/ou gynécologique, à la réalisation de la CHIP ainsi qu'à la prise en charge des complications potentielles de ce type de chirurgie.

La CHIP associée à une cytoréduction préalable est une procédure d'une durée variable en fonction de l'étendue de la maladie péritonéale et des cytoréductions à réaliser. La HAS précise cependant qu'elle est comprise couramment entre sept et huit heures (dont une à deux heures de CHIP) et les étapes de réalisation comprennent :

- l'installation adaptée et la préparation du patient ;
- l'anesthésie générale (associée couramment à une péridurale) et la perfusion ;
- l'exploration complète de la cavité péritonéale et le bilan des lésions par l'élaboration du PCI ; cette étape peut s'accompagner d'examens d'anatomo-cytopathologie ;
- la cytoréduction maximale des lésions macroscopiques (péritonéales et disséminées dans les organes voisins) ;
- la préparation du bain de CHIP ;
- la mise en place du système d'hyperthermie et la réalisation du bain de CHIP dans la cavité péritonéale du patient (par un infirmier ou un technicien formé et sous la supervision du chirurgien ; ou par le chirurgien lui-même) ;
- l'aspiration du bain de CHIP, le lavage péritonéal, la réalisation des anastomoses, la fermeture pariétale et le drainage.

Tout au long de la procédure et particulièrement pendant le bain de CHIP, l'anesthésiste-réanimateur doit surveiller très attentivement le patient. En effet, la hausse de température engendre des variations hématologiques et métaboliques importantes.

La durée d'hospitalisation du patient est variable en fonction de l'étendue de la chirurgie et des complications développées par le patient. La HAS précise cependant qu'elle est couramment comprise entre deux à trois semaines :

- le patient séjourne habituellement environ une semaine dans une unité de soins intensifs/soins continus dont, selon les centres, entre 24 et 48 h en réanimation (s'ils ont un service de réanimation distinct du service de soins continus) ;
- par la suite, le patient est hospitalisé dans un service de chirurgie conventionnelle pour le reste du séjour à l'hôpital en général de 5 à 15 jours en l'absence de complications chirurgicales.

La HAS considère que la CHIP implique une prise en charge adaptée du patient qui doit comprendre :

- en pré-opératoire : une évaluation et une préparation physique, nutritive et psychologique (portant notamment sur la recherche de vulnérabilités) de quelques jours ;

- en post-opératoire au sein de l'établissement : une rééducation physique (mobilisation rapide) et nutritive et un suivi psychologique adapté ;
- après l'hospitalisation : un suivi médical (et notamment néphrologique), paramédical et psychologique tout au long de sa convalescence à domicile ou dans un établissement de soins de type SSR (formé à la prise en charge des patients opérés par CHIP) ; cette durée de convalescence est variable en fonction de l'étendue de la chirurgie et des complications développées mais a une durée minimale de trois mois ;
- et un suivi de quelques années, qui peut être nécessaire selon la pathologie du patient.

En ce qui concerne les perspectives de ce rapport, la HAS précise que :

- le présent rapport ne porte pas spécifiquement sur la chirurgie de cytoréduction des carcinomes péritonéaux, qui est le plus souvent réalisée sans CHIP (la CHIP étant elle-même toujours précédée d'une cytoréduction, sauf quand elle est à but préventif) ; au regard à la fois de la position du groupe de travail et du point de vue des organismes professionnels et institutions de santé, la HAS estime qu'il est pertinent de réaliser une évaluation de ces actes de chirurgie de carcinome péritonéal (indications CHIP et hors CHIP) afin qu'ils soient mieux reconnus notamment dans les nomenclatures ; le champ de cette évaluation devra inclure la question des seuils d'activité chirurgicale ;
- la HAS considère d'une part que la CHIP pourrait faire l'objet de recommandations de bonnes pratiques de la part de l'INCa, comme celui-ci l'a déjà fait pour la cytoréduction, et d'autre part est favorable à un encadrement des conditions de réalisation de la CHIP selon l'article L. 1151-1 du code de la santé publique ;
- par ailleurs, les molécules de chimiothérapie utilisées pour la CHIP le sont en dehors de leur AMM, essentiellement concernant leurs conditions d'utilisation (leur dilution et chauffage ne figurent pas dans ces AMM) mais aussi concernant leur utilisation dans les indications de cancers rares ; la HAS recommande donc qu'un travail de réflexion soit mené sur ce sujet avec les principaux acteurs concernés (laboratoires pharmaceutiques, DGS, ANSM...), pour résoudre cette situation ;
- enfin, pour les indications considérées par la HAS comme actuellement non validées, la HAS préconise de poursuivre l'acquisition de nouvelles données, particulièrement en ce qui concerne la qualité de vie, par la réalisation d'études de recherche clinique, ce qui pourra permettre une nouvelle évaluation qui prendra aussi en compte les études en cours à ce jour.

Table des annexes

Annexe 1.	Recherche documentaire	128
Annexe 2.	Index de carcinose péritonéale (<i>Peritoneal Cancer Index, PCI</i>)	131
Annexe 3.	Centres spécialisés dans la prise en charge du cancer	132
Annexe 4.	Conditions actuelles de prise en charge par l'Assurance maladie de la CHIP : données d'activité	136
Annexe 5.	Indications des molécules utilisées au cours de la CHIP, figurant dans leurs AMM et remboursées (suite aux évaluations de la HAS)	140
Annexe 6.	Algorithmes décisionnels de prises en charge des cancers par indication	141
Annexe 7.	Classification TNM (8ème édition de la classification AJCC - 2017)	145
Annexe 8.	Critères de jugement du niveau de risque de biais associé à chaque étude	148
Annexe 9.	Tableau synthétisant les risques de biais associées à chaque étude analysée	151
Annexe 10.	Présentation des revues systématiques avec ou sans méta-analyse identifiées	152
Annexe 11.	Grille AMSTAR 2	155
Annexe 12.	Tableau d'analyse critique avec la grille AMSTAR 2 des revues systématiques retenues	158
Annexe 13.	Indice de performance de l'OMS : autonomie et état physique	159
Annexe 14.	Compte-rendu de la réunion du groupe de travail	160
Annexe 15.	Point de vue des parties prenantes (questionnaire)	185

Table des figures

Figure 1.	Diagramme de synthèse de la recherche	51
Figure 3.	Algorithme décisionnel. Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO III)	141
Figure 4.	Algorithme décisionnel. Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO IV)	142
Figure 5.	Algorithme de traitement des formes d'adénocarcinomes gastriques localement évoluées et métastatiques	143
Figure 6.	Prise en charge diagnostique et thérapeutique du mésothéliome malin du péritoine (source : TNCD)	144

Table des tableaux

Tableau 1.	Classification FIGO (Fédération internationale de gynécologie obstétrique) 2014 et correspondances avec la classification TNM/AJCC du cancer de l'ovaire, de la trompe ou péritonéal primitif, 2017 (8ème édition)	23
Tableau 2.	Score de Fagotti	25

Tableau 3. Catégories de Makar	25
Tableau 4. Stades du cancer colorectal selon la classification TNM	28
Tableau 5. Synthèse des principales données des recommandations françaises	31
Tableau 6. Synthèse des données des recommandations internationales dans le cancer de l'ovaire	35
Tableau 7. Synthèse des données des recommandations internationales dans le cancer colorectal	36
Tableau 8. Synthèse des données des recommandations internationales dans le cancer de l'estomac	38
Tableau 9. Synthèse des données des recommandations internationales dans les cancers rares	38
Tableau 10. Programmes de recherche nationaux terminés ou en cours, par indication	40
Tableau 11. Essais cliniques en cours identifiés	42
Tableau 12. Composition envisagée du groupe de travail - Conseils nationaux professionnels (CNP) et associations de patients sollicités	52
Tableau 13. Liste des structures sollicitées	54
Tableau 14. Caractéristiques des patientes des études analysées dans le traitement curatif des carcinomes péritonéales d'un cancer ovarien	62
Tableau 15. Données de survies issues des études contrôlées randomisées dans le traitement curatif des carcinomes péritonéales secondaires à un cancer ovarien	64
Tableau 16. Événements indésirables rapportés dans les études contrôlées randomisées dans le traitement curatif des carcinomes péritonéales secondaires à un cancer ovarien	66
Tableau 17. Caractéristiques des patients des études analysées pour le traitement curatif des carcinomes péritonéales d'origine colorectale	71
Tableau 18. Données de survies issues des études contrôlées randomisées pour le traitement curatif des carcinomes péritonéales d'origine colorectale	73
Tableau 19. Événements indésirables rapportés dans les études contrôlées randomisées pour le traitement curatif des carcinomes péritonéales d'origine colorectale (premier cancer ou récurrence)	76
Tableau 20. Caractéristiques des patients des études analysées pour traitement préventif par CHIP des cancers colorectaux présentant un risque de développer une carcinome péritonéale	82
Tableau 21. Données de survies issues des études contrôlées randomisées pour le traitement préventif des cancers colorectaux présentant un risque de développer une carcinome péritonéale	86
Tableau 22. Événements indésirables rapportés dans les études contrôlées randomisées pour le traitement préventif des cancers colorectaux présentant un risque de développer une carcinome péritonéale	89
Tableau 23. Caractéristiques des patients de l'étude analysée dans le traitement curatif des carcinomes péritonéales secondaires à un cancer gastrique	92
Tableau 24. Données de survies issues de l'étude contrôlée randomisée identifiée dans le traitement curatif des carcinomes péritonéales issues d'un cancer gastrique	93
Tableau 25. Événements indésirables rapportés dans l'étude contrôlée randomisée identifiée dans le traitement curatif des carcinomes péritonéales issues d'un cancer gastrique	94

Tableau 26. Caractéristiques des patients de l'étude analysée dans le traitement curatif du mésothéliome péritonéal	96
Tableau 27. Données de survie, mésothéliome péritonéal	96
Tableau 28. Caractéristiques des patients de l'étude analysée dans le traitement du pseudomyxome péritonéal	98
Tableau 29. Traitements reçus dans l'étude analysée pour le traitement du pseudomyxome péritonéal	99
Tableau 30. Données de survies issues de l'étude analysée dans le traitement curatif du pseudomyxome péritonéal	99
Tableau 31. Événements indésirables rapportés dans l'étude analysée dans le traitement curatif du pseudomyxome péritonéal	100
Tableau 33. Index de carcinose péritonéale (PCI)	131
Tableau 33 Nombres de séjours associés à l'acte HPLB003 entre 2012 et 2018 par type d'établissement de santé	132
Tableau 34. Nombres de séjours associés à l'acte HPLB003 entre 2012 et 2018 par établissement de santé	133
Tableau 35. Principaux GHM associés à l'acte HPLB003 et financés entre 2018 et 2020 via l'enveloppe de recours exceptionnel (MERRI)	136
Tableau 36. Liste des hôpitaux ayant bénéficié entre 2018 et 2020 d'un financement via le recours exceptionnel pour l'acte HPLB003	137
Tableau 37. Diagnostics principaux (DP) associés à l'acte HPLB003 entre 2018 et 2020 financés via le recours exceptionnel (MERRI)	139

Annexe 1. Recherche documentaire

Bases automatisées de données bibliographiques

Liste des bases interrogées

Les bases bibliographiques suivantes ont été interrogées :

- ➔ pour la littérature internationale : les bases de données Medline et Embase;
- ➔ la Cochrane Library.

Stratégie d'interrogation des bases et résultats

Une recherche systématique de la littérature a été menée. Elle a porté sur les sujets et les types d'études définis dans le cadrage de l'évaluation et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2003 à août 2019, puis une veille bibliographique a été mise en place jusqu'en mai 2021.

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et / ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française. Le tableau 1 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans les bases de données Medline et Embase. Le nombre total de références obtenues par la recherche dans les bases de données bibliographiques est 589.

Tableau 1 : Stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase

Sujets		Période
Termes utilisés		
CHIP		01/2003 – 08/2019
Etape 1	(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy/de OR (hyperthermic PRE/1 intraperitoneal PRE/1 chemotherapy OR HIPEC)/ti,ab) OR (hyperthermia, induced/de AND ((peritoneal neoplasms OR peritoneum tumor OR colorectal neoplasms OR colorectal tumor OR intestinal neoplasms OR intestine tumor OR genital neoplasms, female OR female genital tract tumor OR ovarian neoplasms OR ovary tumor) /de OR intraperitoneal/ti,ab))	
ET		
Etape 2	(consensus OR guideline* OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti OR (Health Planning Guidelines OR Consensus Development OR Practice Guideline)/de OR (Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH OR Guideline OR Practice Guideline)/pt	
OU		
Etape 3	(meta analys* OR meta-analys* OR metaanalys* OR systematic literature search OR systematic* literature review* OR systematic* overview* OR	

systematic* review*)/ti OR Meta-Analysis/de OR (Meta-Analysis OR Systematic Review)/pt OR (Cochrane Database Syst Rev)/so

OU

Etape 4 random*/ti OR (Cross-Over Studies OR Double-Blind Method OR Random Allocation OR Single-Blind Method OR Crossover Procedure OR Double Blind Procedure OR Randomization OR Randomized Controlled Trial OR Single Blind Procedure)/de OR Randomized Controlled Trial/pt

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; pt : publication type

Sites Internet consultés

Bibliothèque médicale Lemanissier

Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF

Fédération francophone de chirurgie digestive – FFCD

Haute Autorité de Santé – HAS

Institut national du cancer – INCA

Société française de chirurgie digestive – SFCD

Société française du cancer – SFC

Société nationale française de gastro-entérologie - SNFGE

Adelaide Health Technology Assessment – AHTA

Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ

American Cancer Society – ACS

American College of Gastroenterology - ACG

American College of Surgeons - ACS

American Gastroenterological Association - AGA

American Society of Clinical Oncology - ASCO

American Society of Colon and Rectal Surgeons - ASCRS

American Society of Peritoneal Surface Malignancies – ASPSM

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie - AGO

Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland – ACPGBI

Australia and New Zealand Horizon Scanning Network

Australian Clinical Practice Guidelines

Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical

BMJ Best Practice

British Association of Surgical Oncology - BASO

British Columbia Cancer Agency - BCCA

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH

Cancer Australia

Cancer Care Ontario

Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE

Centre for Reviews and Dissemination databases

Clinical Practice Guidelines Portal

CMA Infobase

Cochrane Library

College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
 European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS
 European Society for Medical Oncology - ESMO
 European Society of Gynaecological Oncology – ESGO
 European Society of Surgical Oncology - ESSO
 Euroscan
 Gastroenterological Society of Australia - GESA
 Guidelines and Audit Implementation Network - GAIN
 Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC
 Guidelines International Network - GIN
 Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
 Kaiser Clinical guidelines
 Malaysian Health Technology Assessment Section – MaHTAS
 McGill University Health Centre - MUHC
 Medical Services Advisory Committee – MSAC
 National Cancer Institute - NCI
 National Comprehensive Cancer Network - NCCN
 National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - NCCHTA
 National Health and Medical Research Council - NHMRC
 National Health Services - NHS
 National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
 National Institute for Health Research. Health Technology Assessment programme - NIHR
 New Zealand Guidelines Group - NZGG
 NHS Evidence
 Oncoline
 Queensland Government Health Policy Advisory Committee on Technology
 Royal Australasian College of Surgeons - RACS
 Royal College of Physicians – RCP
 Royal College of Surgeons - RCS
 Royal College of Surgeons of England – RCSE
 Santé et Services Sociaux Québec - Pratique clinique en oncologie
 Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
 Singapore Ministry of Health
 Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons – SAGES
 Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services - SBU
 West Midlands Health Technology Assessment Collaboration
 World Gastroenterology Organisation – WGO

Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'en mai 2021 sur les bases de données et sur les sites internet.

Annexe 2. Index de carcinose péritonéale (*Peritoneal Cancer Index, PCI*)

Le PCI est la somme de scores attribués à 13 régions abdominopelviennes : l'abdomen est divisé par deux lignes horizontales et deux lignes verticales en neufs segments (les neufs quadrants abdomino-pelviens) et l'intestin grêle en quatre segments.

Il convient de mesurer l'implant tumoral possédant le plus grand diamètre dans chaque région. Un score de 0 à 3 est attribué à chaque région selon la taille de l'implant tumoral (0 = pas de tumeur, 1 = implants < 0,5 cm, 2 = implants de 0,5 à 5 cm et 3 = implants > 5 cm ou confluents).

Les scores des 13 régions, sont ensuite additionnés pour obtenir un score total variant de 0 à 39.

Tableau 32. Index de carcinose péritonéale (PCI)

Site	Pas de tumeur	Tumeur ≤ 0,5 cm	Tumeur ≤ 5 cm	Tumeur > 5 cm
Région ombilicale	0	1	2	3
Hypochondre droit	0	1	2	3
Épigastre	0	1	2	3
Hypochondre gauche	0	1	2	3
Flanc gauche	0	1	2	3
Fosse iliaque gauche	0	1	2	3
Hypogastre	0	1	2	3
Fosse iliaque droite	0	1	2	3
Flanc droit	0	1	2	3
Jéjunum proximal	0	1	2	3
Jéjunum distal	0	1	2	3
Iléon proximal	0	1	2	3
Iléon distal	0	1	2	3

Annexe 3. Centres spécialisés dans la prise en charge du cancer

Tableau 33 Nombres de séjours associés à l'acte HPLB003 entre 2012 et 2018 par type d'établissement de santé

PMSI - Hiérarchie CCAM	HPLB003 - INJ. PÉRIT. CHIMIO +HYPERTHERMIE +AG							
ACTIVITE - Nb Séjours	Année							
Étiquettes de lignes	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total général
1000 - Orga Etab. Publics	426	449	493	616	658	718	716	4 076
1100 - Etat & Col. Territ.					1	4	3	8
01 - Etat					1	4	3	8
1200 - Etablissement Public	426	449	493	616	657	714	713	4 068
13 - Etb. Pub. Commun. Hosp.	277	288	335	412	456	533	541	2 842
14 - Etb. Pub. Intcom. Hosp.	4	7	1	5		5	1	23
15 - Etb. Public Rég. Hosp.	145	154	157	199	201	176	171	1 203
2000 - Organismes Privés	276	266	280	320	383	365	340	2 230
2100 - Org. Privé non Lucr.	276	265	280	317	378	364	335	2 215
60 - Ass.L.1901 non R.U.P	2	3	3	1	3	3	5	20
61 - Ass.L.1901 R.U.P.	25	22	18	22	27	29	23	166
63 - Fondation	18	7	7	3	6	8	12	61
65 - Autr. Org. Pri. non Luc	231	233	252	291	342	324	295	1 968
2200 - Org. Privé Commer.		1		3	5	1	5	15
73 - Société Anonyme		1		3	5	1	3	13
95 - SAS							2	2
Total général	702	715	773	936	1 041	1 083	1 056	6 306

Tableau 34. Nombres de séjours associés à l'acte HPLB003 entre 2012 et 2018 par établissement de santé

PMSI - Hiérarchie CCAM	HPLB003 - INJ. PÉRIT. CHIMIO +HYPERTHERMIE +AG							
ACTIVITE - Nb Séjours	Année							
Étiquettes de lignes	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total général
1000 - Orga Etab. Publics	426	449	493	616	658	718	716	4 076
1100 - État & Col. Territ.					1	4	3	8
01 - État					1	4	3	8
940120017 - HIA BEGIN					1	4	3	8
1200 - Établissement Public	426	449	493	616	657	714	713	4 068
13 - Etb. Pub. Commun. Hosp.	277	288	335	412	456	533	541	2 842
210780581 - CHU DIJON BOURGOGNE	12	5	10	14	18	16	5	80
250000015 - CHRU BESANCON	28	29	45	43	25	29	8	207
290000017 - CHRU BREST						3	3	6
310781406 - CHU TOULOUSE	14	25	29	22	41	39	32	202
330781196 - CHU DE BORDEAUX		1	3	3	11	10	24	52
380780080 - CHU DE GRENOBLE ALPES	13	6	8	13	31	60	43	174
420784878 - CHU DE SAINT-ETIENNE	22	14	17	18	31	27	26	155
490000031 - CHU D'ANGERS	2		3	2	5	2	8	22
510000029 - CHU REIMS	11	27	18	38	29	43	37	203
590780193 - CHR LILLE		1	1	3	2	9	24	40
630780989 - CHU DE CLERMONT-FERRAND	14	14	17	28	40	29	34	176
670000025 - HOPITAL CIVIL/NOUVEL HOPITAL CIVIL	23							23
670780055 - HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG		19	29	23	19	19	21	130
690781810 - HOSPICES CIVILS DE LYON	99	107	110	147	160	189	188	1 000
760780239 - CHU ROUEN	23	28	27	34	23	37	46	218
800000044 - CHU AMIENS PICARDIE			8	7	11	10	17	53
870000015 - C H U DE LIMOGES	16	12	10	17	10	11	25	101
14 - Etb. Pub. Intcom. Hosp.	4	7	1	5		5	1	23
780001236 - CHI POISSY ST-GERMAIN	4	7	1	4		5	1	22
910002773 - CENTRE HOSPITALIER SUD FRANCILIEN				1				1
15 - Etb.Public Rég.Hosp.	145	154	157	199	201	176	171	1 203
060785011 - CTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE	47	44	35	45	43	28	28	270

130783293 - APMH HOPITAL LA TIMONE					24	13	12	49
130786049 - APMH DIRECTION GENERALE	3	12	11	14				40
750100042 - HU SAINT LOUIS SITE LARIBOISIÈRE APHP	57	60	66	89	77	80	93	522
750100075 - HU SAINT LOUIS SITE SAINT LOUIS APHP							4	4
750100091 - HU EST PARISIEN SITE ST ANTOINE APHP			2	1	2	5	1	11
750100125 - HU PITIE SALPETRIÈRE APHP				5	16	6	6	33
750100166 - HU PARIS CENTRE SITE COCHIN APHP					2	3	2	7
750100232 - HU PARIS NORD SITE BICHAT APHP						2	13	15
750100273 - HU EST PARISIEN SITE TENON APHP	7	3	4	4	5	7	3	33
750803447 - HU PARIS OUEST SITE G POMPIDOU APHP	6	11	6	1	5	5	3	37
750803454 - HU ROBERT DEBRE APHP			2	1		1		4
860013077 - CTRE HOSP. UNIVERSITAIRE DE POITIERS		15	13	22				50
860014208 - CENTRE HOSP. UNIVERSITAIRE DE POITIERS					16	17	6	39
860780980 - C.H.U.	10							10
920100021 - HU PARIS SUD SITE ANTOINE BECLERE APHP			2			1		3
920100047 - HU PARIS NORD SITE LOUIS MOURIER APHP	15	9	16	17	11	8		76
2000 - Organismes Privés	276	266	280	320	383	365	340	2 230
2100 - Org. Privé non Lucr.	276	265	280	317	378	364	335	2 215
60 - Ass.L.1901 non R.U.P	2	3	3	1	3	3	5	20
750006728 - GRPE HOSP DIACONESSES-CROIX ST-SIMON	2	3	3	1	3	3		15
750150237 - HOPITAL DE LA CROIX SAINT SIMON							3	3
920000650 - HOPITAL FOCH							2	2
61 - Ass.L.1901 R.U.P.	25	22	18	22	27	29	23	166
210987731 - CLCC GEORGES-FRANCOIS LECLERC					3		1	4
330000662 - INSTITUT BERGONIE	8	5	3	7	6	3	4	36

690000880 - CENTRE LEON BERARD		17	15	15	18	26	18	109
690783220 - CLC A LYON ET EN RHONE-ALPES	17							17
63 - Fondation	18	7	7	3	6	8	12	61
750000523 - GH PARIS SITE SAINT JOSEPH							1	1
750160012 - CLCC INSTITUT CURIE	18	7	7	3	6	8	11	60
65 - Autr. Org. Pri. non Luc	231	233	252	291	342	324	295	1 968
130001647 - INSTITUT PAOLI CALMETTES	10	5	10	11	11	20	12	79
140000555 - CRLCC FRANCOIS BACLESSE - CAEN		10	5	10	16	17	7	65
140000639 - CRLCC FRANCOIS BACLESSE - CAEN	9							9
310782347 - INSTITUT CLAUDIUS REGAUD	18	12	7	5	8	3	16	69
340000207 - ICM		57	57	72	79	95	90	450
340780493 - ICM	50							50
440001113 - ICO - SITE GAUDUCHEAU	21	20	31	52	60	72	49	305
490000155 - ICO - SITE PAUL PAPIN	21	31	29	12	16	14	14	137
540001286 - INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LORRAINE		19	18	19	30	18	25	129
540003019 - INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LORRAINE	12							12
590000188 - CLCC OSCAR LAMBRET LILLE	8	7	13	6	15	10	30	89
630000479 - CENTRE LUTTE CONTRE LE CANCER J.PERRIN	4	4	1		2	4	1	16
940000664 - CLCC INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	78	68	81	104	105	71	51	558
2200 - Org. Privé Commer.		1		3	5	1	5	15
73 - Société Anonyme		1		3	5	1	3	13
290019777 - POLYCLINIQUE DE KERAUDREN		1					2	3
420011413 - HOPITAL PRIVE DE LA LOIRE							1	1
800009466 - POLYCLINIQUE DE PICARDIE				3	5	1		9
95 - SAS							2	2
340015502 - CL DU MILLENAIRE							2	2
Total général	702	715	773	936	1 041	1 083	1 056	6 306

Annexe 4. Conditions actuelles de prise en charge par l'Assurance maladie de la CHIP : données d'activité

Tableau 35. Principaux GHM associés à l'acte HPLB003 et financés entre 2018 et 2020 via l'enveloppe de recours exceptionnel (MERRI)

GHM	Nb. RSA	% cumulé	Libellé GHM
Principaux GHM associés à l'acte HPLB003 et financés en 2018			
06C043	159	14,7	Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 3
06C044	156	29,1	Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 4
06C213	78	36,3	Autres interventions sur le tube digestif par laparotomie, niveau 3
06C033	74	43,1	Résections rectales, niveau 3
06C034	68	49,4	Résections rectales, niveau 4
06C212	66	55,5	Autres interventions sur le tube digestif par laparotomie, niveau 2
06C042	57	60,8	Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 2
06C214	38	64,3	Autres interventions sur le tube digestif par laparotomie, niveau 4
06C163	36	67,6	Interventions sur l'œsophage, l'estomac et le duodénum pour tumeurs malignes, âge supérieur à 17 ans, niveau 3
06C041	35	70,8	Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 1
06C211	28	73,4	Autres interventions sur le tube digestif par laparotomie, niveau 1
06C032	26	75,8	Résections rectales, niveau 2
07C093	20	77,7	Interventions sur le foie, le pancréas et les veines porte ou cave pour tumeurs malignes, niveau 3
06C164	18	79,3	Interventions sur l'œsophage, l'estomac et le duodénum pour tumeurs malignes, âge supérieur à 17 ans, niveau 4
13C143	17	80,9	Exentérations pelviennes, hystérectomies élargies ou vulvectomies pour tumeurs malignes, niveau 3
Principaux GHM associés à l'acte HPLB003 et financés en 2019			
06C043	154	14,6	Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 3
06C044	127	26,6	Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 4
06C213	82	34,3	Autres interventions sur le tube digestif par laparotomie, niveau 3
06C034	80	49,5	Résections rectales, niveau 4
06C033	80	41,9	Résections rectales, niveau 3
06C042	61	55,3	Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 2
06C212	60	60,9	Autres interventions sur le tube digestif par laparotomie, niveau 2
13C143	31	63,9	Exentérations pelviennes, hystérectomies élargies ou vulvectomies pour tumeurs malignes, niveau 3
06C032	30	66,7	Résections rectales, niveau 2
13C142	27	69,3	Exentérations pelviennes, hystérectomies élargies ou vulvectomies pour tumeurs malignes, niveau 2

GHM	Nb. RSA	% cu-mulé	Libellé GHM
06C214	26	74,2	Autres interventions sur le tube digestif par laparotomie, niveau 4
06C163	26	71,7	Interventions sur l'œsophage, l'estomac et le duodénum pour tumeurs malignes, âge supérieur à 17 ans, niveau 3
06C164	25	76,5	Interventions sur l'œsophage, l'estomac et le duodénum pour tumeurs malignes, âge supérieur à 17 ans, niveau 4
06C151	21	78,5	Autres interventions sur le tube digestif en dehors des laparotomies, niveau 1
06C152	17	80,1	Autres interventions sur le tube digestif en dehors des laparotomies, niveau 2
Principaux GHM associés à l'acte HPLB003 et financés en 2020			
06C043	113	13,2	Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 3
06C044	73	21,8	Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 4
06C213	61	28,9	Autres interventions sur le tube digestif par laparotomie, niveau 3
06C033	59	35,8	Résections rectales, niveau 3
06C212	54	48,5	Autres interventions sur le tube digestif par laparotomie, niveau 2
06C034	54	42,2	Résections rectales, niveau 4
06C042	47	54,0	Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 2
13C143	47	59,5	Exentérations pelviennes, hystérectomies élargies ou vulvectomies pour tumeurs malignes, niveau 3
13C142	29	62,9	Exentérations pelviennes, hystérectomies élargies ou vulvectomies pour tumeurs malignes, niveau 2
06C163	28	66,2	Interventions sur l'œsophage, l'estomac et le duodénum pour tumeurs malignes, âge supérieur à 17 ans, niveau 3
06C032	26	69,2	Résections rectales, niveau 2
06C151	22	71,8	Autres interventions sur le tube digestif en dehors des laparotomies, niveau 1
06C214	20	74,1	Autres interventions sur le tube digestif par laparotomie, niveau 4
13C144	18	78,3	Exentérations pelviennes, hystérectomies élargies ou vulvectomies pour tumeurs malignes, niveau 4
06C152	18	76,2	Autres interventions sur le tube digestif en dehors des laparotomies, niveau 2
06C164	17	80,3	Interventions sur l'œsophage, l'estomac et le duodénum pour tumeurs malignes, âge supérieur à 17 ans, niveau 4

Tableau 36. Liste des hôpitaux ayant bénéficié entre 2018 et 2020 d'un financement via le recours exceptionnel pour l'acte HPLB003

FINESS	Libellé FINESS	2018	2019	2020
060785011	CHU DE NICE	28	28	10
130001647	INSTITUT PAOLI - CALMETTES	20	12	19

FINESS	Libellé FINESS	2018	2019	2020
130786049	AP-HM	13	12	13
140000555	CLCC FRANÇOIS BACLESSE	17	-	-
210780581	CHU DE DIJON	16	-	-
250000015	CHU BESANCON	29	-	-
310781406	CHR TOULOUSE	39	32	17
310782347	INSTITUT CLAUDIUS REGAUD	-	16	-
330781196	CHU DE BORDEAUX	10	24	13
340000207	INSTITUT DU CANCER DE MONTPELLIER	95	90	82
380780080	CHU GRENOBLE	60	43	31
420784878	CHU SAINT ETIENNE	27	26	22
440001113	CRLCC RENE GAUDUCHEAU	72	49	31
490000155	CRLCC	14	14	-
510000029	CHR DE REIMS	43	37	22
540001286	INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LORRAINE	18	25	17
590000188	CLCC OSCAR LAMBRET LILLE	10	30	22
590780193	CHRU DE LILLE	-	24	40
630780989	CHU CLERMONT-FERRAND	29	34	26
670780055	CHU DE STRASBOURG	19	21	21
690000880	CENTRE LEON BERARD	26	18	13
690781810	HOSPICES CIVILS DE LYON	189	188	225
750160012	CLCC INSTITUT CURIE	-	11	-
750712184	AP-HP	118	126	33
760780239	CHU ROUEN	37	46	38
800000044	CHU D'AMIENS	10	17	12
860014208	CHR DE POITIERS	17	-	-
870000015	CHU LIMOGES	11	25	38
940000664	INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	71	51	20
940120017	HÔPITAL D'INSTRUCTION DES ARMÉES BEGIN	-	-	23
Nb. Séjours		1 038	1 057	854
Nb. Établissements		26	25	23
Min-Max séj/etab		10 - 189	10 - 188	10 - 225
Moy. séj/etab		40	25	24

Tableau 37. Diagnostics principaux (DP) associés à l'acte HPLB003 entre 2018 et 2020 financés via le recours exceptionnel (MERRI)

DP (3 caract.)	Nb. RSA	% cumulé	Libellé DP
Principaux DP associés à l'acte HPLB003 financés en 2018			
C78	495	45,7	Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs.
C18	272	70,8	Tumeur maligne du côlon
C16	59	76,3	Tumeur maligne de l'estomac
C45	48	80,7	Mésothéliome
Principaux DP associés à l'acte HPLB003 financés en 2019			
C78	484	45,8	Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs.
C18	233	67,8	Tumeur maligne du côlon
C56	78	75,2	Tumeur maligne de l'ovaire
C16	78	80,6	Tumeur maligne de l'estomac
Principaux DP associés à l'acte HPLB003 financés en 2020			
C78	495	45,1	Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs.
C18	272	60,2	Tumeur maligne du côlon
C56	117	73,9	Tumeur maligne de l'ovaire
C16	59	80,0	Tumeur maligne de l'estomac
C45	48	85,5 %	Mésothéliome

Annexe 5. Indications des molécules utilisées au cours de la CHIP, figurant dans leurs AMM et remboursées (suite aux évaluations de la HAS)

La **Mitomycine C** est remboursée dans les indications d'adénocarcinomes de l'estomac, du pancréas, du côlon, du rectum, du sein et leurs métastases.

Les indications thérapeutiques du **cisplatine** concernent les tumeurs du testicule, de l'ovaire, du col de l'utérus, de l'endomètre, de la sphère O.R.L., de l'œsophage, de la vessie, épidermoïdes, bronchiques, de l'estomac. Le cisplatine est habituellement utilisé en polychimiothérapie en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques.

En association avec le **5-FU** et l'acide folinique (AF), l'**oxaliplatine** est indiqué dans le : le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (stade C de Dukes), après résection complète de la tumeur initiale, le traitement des cancers colorectaux métastatiques.

Le **doxorubicine** est pris en charge dans le cadre de carcinomes du sein, sarcomes des os et des parties molles, maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, tumeurs solides de l'enfant, cancers du poumon, leucémies aiguës et chroniques, cancers de la vessie, de l'ovaire, de l'estomac.

La **Gemcitabine** est indiquée dans le traitement du carcinome épithélial de l'ovaire localement avancé ou métastatique, en association avec le carboplatine, chez les patientes en rechute suite à un intervalle sans récurrence d'au moins six mois après un traitement en première ligne à base de sels de platine. Il est également utilisé pour le traitement du cancer bronchique, le cancer du pancréas, et le cancer de la vessie.

L'**Irinotecan** est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal avancé en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour le stade avancé de leur maladie ou en monothérapie, après échec d'un traitement ayant comporté du 5-fluorouracile. Il est également utilisé pour le traitement du cancer colorectal métastatique en association avec le cétuximab ou le 5-fluorouracile, l'acide folinique et ou encore capécitabine, ou bien en association avec la capécitabine, avec ou sans bévécizumab.

Le **Carboplatine** est utilisé dans les indications de carcinome de l'ovaire d'origine épithéliale, carcinome bronchique à petites cellules et carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures.

Annexe 6. Algorithmes décisionnels de prises en charge des cancers par indication

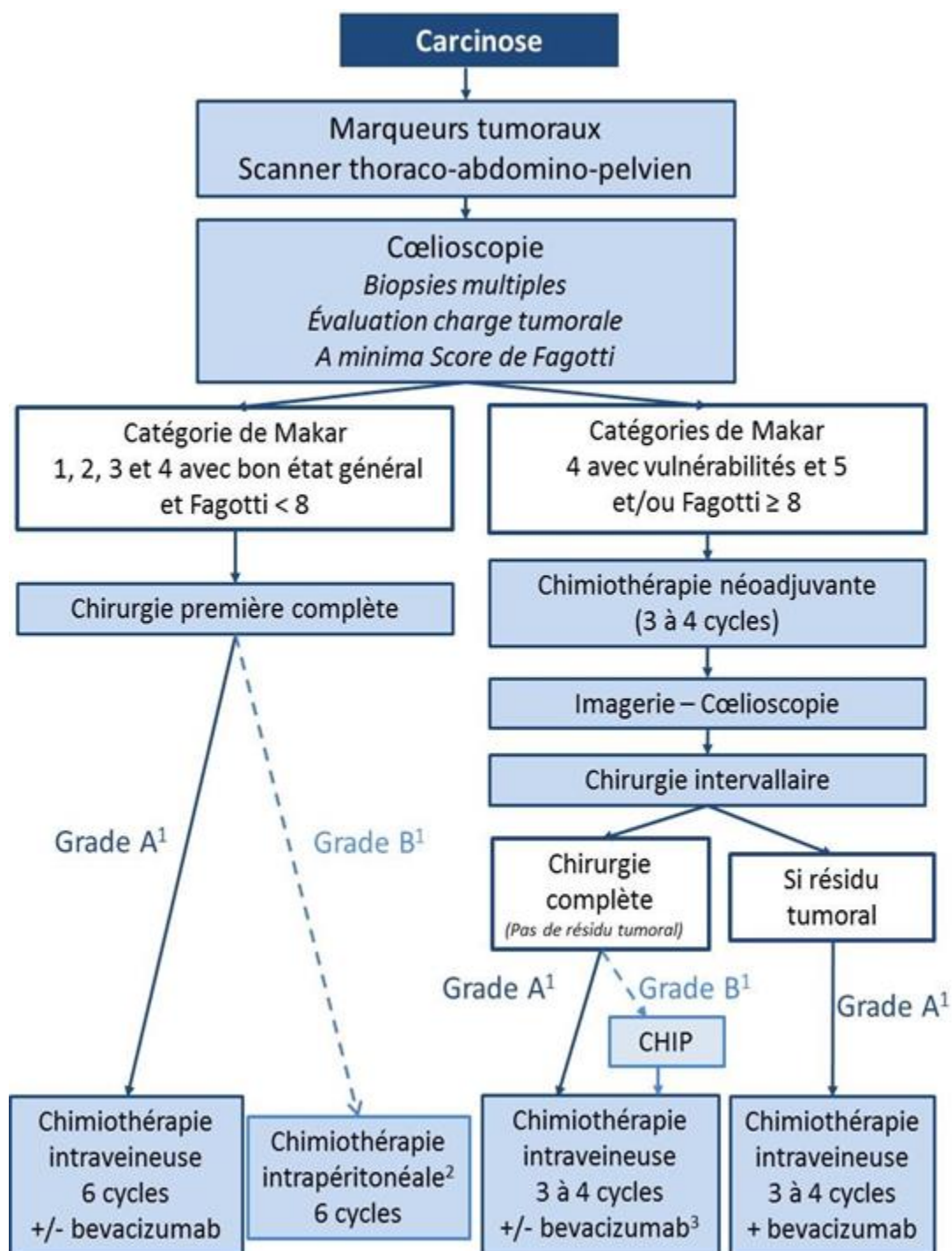


Figure 2. Algorithme décisionnel. Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO III)

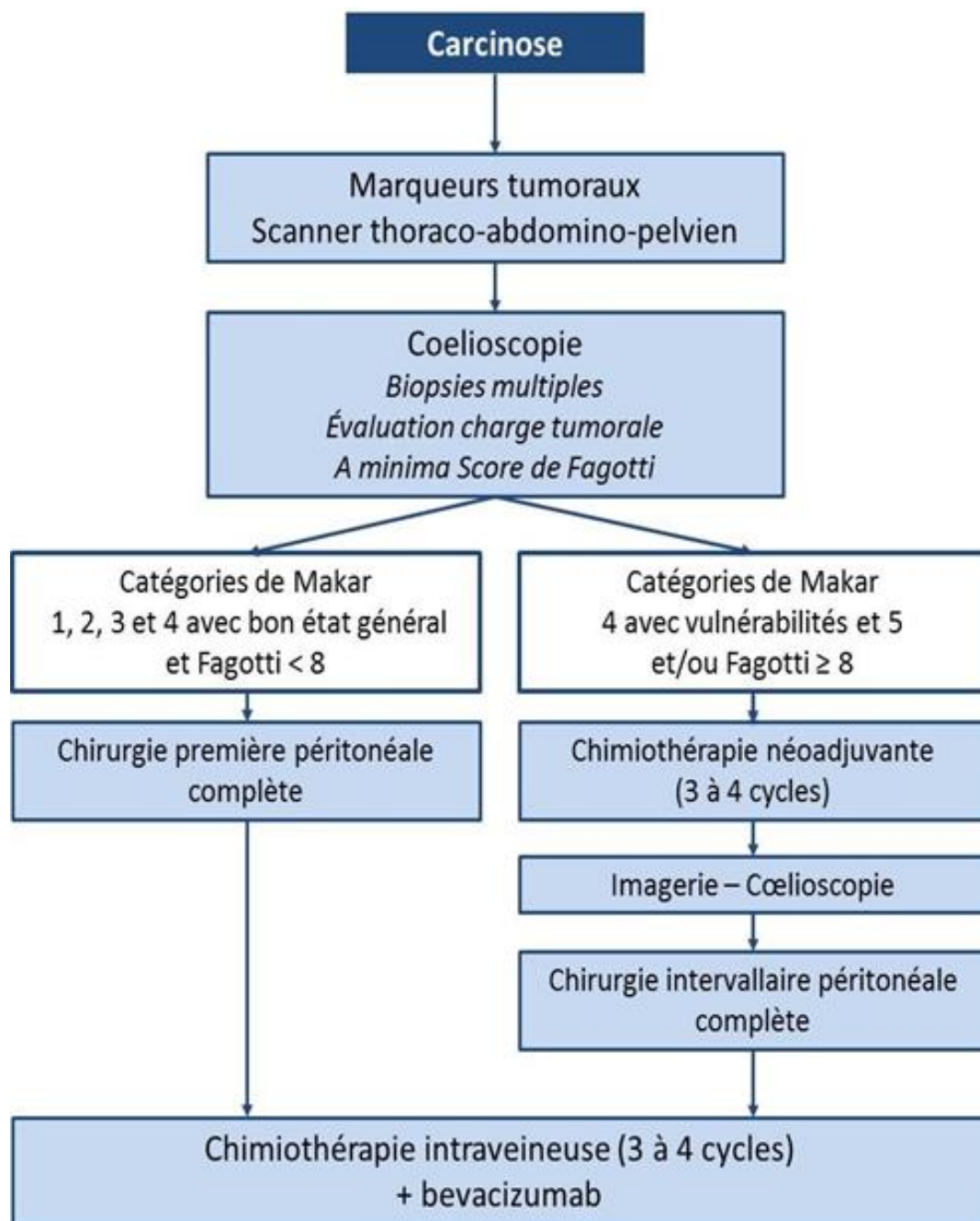


Figure 3. Algorithme décisionnel. Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO IV)

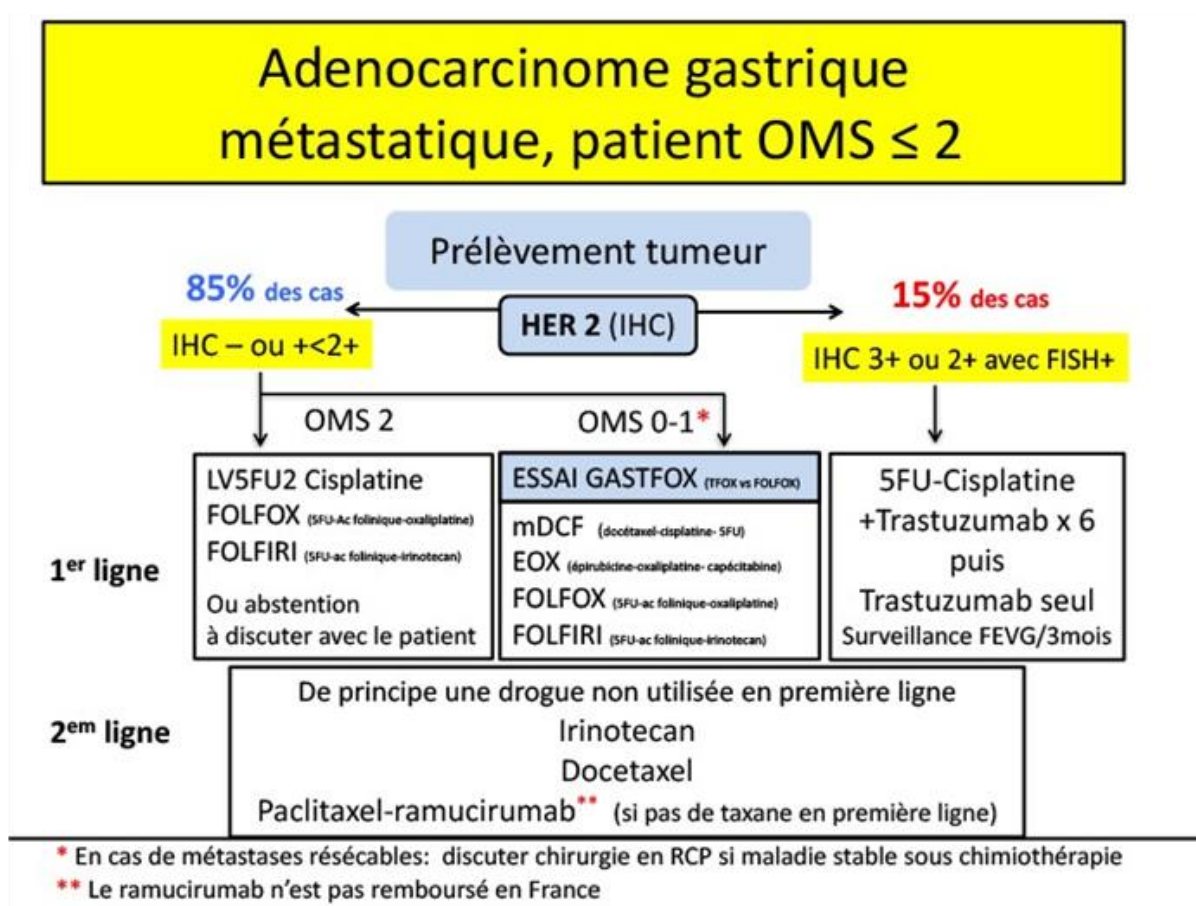


Figure 4. Algorithme de traitement des formes d'adénocarcinomes gastriques localement évoluées et métastatiques

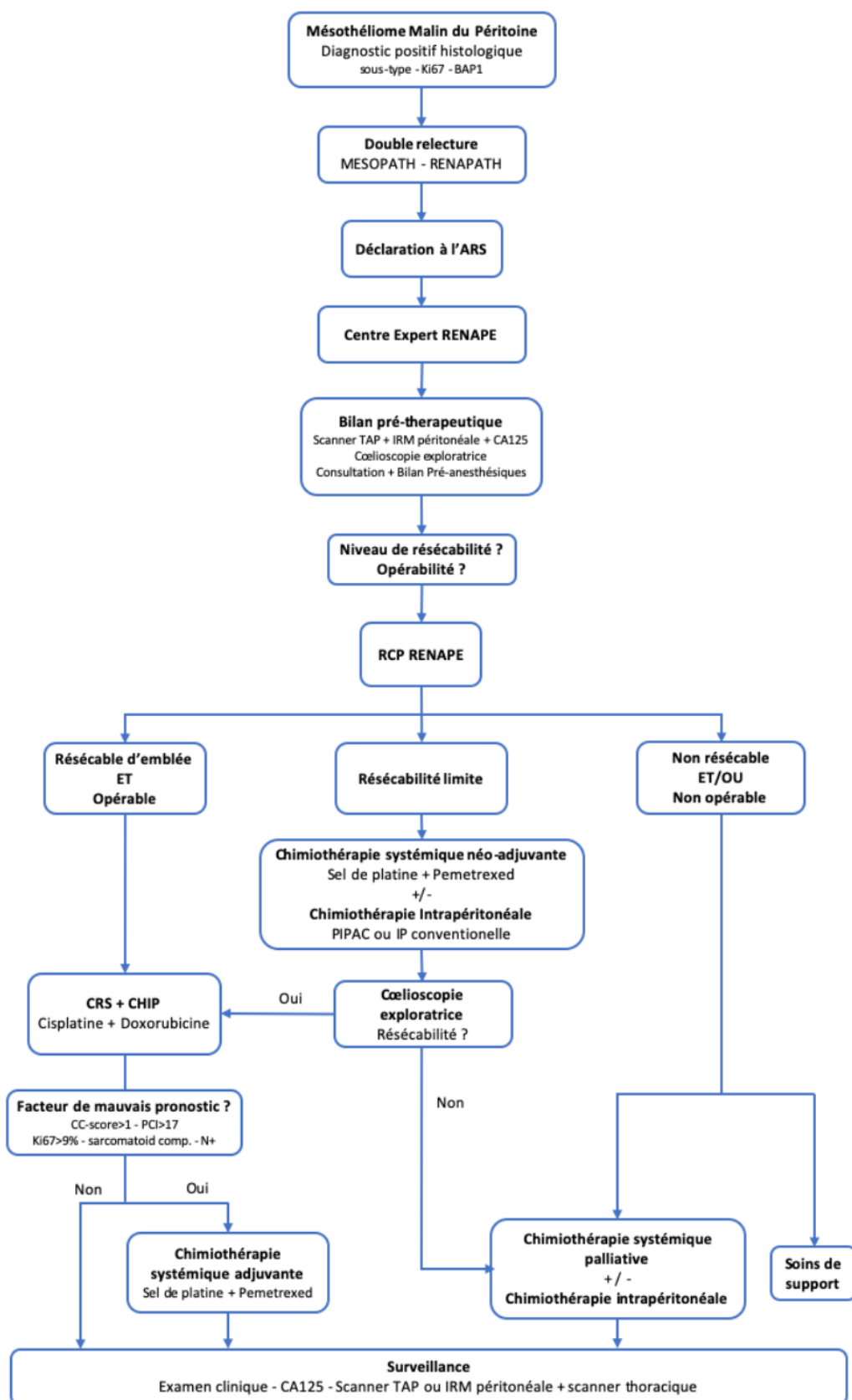


Figure 5. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du mésothéliome malin du péritoine (source : TNCD)

Annexe 7. Classification TNM (8ème édition de la classification AJCC - 2017)

Pour les tumeurs malignes colorectales

D'après l'Union for International Cancer Control, 2017 (15)

Classification clinique

T - Tumeur primitive	
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i> : envahissement de la <i>lamina propria</i>
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la <i>muscularis propria</i>
T3	Tumeur envahissant la séreuse ou les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non péritonisés
T4	Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures b,c,d et/ou perforant le péritoine viscéral
- T4a	Tumeur perforant le péritoine viscéral
- T4b	Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures

a Tis inclut les cas de cellules cancéreuses localisées dans la lamina propria (intra-muqueuse) sans extension à travers la musculaire muqueuse à la sous-muqueuse.

b Envahit à travers le péritoine viscéral pour impliquer la surface.

c L'invasion directe du T4b comprend l'invasion des autres organes ou segments du colorectum par la voie de la séreuse, prouvée par l'examen microscopique, ou pour les tumeurs survenant sur une localisation rétro-péritonéale ou sous-péritonéale, l'invasion directe des autres organes ou structures du fait de l'extension au-delà de la *muscularis propria*.

d Une tumeur qui est adhérente macroscopiquement à d'autres organes ou structures est classée cT4b. Toutefois, si microscopiquement aucune tumeur n'est présente dans la zone d'adhésion, elle sera classée pT1-3, en fonction de la profondeur de l'invasion pariétale.

N - Adénopathies régionales	
Nx	Renseignements insuffisants pour classer adénopathies régionales
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
- N1a	Métastases dans 1 ganglion lymphatique régional
- N1b	Métastases dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
- N1c	Nodule(s) tumoral, i.e. satellite(s)* dans la sous-séreuse, ou dans les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non-péritonisés sans métastase ganglionnaire régionale
N2	Métastase dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
- N2a	Métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
- N2b	Métastases dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux

* Des nodules tumoraux (satellites), macroscopiques ou microscopiques, situés dans le tissu adipeux péri-colique ou péri-rectal de la zone de drainage lymphatique de la tumeur primitive sans signe histologique de tissu lymphatique résiduel dans le nodule ou de structures vasculaires ou neurales identifiables. Si la paroi d'un vaisseau est identifiable avec les colorations Hématéine-Eosine, des fibres élastiques ou autres, elle sera classée comme une invasion veineuse (V ½) ou lymphatique (L1). Similairement, si des structures neurales sont identifiables, la lésion sera classée comme une invasion péri-neurale (Pn1). La présence des nodules tumoraux ne change pas la classification T, mais change le statut N à PN1c si tous les ganglions lymphatiques régionaux sont négatifs à l'examen pathologique.

M - Métastases à distance	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance
- M1a	Métastase localisée à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) autre que régional) sans métastase péritonéale
- M1b	Métastases dans plusieurs organes
- M1c	Métastase dans le péritoine sans ou avec autre organe envahit

Classification pathologique pTNM

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire. Si ce nombre n'est pas atteint, la pièce doit être réexaminée par l'anatomopathologiste. Cependant, en l'absence d'envahissement ganglionnaire, même si le nombre de 12 ganglions habituellement examinés n'est pas atteint, il faut classer N0 et non Nx.

Stadification

Stade	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	tous T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stade IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
Stade IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stade IV	tous T	tous N	M1
Stade IVA	tous T	tous N	M1a
Stade IVB	tous T	tous N	M1b
Stade IVC	tous T	tous N	M1c

Pour les tumeurs neuroendocrines rectales

T - Tumeur primitive	
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
T1	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse T1a : taille < 1 cm T1b : taille 1-2 cm
T2	Envahit la musculature ou > 2 cm
T3	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse
T4	Envahit la séreuse ou les organes adjacents

N - Adénopathies régionales	
Nx	Renseignements insuffisants pour classer adénopathies régionales
N0	Pas de signe de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Métastases ganglionnaires régionales

M - Métastases à distance	
Mx	Les métastases à distance ne peuvent pas être évalués
M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance
- M1a	Métastases hépatiques uniquement
- M1b	Métastases disséminées à au moins une localisation extra-hépatique
- M1c	Métastases hépatiques et extra-hépatiques

Annexe 8. Critères de jugement du niveau de risque de biais associé à chaque étude

Q1 : Les traitements ont-ils été attribués de façon aléatoire ?		
Risque de biais faible	☐	Les traitements ont été attribués au hasard (procédure informatique ; table de permutation ; lancer aléatoire ; enveloppe ; ...).
Risque de biais élevé	☐	Les traitements ont été attribués selon un déterminisme arbitraire (date de naissance ; jour de consultation ; numéro de dossier ; choix du patient ou du clinicien ; choix fonction des résultats de tests préalables ; ...).
Risque de biais incertain	☐	Caractéristique d'étude non précisée ou insuffisamment décrite.
Q2 : L'allocation des traitements était-elle imprévisible ?		
Risque de biais faible	☐	Investigateurs et participants ne pouvaient pas prévoir le traitement à recevoir (allocation centralisée ; numérotation consécutive de traitements non discernables ; enveloppes opaques, scellées et numérotées de façon consécutive ; ...).
Risque de biais élevé	☐	Le traitement à recevoir pouvait être prévisible (liste ouverte ; enveloppes non « sécurisées » ; alternance ; date ; numéro de dossier ; ...).
Risque de biais incertain	☐	Caractéristique d'étude non précisée ou insuffisamment décrite.
Q3 : Les sujets et le personnel soignant étaient-ils placés en insu du traitement reçu ?		
Risque de biais faible	☐	Insu absent ou incomplet mais il est considéré que cette situation n'a pas pu influencer les critères évalués en induisant, pendant l'étude, des modifications des comportements dues à la connaissance du traitement mis en œuvre (pour les sujets traités, la connaissance du traitement reçu peut modifier l'observance (prise de traitements, présentation au suivi, ...) ou les appréciations subjectives ; pour le personnel soignant, cette connaissance peut influencer la prise en charge proposée (traitements concomitants et rythmes de suivi non superposables entre groupes du fait de convictions associées à la connaissance du traitement mis en œuvre).
	☐	Sujets et personnel soignant placés en insu avec faible risque de rupture d'insu en cours d'essai.
Risque de biais élevé	☐	Insu absent, incomplet ou vraisemblablement rompu ayant pu influencer les critères évalués en induisant des modifications des comportements dues à la connaissance du traitement mis en œuvre.
Risque de biais incertain	☐	Caractéristique d'étude non précisée ou insuffisamment décrite.

Q4 : Les critères d'étude ont-ils été évalués en insu du traitement reçu ?		
Risque de biais faible	☐	Insu absent, incomplet ou vraisemblablement rompu mais il est considéré que cette situation n'a pas pu influencer les critères évalués (critères « objectifs » dits aussi « durs »).
	☐	Critères évalués en insu avec faible risque de rupture.
Risque de biais élevé	☐	Insu absent, incomplet ou vraisemblablement rompu accompagnant des critères dont le jugement est perçu comme ayant pu être influencé par ce défaut d'insu (critères « subjectifs »).
Risque de biais incertain	☐	Caractéristique d'étude non précisée ou insuffisamment décrite.
Q5 : Les données manquantes ont-elles été prises en compte ?		
Risque de biais faible	☐	Aucune donnée manquante.
	☐	Manques vraisemblablement indépendants du critère de jugement et survenant en proportions équivalentes entre groupes et pour des motifs superposables.
	☐	Pour des données binaires, manques survenant dans des proportions ne pouvant pas changer le sens clinique des ratios comparés.
	☐	Pour des données continues, possible taille d'effet au sein des données manquantes ne pouvant pas modifier le sens clinique de l'effet global observé.
	☐	Données manquantes prises en compte à l'aide de méthodes d'imputation jugées appropriées.
Risque de biais élevé	☐	Manques possiblement non indépendants du critère de jugement et survenant de façon déséquilibrée entre groupes ou pour des motifs non superposables.
	☐	Pour des données binaires, manques survenant dans des proportions pouvant changer le sens clinique des ratios comparés.
	☐	Pour des données continues, taille d'effet au sein des données manquantes pouvant modifier le sens clinique de l'effet global observé.
	☐	Analyse per-protocole réalisée malgré des changements significatifs des traitements randomisés (analyse sans complétion limitée aux résultats disponibles tenant compte du traitement réalisé et non du traitement randomisé).
	☐	Données manquantes prises en compte à l'aide de méthodes d'imputation jugées inappropriées.
Risque de biais incertain	☐	Caractéristique d'étude insuffisamment décrite (effectif randomisé non précisé, motifs d'exclusion non définis, ...).
Q6 : Les résultats ont-ils été analysés de façon sélective ?		
Risque de biais faible	☐	Le protocole d'étude est consultable et tous les critères visés par l'évaluation sont rapportés selon la méthode prévue au protocole.

	☐	Le protocole d'étude n'est pas consultable/enregistré mais il semble évident que tous les critères escomptés ont été rapportés dans la publication finale comme prévu avant étude (note : en pratique, précisions publiées rarement suffisantes).
Risque de biais élevé	☐	Tous les critères principaux prévus au protocole ne sont pas présentés dans la publication finale.
	☐	Un ou plusieurs critères principaux sont analysés selon une méthode ou en fonction d'un sous-groupe non pré-spécifiés.
	☐	Un ou plusieurs critères principaux rapportés n'ont pas été prévus avant analyse (sauf si une justification explicite est fournie, comme la survenue d'un événement indésirable inattendu).
	☐	Un ou plusieurs critères visés par la méta-analyse sont rapportés de façon incomplète et ne peuvent pas être pris en compte.
	☐	Un critère principal évident n'est pas rapporté.
Risque de biais incertain	☐	Caractéristique d'étude insuffisamment décrite (note : en pratique, une majorité d'études serait affectée à cette catégorie).
Q7 : Existe-t-il d'autres risques potentiels de biais ?		
Risque de biais faible	☐	L'étude ne paraît pas soumise à d'autres risques de biais.
Risque de biais élevé	☐	Il existe au moins un autre risque important de biais (schéma particulier d'étude ; déséquilibre initial important entre groupe ; arrêt prématuré lié aux données ; violation de protocole ; ...).
Risque de biais incertain	☐	Il existe un risque potentiel de biais mais les précisions fournies ne permettent pas d'en apprécier l'importance ou il n'existe pas suffisamment de rationnel ou de faits prouvant que le problème identifié peut introduire un biais.

Annexe 9. Tableau synthétisant les risques de biais associées à chaque étude analysée

Dans le traitement curatif des CP secondaires à un cancer de l'ovaire

	Q1 : Les traitements ont-ils été attribués de façon aléatoire ?	Q2 : randomisation imprévisible	Q3 : sujets et soignants en insu	Q4 : critères évalués en insu	Q5 : données manquantes	Q6 : résultats sélectifs	Q7 : autres risques de biais
OVHIPEC (50, 52)	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓
Spiliotis, 2015 (56)	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗

Dans le traitement curatif des CP secondaires à un cancer colorectal

	Q1 : Les traitements ont-ils été attribués de façon aléatoire ?	Q2 : randomisation imprévisible	Q3 : sujets et soignants en insu	Q4 : critères évalués en insu	Q5 : données manquantes	Q6 : résultats sélectifs	Q7 : autres risques de biais
ACCORD 15 PRODIGE 7 (73)	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓
Verwaal, 2008 (75)	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✗

Dans le traitement préventif des CP secondaires à un cancer colorectal

	Q1 : Les traitements ont-ils été attribués de façon aléatoire ?	Q2 : randomisation imprévisible	Q3 : sujets et soignants en insu	Q4 : critères évalués en insu	Q5 : données manquantes	Q6 : résultats sélectifs	Q7 : autres risques de biais
PROPHYLOCHIP (80)	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓
COLOPEC (79)	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✓

Dans le traitement curatif des CP secondaires à un cancer gastrique

	Q1 : Les traitements ont-ils été attribués de façon aléatoire ?	Q2 : randomisation imprévisible	Q3 : sujets et soignants en insu	Q4 : critères évalués en insu	Q5 : données manquantes	Q6 : résultats sélectifs	Q7 : autres risques de biais
Yang, 2011 (83)	✓	✓	✗	✗	?	?	✗

Annexe 10. Présentation des revues systématiques avec ou sans méta-analyse identifiées

Référence	Remarques et analyse
Type de publication	

Cancer de l'ovaire

Zhang, 2019 (57)	Cette revue inclut onze études de cohorte non randomisées et deux essais contrôlé randomisé (ECR) dans deux populations de patientes différentes, van Driel, 2018 (premier cancer) et Spiliotis, 2015 (récidive), analysés en Annexe 6. Les auteurs indiquent qu'il s'agit de résultats fondés essentiellement sur des études observationnelles et comportant des biais. Seul l'étude de van Driel et al. reporte des données comparatives de sécurité. Les populations et les prise en charge sont hétérogènes et des analyses en sous-groupe sont nécessaires. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Wu, 2019 (58)	Cette revue inclut quinze études de cohorte non randomisées et deux ECR (même que celles dans Zhang et al.) analysés en Annexe 6. Les auteurs indiquent que la méta-analyse comporte des biais liés au manque d'ECR, à l'absence de protocole standardisé de CHIP et à l'hétérogénéité des populations et prise en charge des études analysées. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Wang, 2019 (59)	Cette revue inclut onze études de cohorte non randomisées et deux ECR dans (même que celles dans Zhang et al., et Wu et al.) analysés en Annexe 6. Les auteurs indiquent qu'il s'agit de résultats fondés sur des populations et prise en charge hétérogènes, des données prospectives sont nécessaires. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Tempfer, 2019 (60)	Cette revue inclut des huit études de cohorte non randomisées sur une indication non évaluée dans le présent rapport (cancer de l'endomètre). Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Hotouras, 2016 (61)	Cette revue inclut seize études de cohorte non randomisées dont un seul ECR, Spiliotis, 2015 (récidive), analysé en Annexe 6. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Huo, 2015 (62)	Cette revue inclut 32 études de cohorte non randomisées et un ECR, Spiliotis, 2015 (récidive), analysé en Annexe 6. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Polom, 2016 (63)	Cette revue inclut des études de cohorte sans aucun ECR. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Dovern, 2010 (64)	Cette revue inclut seize études de cohorte sans aucun ECR. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Ceelen, 2010 (65)	Cette revue inclut des exclusivement des études sur la chimiothérapie intrapéritonéale sans hyperthermie. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.

Référence	Remarques et analyse
Type de publication	

Cancer colorectal

Wisselink, 2019 (66)	Cette revue inclut quarante-six études de cohorte non randomisées essentiellement rétrospectives. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Tonello, 2019 (67)	Cette revue inclut neuf études : quatre rétrospectives, deux séries de cas et trois observationnelles. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Pinto, 2019 (68)	Cette revue inclut vingt-deux études : neuf in vitro et treize observationnelles. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Follette, 2019 (69)	Cette revue est narrative. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Stamou, 2018 (70)	Cette revue inclut cinq études : deux séries de cas et trois observationnelles. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Huang, 2017 (71)	Cette revue inclut soixante-seize études dont soixante-trois rétrospectives et un seul ECR (Verwaal 2003) analysé dans le rapport. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Baratti, 2016 (72)	Cette revue inclut trente-deux études donc aucun ECR. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.

Cancer gastrique

Ellison, 2017 (85)	Cette revue inclut des études de cohorte non contrôlées randomisées et un seul ECR (Yang et al.) analysé dans le rapport. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Seshadri, 2016 (86)	Cette revue inclut des études antérieures à 2003. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Seshadri, 2016 (87)	Cette revue inclut des études antérieures à 2003. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Molfino, 2019 (88)	Cette revue inclut des études sur des traitements chirurgicaux autres que la CHIP. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Skierucha, 2017 (89)	Cette revue inclut des études sur la qualité de vie de plusieurs pathologies tumorales du péritoine sans méta-analyse, non spécifiques du cancer gastrique. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
He, 2017 (90)	Cette revue inclut des études sur des traitements par chimiothérapies autres que la CHIP. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.

Référence Type de publication	Remarques et analyse
Desiderio, 2017 (91)	Cette revue inclut des études de cohorte non contrôlées randomisées et deux ECR identifiés dans la littérature dont un seul répond aux PICOTS et a été inclus dans le rapport (Yang et al.) analysé dans le rapport. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Chia, 2016 (92)	Cette revue inclut des études de cohorte non contrôlées randomisées et un seul ECR (Yang et. al) analysé dans le rapport. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Mi, 2013 (93)	Cette revue inclut des études sur une population de patients sans carcinose péritonéale. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Sun, 2012 (94)	Cette revue inclut des études sur une population de patients sans carcinose péritonéale. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Huang, 2012 (95)	Cette revue inclut des études sur une population de patients sans carcinose péritonéale. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.
Yan, 2007 (96)	Cette revue inclut des études sur une population de patients sans carcinose péritonéale. Document non retenu ne répondant pas aux critères de sélection.

Annexe 11. Grille AMSTAR 2

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICOTS?

For Yes:

- ☐ Population
- ☐ Intervention
- ☐ Comparator group
- ☐ Outcome

Optional (recommended)

- ☐ Timeframe for follow-up

☐ Yes

☐ No

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes:

The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:

- ☐ review question(s)
- ☐ a search strategy
- ☐ inclusion/exclusion criteria
- ☐ a risk of bias assessment

For Yes:

As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:

- ☐ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and
- ☐ a plan for investigating causes of heterogeneity
- ☐ justification for any deviations from the protocol

☐ Yes

☐ Partial Yes

☐ No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:

- ☐ Explanation for including only RCTs
- ☐ OR Explanation for including only NRSI
- ☐ OR Explanation for including both RCTs and NRSI

☐ Yes

☐ No

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following):

- ☐ searched at least 2 databases (relevant to research question)
- ☐ provided key word and/or search strategy
- ☐ justified publication restrictions (eg, language)

For Yes, should also have (all the following):

- ☐ searched the reference lists/bibliographies of included studies
- ☐ searched trial/study registries
- ☐ included/consulted content experts in the field
- ☐ where relevant, searched for grey literature
- ☐ conducted search within 24 months of completion of the review

☐ Yes

☐ Partial Yes

☐ No

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- ☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include
- ☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder selected by one reviewer

☐ Yes

☐ No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- ☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies
- ☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder extracted by one reviewer

☐ Yes

☐ No

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

- ☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- ☐ justified the exclusion from the review of each potentially relevant study

- ☐ Yes
- ☐ Partial Yes
- ☐ No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

- ☐ described populations
- ☐ described interventions
- ☐ described comparators
- ☐ described outcomes
- ☐ described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- ☐ described population in detail
- ☐ described intervention and comparator in detail (including doses where relevant)
- ☐ described study's setting
- ☐ timeframe for follow-up

- ☐ Yes
- ☐ Partial Yes
- ☐ No

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- ☐ unconcealed allocation, and
- ☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- ☐ allocation sequence that was not truly random, and
- ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- ☐ Yes
- ☐ Partial Yes
- ☐ No
- ☐ Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- ☐ from confounding, and
- ☐ from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- ☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, and
- ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- ☐ Yes
- ☐ Partial Yes
- ☐ No
- ☐ Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

- ☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies

- ☐ Yes
- ☐ No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs

For Yes:

- ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis
- ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present
- ☐ AND investigated the causes of any heterogeneity

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ No meta-analysis conducted

NRSI

For Yes:

- ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis
- ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present
- ☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ No meta-analysis conducted

☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

☐ included only low risk of bias RCTs

☐ Yes

☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect

☐ No

☐ No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?

For Yes:

☐ included only low risk of bias RCTs

☐ Yes

☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results

☐ No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

☐ There was no significant heterogeneity in the results

☐ Yes

☐ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review

☐ No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias

☐ Yes

☐ No

☐ No meta-analysis conducted

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

☐ The authors reported no competing interests OR

☐ Yes

☐ The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest

☐ No

Annexe 12. Tableau d'analyse critique avec la grille AMSTAR 2 des revues systématiques retenues

Références	Helm et al. en 2014 (102)
Les auteurs ont inclus dans leurs questions de recherche et leurs critères d'inclusion les éléments du PICOT : population, intervention, comparateur et critères d'évaluation ?	Non
A-t-on fourni un protocole « a priori » ?	Non
Les auteurs ont expliqué les raisons de sélection du type d'études à inclure ?	Oui partiel
A-t-on utilisé une stratégie complète de recherche dans la littérature ?	Oui partiel
Existait-il un double moyen de choisir les études à inclure ?	Oui
Existait-il un double moyen d'extraire les données ?	Oui
A-t-on fourni la liste des études exclues ?	Non
Les auteurs ont-ils fourni une description des caractéristiques des études incluses ?	Oui partiel
A-t-on analysé le risque de biais de chaque étude incluse ?	Non
A-t-on rapporté les sources de financement des études incluses ?	Non
Les méthodes de groupement des résultats des études étaient-elles appropriées ?	Oui
A-t-on analysé l'impact du risque de biais potentiel de chaque étude incluse dans les résultats de la méta-analyse ?	Non (résultats de la méta-analyse non décrits)
Le risque de biais des études incluses a-t-elle été utilisée de façon appropriée dans la discussion des résultats ?	Non (résultats de la méta-analyse non décrits)
A-t-on utilisé une explication de l'hétérogénéité observée dans les résultats ?	Oui
A-t-on analysé la possibilité d'un biais de publication ?	Non
A-t-on déclaré les conflits d'intérêts ?	Oui

Annexe 13. Indice de performance de l'OMS : autonomie et état physique

0 = activité normale sans restriction

1 = restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger

2 = ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps

3 = capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.

4 = complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.

5 = décès

Annexe 14. Compte-rendu de la réunion du groupe de travail

COMPTE RENDU

Type de réunion : Groupe de travail

Titre : Chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable

Date : 27 octobre 2020

Participants :

- Monsieur le Professeur Cherif AKLADIOS, chirurgien en gynécologie-obstétrique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, STRASBOURG
- Monsieur le Docteur Laurent BERTHOUX, chirurgien en chirurgie viscérale et digestive, Clinique Esquirol Saint Hilaire, AGEN
- Madame le Docteur Lucillia BEZU, anesthésiste-réanimatrice, Hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), PARIS
- Monsieur le Professeur Frédéric BIBEAU, anatomo-cytopathologiste, Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie, CAEN
- Monsieur Jérôme BRUYANT, infirmier IBODE, Institut Bergonié, BORDEAUX
- Monsieur le Docteur Anthony DOHAN, radiologue, Hôpital Cochin, PARIS
- Madame le Docteur Sylvie DOLBEAULT, psychiatrie, Institut Curie, PARIS
- Madame le Professeur Clarisse EVENO, chirurgie viscérale et digestive, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, LILLE
- Madame Karine LE DUFF, infirmière IBODE, Polyclinique Keraudren, BREST
- Monsieur le Professeur Jérémie LEFEVRE, chirurgien en chirurgie viscérale et digestive, Hôpital Saint-Antoine AP-HP, PARIS
- Monsieur le Docteur Brice MALGRAS, militaire et chirurgien en chirurgie viscérale et digestive, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, SAINT-MANDE
- Madame Isabelle OGER, patiente, PUTEAUX
- Monsieur le Docteur Brice PAQUETTE, chirurgien en chirurgie viscérale et digestive, Centre hospitalier régional universitaire de Besançon, BESANCON
- Monsieur le Docteur Charles-André PHILIP, chirurgien en gynécologie-obstétrique, Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, LYON
- Madame le Docteur Florence RANCHON, pharmacienne, Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, LYON
- Madame Véronique RIVOIRE, patiente, CREST
- Monsieur Didier SANDOZ, patient, SURESNES
- Madame Christelle WELSCH REMY, infirmière IBODE, Institut de Cancérologie de Lorraine - Alexis Vautrin, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY
- Monsieur le Docteur Romuald WERNERT, chirurgien en chirurgie viscérale et digestive, Institut de Cancérologie de l'Ouest, SAINT-HERBLAIN

- Monsieur le Docteur Gregory WOOD, anesthésiste-réanimateur, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, ROUEN

Participants pour la HAS :

- Monsieur Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
- Madame Wafa ELACHI, chef de projet, SEAP

Préambule

Une brève présentation de la HAS, de ses missions, de son fonctionnement avec un focus particulier sur l'évaluation des technologies de santé, a été faite aux experts. Il leur a également été rappelé que :

- les échanges du groupe de travail et les données du document provisoire étaient confidentiels jusqu'à publication de la version finale du rapport d'évaluation par la HAS ;
- ils sont sollicités à titre personnel, et non comme représentant d'une association ou société savante, ou autre organisme ;
- l'avis du groupe de travail était consultatif ;
- ils étaient soumis à l'obligation de mettre à jour leur déclaration publique d'intérêts si nécessaire jusqu'à publication du rapport.

Objectif de la réunion du groupe de travail

La réunion du groupe de travail (GT) avait pour objectif de recueillir la position des experts du groupe sur les deux volets de l'évaluation :

- évaluer l'efficacité et la sécurité, de l'acte de CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable. Le but était de se positionner sur les indications validées et non validées de la CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable par rapport aux comparateurs conventionnels, cytoréduction associée à une chimiothérapie systémique, cytoréduction seule ou chimiothérapie systémique ;
- définir les conditions de réalisation de l'acte de CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable, et de l'hospitalisation qui suit, ainsi que la préparation préopératoire nécessaire et les modalités de suivi post-hospitalisation.

Enfin, les membres du GT étaient également invités le cas échéant à commenter et à compléter, la version provisoire du rapport d'évaluation réalisé par la HAS, version envoyée en amont de la réunion aux membres du GT.

Quelques jours avant la réunion, la liste des questions allant être abordées lors de la réunion avait été envoyée aux membres du GT pour qu'ils puissent préparer cette réunion. Il leur était demandé d'envoyer si possible leurs réponses avant la réunion pour que la HAS les examine.

Les questions rapportées dans le questionnaire ont servi de base de discussion au GT lors de la réunion. Les réponses des membres avaient été synthétisées avant la réunion par la HAS et présentées en préambule de la discussion relative à chaque point.

Les échanges, les observations et les divers commentaires apportés à chacune des questions ont été colligés et sont présentés ci-après.

1. Partie 1 : Indications de la CHIP

1.1. Carcinomes péritonéaux issus d'un cancer de l'ovaire (traitement curatif) : efficacité et sécurité

1.1.1. Question 1 : littérature disponible (cancer de l'ovaire)

Pour rappel, deux essais contrôlés randomisés (ECR) ont été retenus et analysés dans le rapport provisoire : l'essai OVHIPEC dont les résultats ont été publiés par Van Driel et al. en 2018 et Koole et al. en 2019 sur des patientes traitées pour un premier cancer (première ligne pour 90 % des patientes) et celui publié par Spiliotis et al. en 2015 sur des patients traités pour une récurrence (voir chapitre 3.1).

Selon les membres du GT, il n'existe pas d'autres essais contrôlés randomisés publiés dans cette indication.

Deux membres du GT ont indiqué une référence correspondant à un abstract⁶¹ d'un ECR coréen non publié et présenté au congrès de l'ASCO en 2017, réalisé sur des populations de patientes incluant des stades FIGO III et IV.

Les membres du GT ont par ailleurs mentionné deux ECR en cours⁶² : le PHRC CHIPOR sur des cancers en récurrence (platine sensibles) et CHIPPI sur le traitement de première ligne d'un premier cancer par cytoréduction initiale.⁶³

1.1.2. Question 2 : efficacité de la CHIP (cancer de l'ovaire)

1.1.2.1. Données de la littérature : commentaires du GT

Les membres du GT considèrent que les critères les plus pertinents pour évaluer l'efficacité de la CHIP dans cette indication sont dans l'ordre : la survie globale, la survie sans récurrence (péritonéale et non péritonéale) et la qualité de vie. En outre, les membres experts du GT et particulièrement les patients soulignent l'importance d'évaluer la survie globale en association avec des critères de qualité de vie. Ils considèrent que l'intérêt d'un nouveau traitement est important si la survie des patientes est améliorée avec une qualité de vie préservée ou peu impactée. Cet avis du groupe sur l'importance relative des différents critères vaut pour toutes les indications à visée curative débattues au cours de la réunion.

Aucun des deux ECR n'a évalué la survie globale en critère de jugement principal. En effet dans l'étude OVHIPEC le critère principal d'évaluation était survie sans progression (SSP) et dans l'étude de Spiliotis et al., aucune hiérarchie des critères n'était réalisée. Par ailleurs, seule l'étude OVHIPEC rapportait des données de qualité de vie dans la publication de Koole et al.

– Premier cancer, traitement de première ligne en intervalle (étude OVHIPEC)

Selon les membres du GT, les données d'efficacité de l'étude OVHIPEC sont cliniquement significatives. Les membres considèrent que l'efficacité dans la population de l'étude est certes modeste en ce qui concerne le critère de jugement principal (gain en médiane de SSP : +3,5 mois) mais cliniquement pertinente. Ils prennent aussi en compte la différence entre les deux groupes de la survie globale (la

⁶¹ *Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer.* Myong Cheol Lim, Suk-Joon Chang, Heong Jong Yoo, Byung-Ho Nam, Robert Bristow, and Sang-Yoon Park *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15_suppl, 5520-5520

⁶² Ces deux études avaient déjà été identifiées dans le rapport provisoire envoyé aux experts en amont du groupe de travail.

⁶³ Au cours de la validation du compte-rendu un membre du groupe de travail a mentionné deux autres études également identifiées dans le rapport provisoire : HYPOVA sur des cancers en récurrence (platine résistantes) et OVHIPEC 2 sur le traitement de première ligne d'un premier cancer par cytoréduction initiale.

survie globale médiane était de 33,9 mois dans le groupe chirurgie sans CHIP et de 45,7 mois dans le groupe chirurgie + CHIP), même si cette différence n'est pas statistiquement significative (critère secondaire). Les membres du GT expliquent que la survie globale à 5 ans dans cette population de patientes est de 50 % et que de fait un an de survie globale en plus est cliniquement important.

Ils indiquent que l'étude OVHIPEC est de bonne qualité méthodologique mais regrette les biais qui limitent l'interprétation des quelques données de qualité de vie rapportées dans l'étude.

– Récidive (étude Spiliotis et al. 2015)

Selon les membres du GT, la faible qualité méthodologique de l'étude de Spiliotis et al. ne leur permet pas de conclure sur l'efficacité de la CHIP dans les récidives de cancer de l'ovaire.

1.1.2.2. Retour d'expérience des membres du GT

Les membres du GT ont indiqué que dans les cancers de l'ovaire les récidives étaient très fréquentes et les taux de guérisons faibles. Un membre rapporte que selon certaines études, 80 % des patientes récidivent ou décèdent dans les 18 mois.

Les membres du GT considèrent que la décision de pratiquer une CHIP doit être prise au cas par cas dans le cancer de l'ovaire en prenant en considération le stade de la maladie et l'impact de la sécurité/tolérance du traitement.

Selon les membres du GT, la CHIP réalisée par des centres à hauts volumes (équipes expertes ou centres experts) en association avec une chirurgie intervalaire dans la population de patientes de l'étude OVHIPEC donne de bons résultats d'efficacité (tumeurs séreuses de haut grade).

Selon les membres du GT, il est important de distinguer le traitement chirurgical de première ligne (c'est-à-dire la chirurgie initiale/d'emblée), la chirurgie intervalaire et la chirurgie de clôture ; puis ils expliquent que l'efficacité de la CHIP est démontrée dans leur pratique en association d'une chirurgie intervalaire mais pas en association d'une chirurgie initiale, indication pour laquelle l'essai CHIPPI⁶⁴ de phase 3 est en cours ; ni en chirurgie de clôture.

Les membres du GT mentionnent en outre le fait que les patientes résistantes aux sels de platines réagissent peu aux traitements par CHIP, selon les modalités actuelles⁶⁵. La CHIP est donc surtout préconisée pour les patientes sensibles aux platines.

1.1.2.3. Conclusion du GT sur l'efficacité dans le traitement curatif des carcinomes péritonéaux d'origine ovarienne

– Premier cancer, option de première ligne en intervalaire (étude OVHIPEC)

Selon les membres du GT, la CHIP peut être considérée comme efficace dans la population de patientes de l'étude OVHIPEC en suivant le protocole de l'étude, qui est réalisée dans le cadre d'une chimiothérapie première et chirurgie intervalaire. Elle doit être proposée après discussion au cas par cas et pratiquée en centres à hauts volumes.

– Récidive

Selon les membres du GT, dans les récidives de cancer de l'ovaire il n'y a pas assez de données pour statuer sur l'efficacité de la CHIP. Ils ont indiqué que les résultats du PHRC CHIPOR en cours et d'autres études de phase 3 permettraient de collecter les données manquantes pour statuer sur

⁶⁴ Au cours de la validation du compte-rendu un membre expert a mentionné également dans cette indication l'étude OVHIPEC 2.

⁶⁵ Au cours de la validation du compte-rendu un membre du groupe de travail a rappelé que l'essai HYPOVA était en cours dans cette indication.

l'efficacité dans cette indication. Ils considèrent qu'à ce stade l'utilisation de la CHIP dans les récidives de cancer de l'ovaire doit être limitée à la recherche clinique.

1.1.3. Question 3 : sécurité de la CHIP (cancer de l'ovaire)

1.1.3.1. Données de la littérature

Selon les membres du GT, les critères les plus pertinents pour évaluer la sécurité de la CHIP dans cette indication sont la morbi-mortalité : la mortalité à un mois, le taux de reprise chirurgicale, le temps hospitalisation (en USI), et le taux de re-hospitalisation, les complications liées à la chimiothérapie ainsi les critères d'évaluation de la fonction rénale. Cet avis du groupe sur l'importance relative des différents critères vaut pour toutes les indications débattues au cours de la réunion (hormis les critères d'évaluation de la fonction rénale, qui sont spécifiques à cette indication-ci).

Sur les deux études sélectionnées, seule l'étude OVHIPEC rapportait des données de sécurité spécifiques à la CHIP selon les critères jugés pertinents par les membres du GT. Les taux de stomie et re-hospitalisation n'étaient rapportées dans aucune des études.

Selon les membres du GT, les données de sécurité entre les deux bras des études OVHIPEC et de Spiliotis et al. sont comparables. Les taux de complications sévères sont considérés par la plupart des membres élevés mais acceptables pour ce type de chirurgie dans les deux groupes et par ailleurs cohérents avec les taux rapportés dans les autres publications sur le sujet. En outre, les membres experts soulignent que les événements indésirables graves découlent surtout de l'étape de cytoréduction (selon l'étendue des résections).

Les membres du GT relèvent que dans l'étude **OVHIPEC**, il n'y a pas de sur-morbidité ou surmortalité dans le bras CHIP versus le bras contrôle. La CHIP n'aggrave pas le taux de complications de la chirurgie de cytoréduction et ne retarde pas la reprise de la chimiothérapie systémique. En outre, la néphrotoxicité de la CHIP est prise en compte dans le protocole peropératoire (perfusion intraveineuse de thiosulfate de sodium en début de CHIP).

Les membres du GT regrettent que certaines complications générales non liées à l'acte chirurgical mais fréquentes dans le cancer de l'ovaire ne soient pas reportées dans les deux études : comme les complications respiratoires et rénales mais aussi thromboemboliques.

En ce qui concerne le pourcentage d'EIG de grade 3 et 4 (non létaux), certains membres experts estiment que le recours à la CHIP est acceptable pour des taux inférieurs ou égaux à 15 - 20 %, 25 % ou bien 30 %. L'étude OVHIPEC rapporte des taux de 25 % dans le bras contrôle et 27 % dans le bras CHIP. Certains membres du GT estiment que dans la mesure où les différences de survies sans progression rapportées dans la littérature restent cliniquement modestes, il est préférable que le taux de complications de grade 3 - 4 restent globalement proche de celui de la chirurgie de cytoréduction sans CHIP.

1.1.3.2. Retour d'expérience des membres du GT

Les membres du GT soulignent l'importance de l'expérience des équipes et des soins continus post-opératoires dans la prise en charge des complications de la cytoréduction et de la CHIP.

Au regard de leurs expériences cliniques, les membres du GT indiquent que la CHIP peut exposer à des complications qui ne sont pas présentes lors d'une cytoréduction « standard » : majoritairement l'insuffisance rénale aux platines et plus rarement le passage intra-thoracique de la chimiothérapie, l'intra-vasation, des troubles hydroélectrolytiques, une hyperthermie maligne, des brûlures dans quelques rares cas, etc. Les membres expliquent que l'utilisation d'un certain nombre de dispositifs tels que les drains thoraciques systématiques, le thiosulfate de sodium et l'hyperhydratation permet

d'obtenir des taux de complications qui ne sont pas significativement différents dans les séries publiées par les centres avec une grande expertise.

Selon les membres du GT, le thiosulfate de sodium doit être systématiquement associé à la CHIP à base de cisplatine pour prévenir les néphrotoxicité et insuffisances rénales, tel que le prévoit le protocole de l'étude OVHIPEC.

1.1.3.3. Conclusion du GT sur la sécurité dans le traitement curatif des carcinomes péritonéales d'origine ovarienne

Selon les membres du GT, le niveau de sécurité dans cette indication est acceptable chez des patientes sélectionnées par des équipes expérimentées, lorsque des mesures de néphroprotection sont associées à la CHIP.

1.1.4. Question 4 : balance bénéfices/risques de la CHIP dans cette indication (cancer de l'ovaire) : expérience et littérature

– Premier cancer, option de première ligne par chirurgie intervalaire

Selon les membres du GT, **la balance bénéfices/risques est favorable dans la population de l'étude OVHIPEC et suivant le protocole de cette étude.**

La population considérée correspond aux patientes atteintes **d'un premier cancer de l'ovaire avancé de stade FIGO III avec une carcinose non opérable d'emblée**, traitées premièrement par 3 cures de chimiothérapie néoadjuvante (en intraveineuse) puis par une chirurgie d'interval (cytoréduction) à laquelle s'associera une CHIP. Enfin, le traitement inclut une chimiothérapie adjuvante en moyenne un mois après la procédure chirurgicale.

Le protocole de CHIP doit être : **cisplatine 100 mg/m² distribué selon le protocole de l'étude OVHIPEC à raison de 50 mg/m² en début de procédure, 25 mg/m² à 30 minutes et 25 mg/m² à 60 minutes, pour une durée totale de 90 minutes à 40°C**, associée systématiquement à une **néphroprotection par thiosulfate de sodium en IV**.

Selon les membres experts, la prise en charge pour un premier cancer, dans la population et selon le protocole, décrite aux paragraphes précédents est une prise en charge validée, car elle augmente modérément mais significativement la survie sans récurrence et probablement la survie globale sans augmenter le taux de complications sévères ni le délai de reprise de la chimiothérapie.

– Récurrence, traitement initial d'un premier cancer

Les membres du GT considèrent que la **balance bénéfices/risques de l'adjonction d'une CHIP n'est pas favorable dans les autres indications de cancer de l'ovaire** : traitement initial d'un premier cancer ou traitement des récurrences, car les données sont actuellement trop faibles pour la recommander (efficacité non démontrée). En revanche, les données de sécurité sont jugées acceptables et devraient permettre de proposer la CHIP plus largement dans le cadre d'essais cliniques. Les essais CHIPOR, CHIPPI⁶⁶ en cours devraient permettre d'apporter des données complémentaires dans ces indications.

⁶⁶ Ces études avaient été identifiées dans le rapport provisoire envoyé aux experts en amont du groupe de travail. Au cours de la validation du compte-rendu un membre du groupe de travail a mentionné deux autres études également identifiées dans le rapport provisoire : HYPOVA sur des cancers en récurrence (platine résistantes) et OVHIPEC 2 sur le traitement de première ligne d'un premier cancer par cytoréduction initiale.

1.2. Carcinomes péritonéaux issus d'un cancer colorectal (traitement curatif) : efficacité et sécurité

1.2.1. Question 1 : littérature disponible (cancer colorectal, curatif)

Pour rappel, deux ECR ont été retenus et analysés dans le rapport provisoire : celui du PHRC ACCORD 15 PRODIGE 7 (non encore publié) et celui publié par Verwaal et al. en 2008 (voir chapitre 3.2.). **A noter que les deux études concernent à la fois des patients traités pour un premier cancer (traitement initial) ou une récurrence (sans distinction dans l'analyse).**

Selon les membres du GT, il n'existe pas d'autres ECR dans cette indication. Les membres experts ont indiqué quatre références⁶⁷ correspondant à des études rétrospectives.

1.2.2. Question 2 : efficacité de la CHIP (cancer colorectal, curatif)

1.2.2.1.. Données de la littérature : commentaires du GT

Selon les membres du GT, les critères les plus pertinents pour évaluer l'efficacité de la CHIP dans cette indication sont également dans l'ordre la survie globale, la survie sans récurrence (péritonéale et non péritonéale) et la qualité de vie.

La survie globale était le critère de jugement principal des deux études. La survie sans progression était rapportée dans l'étude de Verwaal et al. et la survie sans récurrence dans l'étude PRODIGE 7. Toutefois, aucune donnée de qualité de vie n'était rapportée dans aucune des deux études.

Selon les membres experts, l'étude PRODIGE 7 est de bonne qualité méthodologique mais présente des limites (population hétérogène entre les deux bras). L'étude de Verwaal et al. 2008 est quant à elle ancienne (>10 ans) et de très faible qualité méthodologique.

Selon les membres du GT, les données de ces deux études ne démontrent pas l'efficacité des protocoles de CHIP utilisés sur la base des critères jugés pertinents. Par ailleurs, les membres experts regrettent qu'elles mélangent premiers cancers et récurrences (facteur confondant) et qu'aucune donnée comparative statistiquement significative n'ait été reportée en matière de qualité de vie dans ces deux études.

Selon les membres du GT, dans l'étude **PRODIGE 7**, l'adjonction à la cytoréduction d'un bain de CHIP à l'oxaliplatine 460mg/m², 30 minutes, à 42,5°C ne met pas en évidence de bénéfice en matière de survie (globale ou sans récurrence). Ils relèvent que les patients des deux groupes présentent une grande hétérogénéité sans appariement/stratification sur des facteurs pronostiques importants. En effet, les index de carcinome péritonéal⁶⁸ (PCI) sont plus élevés dans le bras CHIP, le type ainsi que le moment d'administration la chimiothérapie systémique par rapport à la CHIP (parfois néoadjuvante, parfois adjuvante) ne sont pas précisés et l'étude inclut à la fois des carcinomes synchrones et métachrones (récurrences). Un membre du GT estime que des récurrences loco-régionales ont pu être incluses dans l'étude pour des carcinomes par les auteurs (carcinomes pour lesquelles la CHIP n'aurait pas

⁶⁷ *Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study.* Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dubé P, Glehen O. J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28(1):63-8.

Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, Meeus P, Goéré D, Bonastre J. J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):681-5.

Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? Goéré D, Malka D, Tzanis D, Gava V, Boige V, Eveno C, Maggiori L, Dumont F, Ducreux M, Elias D. Ann Surg. 2013 Jun;257(6):1065-71.

Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. Glehen O. et al. J Clin Oncol 2004 Aug 15;22(16):3284-92.

⁶⁸ L'étendue de la maladie péritonéale a été évaluée par le Peritoneal Cancer Index (PCI) de Sugarbaker.

d'efficacité). Toutefois, les membres du GT relèvent que le sous-groupe de patients avec un PCI compris entre 11 et 15 présente un gain plus important de survie que les autres patients.

1.2.2.2. Retour d'expérience des membres du GT

Selon les membres du GT, le protocole de CHIP à l'oxaliplatine 460mg/m², 30 minutes, à 42.5°C ne serait pas efficace et toxique car fortement chauffé, fortement dosé et trop court. Les membres qui pratiquent la CHIP dans cette indication n'utilisent plus ce protocole depuis les résultats de l'étude PRODIGE 7.

Les membres expliquent que l'étude PRODIGE 7 a mis en évidence une survie meilleure qu'attendue pour la chirurgie de cytoréduction complète sans CHIP (survie globale médiane de 41 mois contre environ 30 mois dans les séries de cas antérieures). Les membres du GT estiment que la réalisation d'exérèses complètes, la sélection des patients et surtout leur prise en charge dans des centres experts en chirurgie de la carcinose expliquent ces taux de survies plus importants qu'attendues dans le bras contrôle.

Certains membres experts indiquent que depuis les résultats de PRODIGE 7, ils s'orientent vers des protocoles de CHIP plus longs (autour de 90 min), moins dosés et à des températures plus basses (autour de 40°C) utilisant de la cisplatine ou de la mitomycine (à l'image du protocole OVHIPEC dans le cancer de l'ovaire).⁶⁹

1.2.2.3. Conclusion du GT sur l'efficacité dans le traitement curatif des carcinoses péritonéales d'origine colorectale

Selon les membres du GT, la CHIP utilisant de l'oxaliplatine (460mg/m², 30 minutes, à 42,5°C) dans le traitement du cancer colorectal doit être banni.

Ils considèrent que l'efficacité d'autres protocoles de CHIP doit être étudiée par des études de bonne qualité méthodologique.

1.2.3. Question 3 : sécurité de la CHIP (cancer colorectal, curatif)

1.2.3.1. Données de la littérature : commentaires du GT

Selon les membres du GT, les critères les plus pertinents pour évaluer la sécurité de la CHIP dans le cancer colorectal sont comme pour l'indication précédente la morbi-mortalité post-opératoire : la mortalité à un mois, le taux de complications de grade 3 - 4, le taux de reprise chirurgicale, le temps hospitalisation (USI), et de re-hospitalisation ainsi les complications liées à la chimiothérapie. En outre, les membres du GT estiment que pour être en faveur de la CHIP les études dans cette indication ne doivent pas rapporter des taux de complications de grade 3 - 4 supérieurs à 25 à 30 %.

Les membres du GT ont remarqué dans l'étude **PRODIGE 7**, que les complications sévères de grade 3 - 4 - 5 à 30 et 60 jours sont significativement plus importantes dans le groupe CHIP : 40,6 vs 31,1% et 24,1 vs 13,6 %. Le taux de complications à 30 jours du bras CHIP était supérieur au seuil estimé acceptable par les membres du GT. Il s'agissait le plus souvent de complications hémorragiques intraabdominales selon le GT en lien avec la molécule utilisée, l'oxaliplatine. Par ailleurs, ils regrettent que l'étude ne rapporte pas les taux complications liées à la chimiothérapie intraveineuse.

Selon les membres du GT, l'absence de comparaison entre les deux groupes dans l'étude **de Verwaal et al.** ne permet pas de tirer des conclusions sur la sécurité dans cette indication (seules les données du groupe CHIP sont rapportées). Toutefois les membres experts observent que le taux de mortalité

⁶⁹ Au cours de la validation du compte-rendu, un membre du GT a indiqué que d'autres protocoles pouvaient être utilisés à 60/90 min et utilisant de la mitomycine et de l'oxaliplatine moins dosée à 200mg/m².

à long terme est important dans cette étude (supérieur à 90 % dans les deux groupes) ce qui leur fait se poser la question de la sélection des patients en préopératoire.

1.2.3.2. Retour d'expérience des membres du GT

Les membres indiquent que les résultats de morbi-mortalité reposent beaucoup sur l'expertise de l'équipe chirurgicale.

Au regard de leurs expériences cliniques, les experts indiquent que de nombreuses complications hémorragiques sont associées à l'utilisation du bain de CHIP à l'oxaliplatine (460mg/m², 30 minutes, à 42,5°C) dans cette indication. Les membres du GT qui pratiquent la CHIP dans cette indication utilisent depuis ce constat des CHIP à base de mitomycine, cisplatine ou oxaliplatine à dose inférieure (par exemple : 200 mg/m²).

1.2.3.3. Conclusion du GT sur la sécurité dans le traitement curatif des carcinomes péritonéaux d'origine colorectale

Selon les membres du GT, la CHIP à base d'oxaliplatine (460mg/m², 30 minutes, à 42,5°C) n'ayant pas mise en évidence d'efficacité supérieure mais une morbi-mortalité plus importante ne doit plus être utilisée dans cette indication.

Les membres du GT, sur la base de leur expérience estiment que le niveau de sécurité dans cette indication est cependant acceptable si la CHIP est réalisée chez des patients sélectionnés dans un centre expert avec des équipes aguerries pour des CHIP à base de mitomycine, cisplatine ou oxaliplatine à dose inférieure (200 mg/m²).

1.2.4. Question 4 : balance bénéfices/risques de la CHIP dans cette indication (cancer colorectal, curatif) : expérience, littérature

Selon les membres du GT, **la balance bénéfices/risques n'est pas favorable dans cette indication pour l'utilisation d'un protocole de CHIP à base d'oxaliplatine** (dose de 460mg/m², 30 minutes, à 42,5°C) car les données disponibles n'ont pas démontré de bénéfice supérieur en matière de survie (globale ou sans récurrence) et ont mis en évidence des événements hémorragiques plus importants chez les patients traités par oxaliplatine.

Selon les membres experts, la CHIP a toutefois un intérêt dans cette indication car la pathologie est grave, il existe peu d'alternatives en dehors de la chirurgie, et les données des études rétrospectives sont encourageantes⁷⁰. Il serait nécessaire **d'étudier dans le cadre d'essais cliniques l'intérêt d'autres protocoles de CHIP incluant d'autres molécules** telles que la mitomycine et la cisplatine ou d'ajuster le protocole d'oxaliplatine de l'étude PRODIGE 7 (durée, température, dose, dilution, association à une autre molécule).

Dans l'attente de ces données, les membres du GT estiment que le traitement par d'autres protocoles de CHIP (à base de mitomycine ou cisplatine) en dehors d'essais cliniques peut être proposé au cas par cas⁷⁰ dans des centres à hauts volumes après discussions en RCP experte des maladies du péritoine.

⁷⁰ Au cours de la validation du compte-rendu par les membres du GT, un membre expert a indiqué qu'une CHIP pouvait être proposée à des patients avec un PCI compris entre 5 et 15.

1.3. Carcinomes péritonéaux issus d'un cancer colorectal (traitement préventif) : efficacité et sécurité

1.3.1. Question 1 : littérature disponible (cancer colorectal, préventif)

Pour rappel, deux ECR ont été retenus et analysés dans le rapport provisoire (voir chapitre 3.3) : celui du PHRC PROPHYLOCHIP publié par Goéré et *al.* en 2018, et l'essai COLOPEC publié par Klaver et *al.* en 2019. **À noter que ces deux études concernent des patients traités pour un premier cancer (en traitement initial).**

Selon les membres du GT, il n'existe pas d'autre ECR dans cette indication.

1.3.2. Question 2 : efficacité de la CHIP (cancer colorectal, préventif)

1.3.2.1. Données de la littérature : commentaires du GT

Selon les membres du GT, le critère le plus pertinent pour évaluer l'efficacité de la CHIP dans cette indication est la survenue d'une récurrence ou d'un carcinome péritonéal à distance du traitement de première ligne dans la mesure où il s'agit dans cette indication d'évaluer l'efficacité de la CHIP en prévention des récurrences. Selon les membres, il faudrait distinguer la localisation des récurrences (péritonéale, systémique, ganglionnaire, métastatique). Les autres critères pertinents sont la survie globale et la qualité de vie.

Les critères principaux d'efficacité des études correspondent aux critères jugés pertinents par les membres du GT : dans l'étude PROPHYLOCHIP, le critère principal d'évaluation était la survie sans récurrence à 3 ans et dans l'étude COLOPEC la survie sans métastase péritonéale à 18 mois. Les survies globales étaient quant à elles rapportées en critère de jugement secondaire.

Toutefois, selon les membres du GT, les études PROPHYLOCHIP et COLOPEC présentent plusieurs biais méthodologiques. Par ailleurs, les membres regrettent que la qualité de vie n'ait été évaluée dans aucune des deux études.

Selon les membres du GT, les biais de **l'étude PROPHYLOCHIP** sont relatifs à la sélection des patients, le monitoring des patients, le diagnostic de la carcinome qui est fait par scanner et pas toujours en centres experts (outil non adapté si radiologue non expert car les lésions sont parfois très petites, la coelioscopie/laparoscopie diagnostique est préférable) et le nombre important de cross-over entre les bras : 20 % du bras sans CHIP ont reçu une CHIP et 10 % des patients du bras CHIP n'ont pas reçu le traitement assigné. Par ailleurs, selon les membres, il n'y aurait pas de rationnel oncologique et pharmacologique à traiter des patients atteints d'un cancer colorectal de stade 3 traités préalablement par 6 mois de chimiothérapie à l'oxaliplatine, puis par une CHIP à base de la même molécule alors qu'ils ont développés des carcinomes sous cette chimiothérapie.

Selon les membres du GT, les biais de **l'étude COLOPEC** sont relatifs à la sélection des patients et le fait que 15 % des patients du bras CHIP n'en ont pas eu. En outre, les membres du GT signalent que l'étude a inclus des patients censés ne pas présenter de carcinome péritonéal (après exploration coelioscopique initiale) mais qui se sont avérés en présenter dans 20 % des cas. Les membres relèvent que la moitié des récurrences péritonéales ont été découvertes lors de la coelioscopie à 5 - 8 semaines après l'exploration coelioscopique initiale ce qui pose la question de la rigueur de l'évaluation initiale. Selon les membres du GT, ceci s'expliquerait par un manque d'expertise sur l'évaluation de la carcinome de centres non experts de l'étude qui participaient avec des centres experts à l'inclusion dans l'étude des patients.

De plus les membres du GT estiment au regard des données des deux études que pour la prévention des carcinomes péritonéales, le moment de réalisation de la CHIP n'était pas le bon : dans l'étude PROPHYLOCHIP la CHIP était réalisée trop tardivement après le début de la chimiothérapie systémique (6 mois) et dans l'étude COLOPEC trop précocement.

1.3.2.2. Retour d'expérience des membres du GT

Selon les membres du GT, l'utilisation de la CHIP dans le traitement prophylactique des carcinomes péritonéales d'origine colorectale se serait limitée en France à l'étude PROPHYLOCHIP et son protocole (oxaliplatine 460mg/m², 30 minutes, à 42 - 43°C) ne serait plus utilisé depuis la connaissance de ses résultats.

Selon les membres, le moment de réalisation de la CHIP et la sélection des patients à risque de carcinomes sont déterminants dans cette indication ; ainsi les critères (pronostiques, morphologiques, moléculaires) doivent être affinés dans les prochaines études cliniques qui seront à mener. Ils précisent qu'il est parfois difficile de distinguer un patient T3 d'un patient T4 et que les T4 seraient souvent sous-estimés.

1.3.2.3. Conclusion du GT sur l'efficacité dans le traitement prophylactique des carcinomes péritonéales d'origine colorectale

Selon les membres du GT, la CHIP utilisant de l'oxaliplatine dans le traitement prophylactique des carcinomes péritonéale d'origine colorectale n'a pas démontré de bénéfice en matière de survie pour le patient. L'efficacité d'autres molécules telle que la mitomycine doit être étudiée par des études de bonne qualité méthodologique ; en parallèle, la sélection des patients à risque de développer une carcinome péritonéale et le moment de réalisation de la CHIP doivent être affinés.

1.3.3. Question 3 : sécurité de la CHIP (cancer colorectal, préventif)

1.3.3.1. Données de la littérature : commentaires du GT

Selon les membres du GT, les critères les plus pertinents pour évaluer la sécurité de la CHIP dans cette indication sont comme pour les indications précédentes, la morbi-mortalité post-opératoire : la mortalité à un mois, la survie globale, le taux de complications de grade 3 - 4, le temps hospitalisation (USI), et de re-hospitalisation ainsi les complications liées à la chimiothérapie.

Il est à noter que l'étude COLOPEC ne rapporte pas les taux de complications de grade 3 - 4 (classification Clavien-Dindo non utilisée) ni les taux de complications liées à la CHIP (neurotoxicité, néphrotoxicité).

Selon les membres du GT, aucune conclusion ne peut être faite sur la sécurité à partir des études PROPHYLOCHIP et COLOPEC car les données de sécurité rapportées dans les deux études correspondent uniquement à celles du bras CHIP, ce qui ne permet pas la comparaison.

1.3.3.2. Retour d'expérience des membres du GT

Selon les membres du GT, s'agissant d'un traitement prophylactique la CHIP réalisée en prévention des carcinomes péritonéales ne doit pas entraîner plus de risque que celui de la récurrence.

Selon les membres experts, la CHIP de manière générale, c'est-à-dire quelle que soit l'indication, est une chirurgie majeure à risque hémorragique, respiratoire, rénale et métabolique. S'agissant ici d'un traitement préventif, sa sécurité, y compris pour ce qui est de l'anesthésie et de la réanimation, doit donc être clairement établie pour qu'il soit réalisé dans ce cadre. Des résultats en matière de sécurité doivent continuer à être collectés dans le cadre de la recherche clinique chez des patients à risque de carcinome mieux sélectionnés.

1.3.3.3. Conclusion du GT sur la sécurité dans le traitement prophylactique des carcinomes péritonéaux d'origine colorectale

Selon les membres du GT, la sécurité d'une CHIP dans le traitement prophylactique des carcinomes péritonéaux d'origine colorectale n'est pas démontrée et doit continuer à être étudiée.

1.3.4. Question 4 : balance bénéfices/risques de la CHIP dans cette indication (cancer colorectal, préventif)

Selon les membres du GT, **la balance bénéfices/risques n'est pas favorable dans cette indication pour l'utilisation d'un protocole de CHIP à base d'oxaliplatine 460mg/m², 30 minutes, à 42 - 43°C** car les données disponibles n'ont pas démontré de bénéfice en matière de survie ou de meilleure sécurité. Par ailleurs, les équipes en France ont peu d'expérience en dehors de leur participation à l'étude PROPHYLOCHIP.

Selon les membres, **l'enjeu d'un traitement prophylactique dans cette indication repose sur le choix des patients et le moment de réalisation de la CHIP** dans la prise en charge des patients, et il serait intéressant d'étudier dans le cadre d'essais cliniques avec des protocoles différents l'intérêt d'une CHIP prophylactique chez des patients à risque dont la sélection serait affinée par des critères pronostiques et morphologiques.

1.4. Carcinomes péritonéaux issus d'un cancer gastrique (traitement curatif) : efficacité et sécurité

1.4.1. Question 1 : littérature disponible (cancer gastrique)

Pour rappel, un ECR a été retenu et analysé dans le rapport provisoire : celui publié par Yang et al. en 2011 (voir chapitre 3.4) sur des patients traités pour un premier cancer (traitement initial) ou une récurrence.

Les membres du GT ont indiqué qu'il n'y avait pas d'autre ECR dans le traitement des carcinomes péritonéaux issus d'un cancer gastrique.

Ils ont cependant signalé l'existence d'une étude issue d'un travail collaboratif entre les groupes de recherche FREGAT et BIG-RENAPE, l'étude CYTO-CHIP⁷¹, qui leur paraissait importante. Il s'agit

⁷¹ L'étude CYTO-CHIP est une étude rétrospective évaluant la prise en charge à visée curative des carcinomes gastriques limités traités par cytoréduction complète ou cytoréduction et chimio-hyperthermie intra-péritonéale au sein des centres du réseau FREGAT en collaboration avec ceux du réseau BIG-RENAPE. La majorité des CHIP réalisées dans cette étude utilisait la mitomycine C ou le cisplatine pour une durée de 90 min. L'étude a inclus de 277 patients dans 19 centres français : 180 patients dans le bras CHIP vs 97 patients dans le bras cytoréduction seule. Un modèle de Cox avec régression logistique basé sur un score de propension utilisant une procédure de pondération inverse (IPTW) de la probabilité de bénéficier d'une CHIP a été utilisé afin d'évaluer l'effet d'une procédure de CHIP et d'atténuer les potentiels facteurs confondants et de biais existant entre les deux groupes. Les variables incluses dans le score de propension étaient celles considérées dans la littérature comme ayant un impact pronostique majeur en ce qui concerne le cancer l'estomac et la carcinome ; il s'agissait de l'âge, la localisation et la différenciation tumorale, la présence de cellules indépendantes, une chimiothérapie néoadjuvante, le statut ganglionnaire, le PCI et le CC-score. Le critère principal d'efficacité était la survie globale et les critères secondaires la survie sans récurrence à 30 et 90 jours et la morbi-mortalité-post-opératoire.

La survie globale médiane était supérieure dans le bras CHIP : 18,8 vs 12,1 mois (différence statistiquement significatifs). Les taux de survie globale à 3 et 5 ans étaient de 26,2 et 19,8 % dans le bras CHIP contre 10,8 et 6,4 % dans le bras cytoréduction seule (différences statistiquement significatifs).

La survie sans récurrence médiane était supérieure dans le bras CHIP : 11,6 vs 7,6 mois (résultats nominaux statistiquement significatifs). Les survies sans récurrence à 3 et 5 ans étaient de 20,4 et 17 % dans le bras CHIP contre 5,9 et 3,8 % dans le bras cytoréduction seule (résultats nominaux statistiquement significatifs). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en matière de mortalité à 30 jours post-opératoire (2,5 vs 4,5 %, respectivement), de taux de complications majeures (53,7 vs 55,3 %) ou de taux de complications chirurgicales (37,1% vs 38,8 %), ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs. A 90 jours la morbi-mortalité était comparable dans les deux bras : les taux de mortalité étaient de 7,4 % vs 10,1 % et les taux de complications majeures 53,7 % vs 55,3 %, respectivement dans le bras CHIP et cytoréduction seule, ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

certes d'une étude rétrospective multicentrique mais malgré sa faiblesse méthodologique elle présente des données comparatives de survie globale et sans récurrence, de patients français traités selon les recommandations françaises par une CHIP. Selon les membres du GT, les patients de cette étude sont donc représentatifs de la population traitée en France et susceptible de bénéficier d'une CHIP : patients traités dans 19 CHU ou CLCC entre 1989 et 2014, pour une carcinose prouvée, traités par une résection complète à visée curative (gastrectomie curative avec curage + cytoréduction complète CC0 ou CC1) avec ou sans CHIP au sein des centres experts BIG-RENAPE/FREGAT.

Selon les membres du GT, bien qu'il ne s'agisse pas d'une étude contrôlée randomisée, l'étude CYTO-CHIP présente de bons résultats en matière de survie (globale et sans récurrence) sans sur-morbidité chez les patients traités par CHIP et est pour eux l'étude référence dans cette indication.

1.4.2. Question 2 : efficacité de la CHIP (cancer gastrique)

1.4.2.1. Données de la littérature

Les membres du GT indiquent que l'étude de Yang et al., bien qu'il s'agisse d'une étude contrôlée randomisée, présente des biais majeurs et ne correspond pas aux recommandations françaises et internationales sur la prise en charge des patients (contrairement à l'étude CYTO-CHIP). Selon ces recommandations, les carcinomes d'origine gastrique étant très agressifs, les patients à opérer doivent présenter des carcinomes peu étendus alors que les patients aux carcinomes étendus (PCI élevés) ne sont pas indiqués pour recevoir une cytoréduction (+/- CHIP). Toutefois, les membres du GT expliquent que l'étude de Yang et al. a inclus des patients avec des PCI élevés qui ne seraient pas opérés par les chirurgiens et oncologues français et c'est ce qui expliquerait les faibles survies globales rapportées (inférieures à 12 mois dans les deux groupes). Selon les membres du GT, les carcinomes des patients de l'étude relèvent en France d'un traitement par chimiothérapie intraveineuse seule.

Par ailleurs, les membres du GT expliquent que les patients traités dans l'étude (asiatique) ne sont pas représentatifs des patients traités en France. Les membres du GT ont expliqué que l'incidence de ce cancer est plus élevée dans la population asiatique et que la biologie tumorale est différente, ce qui rend les populations françaises et asiatiques atteintes d'un cancer gastrique peu comparables.

De plus, les membres indiquent que l'étude est monocentrique, présente un faible effectif de 34 patients par bras (peu puissante).

Les membres du GT considèrent que le critère de jugement le plus pertinent pour évaluer l'efficacité de la CHIP dans cette indication est la survie globale car les patients atteints d'une carcinose péritonéale d'origine gastrique ont des survies très courtes. Les membres experts soulignent également l'importance d'évaluer la survie globale en association avec des critères de qualité de vie (intérêt important si survie améliorée avec une qualité de vie préservée ou peu impactée). Dans l'étude de Yang et al., le critère principal est la survie globale, néanmoins, la qualité de vie n'était pas un critère évalué.

Les membres du GT estiment que les autres critères pertinents pour évaluer l'efficacité de la CHIP dans cette indication sont la survie sans récurrence péritonéale, la survie sans récurrence, la qualité de la cytoréduction et l'envahissement de certains sites (atteinte ganglionnaire, atteinte cœliaque, atteinte jonction œsogastrique, atteinte de la séreuse...). Les survies sans récurrences et types de récurrences n'étaient pas rapportées dans l'étude de Yang et al.

Les auteurs concluent que chez des malades sélectionnés avec carcinose péritonéale limitée d'origine gastrique, l'ajout d'une procédure de CHIP à une cytoréduction chirurgicale complète augmente significativement les survies globales et sans récurrence par rapport à la chirurgie seule sans augmentation de la morbi-mortalité. Les auteurs concluent également que l'étude CYTO-CHIP doit permettre de développer des études contrôlées randomisées additionnelles.

Les membres du GT considèrent que, bien que les données soient statistiquement significatives, l'étude présente de trop nombreux biais et faiblesses méthodologiques qui ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de la CHIP dans le traitement des carcinomes d'origine gastrique. Enfin, les membres du GT estiment que bien que le groupe CHIP semble présenter une survie globale médiane significativement meilleure, le gain de 5,5 mois reste cliniquement faible et la survie globale médiane dans les deux groupes inférieure 12 mois.

4.4.2.2. Retour d'expérience des membres du GT

Selon les membres du GT, la CHIP serait efficace dans la population de patients de l'étude rétrospective CYTO-CHIP, c'est-à-dire ceux présentant une carcinome limitée et peu de comorbidités, chez des patients strictement sélectionnés en centres experts. Les membres estiment que la sélection stricte des patients selon leur état et leurs lésions par des équipes expertes permet de diminuer la morbidité post-opératoire importante dans ce type de carcinome associée le plus souvent à des gastrectomies totales qui sont en elles-mêmes associées à d'importantes comorbidités. L'étude CYTO-CHIP selon les membres du GT rapporterait un gain de 6 mois de survie globale en faveur du groupe traité par CHIP.

1.4.2.3. Conclusion du GT sur l'efficacité dans le traitement curatif des carcinomes péritonéaux d'origine gastrique

Les membres du GT indiquent que l'efficacité de la CHIP dans le traitement curatif des carcinomes péritonéaux d'origine gastrique n'a pas été démontrée par une étude contrôlée randomisée française de bonne qualité méthodologique. Selon les membres experts, il est difficile de conclure sur l'efficacité de la CHIP avec une seule étude non européenne, de faible effectif et qui présente de nombreux biais. Toutefois, les membres du GT considèrent que la CHIP est efficace et présente un intérêt dans la prise en charge des carcinomes d'origine gastrique avec des PCI limitées et chez des patients présentant peu de comorbidités (population correspondant à l'étude CYTO-CHIP), et lorsqu'elle est réalisée par des centres experts.

Les membres du GT précisent que le pronostic du cancer gastrique avec carcinome péritonéal est sombre, et que la CHIP est une piste d'amélioration du pronostic des patients qui doit continuer d'être étudiée. Enfin, ils soulignent l'intérêt qu'il y aura d'analyser les données du PHRC en cours, GASTRICHIP (bien que la CHIP soit réalisée à visée préventive), afin de définir les profils des patients qui développent ou non une première récurrence après un traitement par CHIP.

1.4.3. Question 3 : sécurité de la CHIP (cancer gastrique)

1.4.3.1. Données de la littérature : commentaires du GT

Selon les membres du GT, les critères les plus pertinents pour évaluer la sécurité de la CHIP dans cette indication sont, comme pour les indications précédentes, la morbi-mortalité post-opératoire : la mortalité à un mois, la survie globale, le taux de complications de grade 3 - 4 ainsi les complications liées à la chimiothérapie. Ils estiment que les taux de complications de grade 3 - 4 acceptables de la CHIP doivent être pour certains inférieurs à 15 % et pour d'autres 20 % et 30 %.

Selon les membres du GT, il est difficile d'interpréter les résultats de sécurité de l'étude de Yang et al. car l'étude n'est pas représentative des patients traités en France tel qu'expliqué dans la partie précédente. Par ailleurs, cette étude ne rapporte pas les taux de complications de grade 3 - 4 (classification Clavien-Dindo non utilisée) ni les taux de complications liées à la CHIP (neurotoxicité, néphrotoxicité).

1.4.2.3. Retour d'expérience des membres du GT

Les membres du GT indiquent, que la carcinose d'origine gastrique est celle qui engendre le plus de morbi-mortalité (notamment à cause de la dénutrition) et que les patients avec une carcinose étendue ne sont pas opérables selon les recommandations françaises.

Au regard de leurs expériences cliniques, les experts indiquent que la sécurité de la CHIP est acceptable lorsqu'elle est réalisée chez des patients présentant une carcinose limitée, peu de comorbidités et opérés par des équipes expertes ou centres experts.

Les membres experts expliquent que l'expérience la plus significative est celle des équipes participantes au PHRC en cours GASTRICHIP et soulignent l'intérêt d'analyser les données de sécurité de cette étude pour identifier notamment quels patients traités en prévention des carcinoses péritonéales par CHIP vont développer une première carcinose.

1.4.3.3. Conclusion du GT sur la sécurité dans le traitement curatif des carcinoses péritonéales d'origine gastrique

Selon les membres du GT, la sécurité de la CHIP dans cette indication est acceptable pour des patients avec des PCI limitées et de faibles comorbidités (population correspondant à l'étude CYTO-CHIP), lorsqu'elle est réalisée par des centres experts.

1.4.4. Question 4 : balance bénéfices/risques de la CHIP dans cette indication (cancer gastrique)

Selon les membres experts, **l'enjeu d'un traitement dans cette indication repose sur le choix des patients et les patients** traités dans la seule étude contrôlée randomisée dans cette indication (monocentrique, non européenne) ne sont pas représentatifs des patients traités en France car selon les recommandations françaises leurs carcinoses sont trop étendues pour être opérés. Ils ne retiennent donc pas cette étude pour estimer la balance bénéfice/risque de la CHIP dans cette indication. Selon les membres experts du GT, **la population d'intérêt correspond à celle de l'étude rétrospective, CYTO-CHIP (carcinoses limitées en général PCI<7, peu de comorbidités), pour laquelle sur la base de ses résultats, la balance bénéfice/risque de la CHIP est favorable.**

1.5. Carcinoses péritonéales primitives/cancers rares : pseudomyxome et mésothéliome péritonéal (traitement curatif) : efficacité et sécurité

1.5.1. Question 1 : littérature disponible (cancers rares)

Pour rappel, aucun essai clinique randomisé sur l'utilisation de la CHIP n'a été identifié dans le traitement du pseudomyxome péritonéal ou du mésothéliome péritonéal par rapport à d'autres stratégies thérapeutiques (voir chapitre 3.5). Une revue systématique a été retenue, celle de Helm et al., publiée en 2014, dans l'indication de mésothéliome péritonéal et une étude rétrospective dans l'indication de pseudomyxome péritonéal, celle de Chua et al. publiée en 2012.

Les membres du GT ont indiqué qu'il n'y avait effectivement pas d'études comparatives randomisées dans les indications de cancers rares : pseudomyxome et mésothéliome péritonéal.

Selon les membres du GT, la rareté des tumeurs pourrait expliquer le faible nombre d'études cliniques et leur faible niveau de preuve globale. Ils signalent aussi l'existence des données issues des centres français et du réseau RENAPE⁷² qui collecte régulièrement de nouvelles données.

Selon les membres, il est important dans ses indications rares, de prendre en considération les recommandations de pratique internationale déjà identifiées dans le rapport. Ils ont indiqué en plus les

⁷² Les publications incluses dans la partie analyse de la littérature du rapport contiennent des résultats issus des centres français.

recommandations mondiales publiées en 2020 par le PSOGI (Peritoneal Surface Oncology Group International) et qui font selon eux référence^{73 74}. Le groupe précise que le réseau RENAPE a participé à l'élaboration de ces recommandations.

1.5.2. Question 2 : efficacité de la CHIP (cancers rares)

1.5.2.1. Données de la littérature

Selon les membres du GT, la CHIP associée à une chirurgie de cytoréduction maximale présente une bonne efficacité pour ces indications, dans des études identifiées dans le rapport provisoire, malgré leur faible niveau méthodologique.

Selon les membres du GT, le critère le plus pertinent pour évaluer l'efficacité de la CHIP dans ces indications rares est la survie globale car les patients ont un pronostic réservé (critère utilisé dans les études identifiées). Les membres du GT, regrettent toutefois qu'aucune donnée de qualité de vie ne soit reportée dans ces indications.

1.5.2.2. Retour d'expérience des membres du GT

Au regard de leurs expériences cliniques, les membres experts indiquent que l'efficacité de la CHIP associée à la cytoréduction est bonne dans ces indications. Ils précisent que le geste curateur principal dans cette indication est la cytoréduction, qui doit être maximale (si possible complète ou optimale) et réalisée par des équipes expertes de la chirurgie de carcinose péritonéale (faisant partie d'un réseau de soins comme par exemple le réseau RENAPE).

Selon les membres, il n'y aurait pas d'autre traitement curatif dans ces indications. Par ailleurs, une chirurgie de cytoréduction incomplète associée à une CHIP dans ces indications de cancers rares peut diminuer les symptômes et la progression tumorale et améliorer la survie des patients. Selon les membres du GT, l'efficacité de la CHIP dans les cancers rares est reconnue par toutes les grandes équipes avec un vrai rationnel de l'efficacité de la chimiothérapie intrapéritonéale.

Selon les membres, l'expérience est plus importante pour la prise en charge du pseudomyxome péritonéal car le mésothéliome péritonéal est une tumeur encore plus rare.

Par ailleurs les membres du GT soulignent deux points : des récidives amènent certains patients à avoir plusieurs CHIP dans l'histoire de leur maladie et l'efficacité est liée à la qualité de la résection (dont le but est la résection maximale) qui est parfois très importante dans les cancers rares avec également un impact sur la durée opératoire.

1.5.2.3. Conclusion du GT sur l'efficacité dans le traitement curatif des carcinoses péritonéales primitives

Les membres du GT estiment que bien que les études disponibles comportent de nombreuses limites, elles s'accordent pour laisser suggérer une possible efficacité de la CHIP avec un gain en survie globale cliniquement significatif. Sur cette base, les membres du GT considèrent que les résultats d'efficacité sont favorables dans ces indications et que la CHIP est un traitement de référence.

⁷³ *Peritoneal mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Kusamura S, Kepenekian V, Villeneuve L, Lurvink RJ, Govaerts K, De Hingh IHJT, Moran BJ, Van der Speeten K, Deraco M, Glehen O; PSOGI. Eur J Surg Oncol. 2020 Mar 12;S0748-7983(20)30113-X.

Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. Govaerts K, Lurvink RJ, De Hingh IHJT, Van der Speeten K, Villeneuve L, Kusamura S, Kepenekian V, Deraco M, Glehen O, Moran BJ; PSOGI. Eur J Surg Oncol. 2020 Feb 28;S0748-7983(20)30114-1. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.01.

⁷⁴ À la suite de la réunion du GT cette recommandation a été incluse dans le rapport (voir chapitre 1.4).

1.5.3. Question 3 : sécurité de la CHIP (cancers rares)

1.5.3.1. Données de la littérature

Les membres experts n'ont pas fait de commentaires sur les données de sécurité des études identifiées dans la littérature. Selon les membres du GT, la sécurité est acceptable et serait la même que celle des autres cancers traités par CHIP.

Les membres du GT considèrent que les critères de jugement les plus pertinents pour évaluer la sécurité de la CHIP dans les cancers rares sont également la morbi-mortalité post-opératoire : la mortalité à un mois, la survie globale, le taux de complications de grade 3 - 4, les complications liées à la chimiothérapie, la durée d'hospitalisation et les taux de ré-hospitalisation.

Dans les études identifiées dans le rapport provisoire sur les indications de cancers rares, les taux de complications liées à la chimiothérapie (neurotoxicité et néphrotoxicité induite par les traitements) n'étaient pas rapportés, le taux de complications de grade 3 - 4 n'était rapporté que dans l'étude qui porte sur le pseudomyxome péritonéal (étude de Chu et al.) et des données relatives à la durée d'hospitalisation uniquement pour dans l'étude qui porte sur le mésothéliome péritonéal (étude de Helm et al.).

Selon les membres du GT, le taux de complications de grade 3 - 4 de la CHIP dans cette indication doit être inférieur à 20, 25 ou 30 % selon les experts du groupe. L'étude incluse dans le rapport provisoire pour le pseudomyxome péritonéal rapporte un taux de 22 % ce qui correspond à un taux acceptable pour les membres du GT. Pour l'indication de mésothéliome l'étude identifiée ne rapportait pas les grades de complications.

1.5.3.2. Retour d'expérience des membres du GT

Selon les membres du GT, la sécurité serait liée principalement à l'étendue des résections (plus les résections sont importantes et plus elles sont susceptibles d'entraîner des complications pour le patient) et serait satisfaisante au sein d'équipes entraînées.

1.5.3.3. Conclusion du GT sur la sécurité dans le traitement curatif des carcinomes péritonéaux d'origine ovarienne

Les membres du GT considèrent la sécurité de la CHIP dans ces indications acceptable.

1.5.4. Question 4 : balance bénéfices/risques de la CHIP (cancers rares)

Selon les membres du GT, la balance bénéfices/risques de la CHIP associée à une cytoréduction maximale est favorable dans la prise en charge des pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux bien que non démontrée par des études de bonne qualité méthodologique.

Les membres du GT considèrent qu'il est difficile de concevoir des études cliniques randomisées en France à cause du faible nombre de patients. En outre, selon eux, il existe donc des séries qui ont démontré de bonnes survies à long terme avec un traitement par cytoréduction + CHIP. Ils considèrent que la CHIP est devenue le traitement de référence pour le traitement des pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux, car elle permet de proposer un traitement dont les bénéfices de la CHIP sont supérieurs aux risques. Il n'existe pas d'autres traitements possiblement efficaces.

Selon les membres experts, tous les patients dans ces indications peuvent potentiellement bénéficier d'une CHIP si les résections sont maximales et leur état général compatible avec la réalisation de la procédure (ASA I, II ou III équilibré, OMS<2 et âge physiologique < ou = 65 ans, sans localisation extra-péritonéale). Les membres considèrent par ailleurs **contrairement aux autres carcinomes qu'un score PCI élevé ou une cytoréduction incomplète ne doit pas contre-indiquer la CHIP en centres experts après discussion au cas par cas dans des RCP dédiées à ces maladies rares.**

Enfin, les membres du GT estiment que la qualité de l'exérèse est un facteur pronostic important et qu'il est essentiel que les patients atteints de ces pathologies rares soient pris en charge par des équipes expertes en chirurgie d'exérèse, notamment au sein du réseau RENAPE.

2. Partie 2 : conditions de réalisation

Après avoir discuté des indications, les membres du GT ont été interrogés pour décrire les conditions de réalisation et le parcours de soins moyen qui leur semblaient nécessaires pour une bonne prise en charge du patient.

2.1. Sources d'informations dans la littérature

Les membres du GT ont indiqué qu'en dehors de documents propres à leurs structures respectives et non diffusés au-delà, ils n'avaient pas connaissance de documents décrivant les conditions de réalisation d'une CHIP, autres que ceux identifiés dans le rapport provisoire.

Selon les membres du GT, les conditions de réalisation sont plus ou moins définies et standardisées selon l'expertise des centres, ce qui a selon eux un impact sur la morbi-mortalité des patients.

2.2. Prise en charge préopératoire - préparation du patient

2.2.1. Lieux de prise en charge préopératoire

Les membres du GT indiquent que le patient doit d'abord être pris en charge **à domicile et/ou à l'hôpital** avant son intervention. Les consultations préopératoires sont assurées entre trois semaines et un mois avant l'intervention. Dans certains centres, des journées de pré-habilitation en ambulatoire du patient sont organisées. Le patient est hospitalisé entre 24 h à 48 h avant son intervention.

2.2.2. Professionnels impliqués dans la prise en charge préopératoire

Les membres du GT estiment que la prise en charge du patient nécessite une grande coordination de l'ensemble des professionnels de santé, notamment au sein des **réseaux de soins**⁷⁵ (par exemple le réseau national des cancers rares du péritoine RENAPE) avec l'utilisation d'outils de suivi (type « carnet de route ») et un coordinateur principal (souvent l'infirmier(ère) en appui du chirurgien).

Le rôle de l'infirmier(ère) de coordination est très important dans le suivi et la communication entre le patient et les professionnels de santé. Le médecin généraliste est quant à lui informé.

Les membres du GT indiquent que la prise en charge est habituellement similaire aux autres prises en charge de chirurgie lourde de l'abdomen. Elle est multi-professionnelle et multidisciplinaire et implique à la fois des **professionnels médicaux : anesthésiste-réanimateur, oncologue, chirurgien, radiologue, nutritionniste et paramédicaux : infirmier(e) de coordination, kinésithérapeute (physique, respiratoire), psychologue/psychiatre, diététicien(ne)**.

De plus les membres du GT indiquent que **d'autres professionnels de santé sont impliqués selon les comorbidités et l'âge des patients** : cardiologue, diabétologue, pneumologue, onco-gériatre (>70 ans), addictologue, réflexologue, IDE stomathérapeute (si stomie envisagée), néphrologue (cancer de l'ovaire), etc.

Enfin, une **assistante sociale** peut accompagner certains patients (perte d'emploi, difficultés financières, isolement, etc.).

⁷⁵ Au cours de la validation du compte-rendu, un membre du GT a indiqué que les réseaux de soins pouvaient être locaux.

2.2.3. Étapes préopératoires de prise en charge (et durées associées) d'un patient susceptible de bénéficier d'une CHIP

Au regard de leurs expériences et connaissances, les membres du GT estiment que l'état général du patient avant une cytoréduction et CHIP, est un élément très important et que la préparation à la fois physique et psychologique est fondamentale pour diminuer la morbi-mortalité opératoire.

Les membres du GT indiquent que les étapes préopératoires de prise en charge d'un patient susceptible de bénéficier d'une cytoréduction et CHIP comprennent habituellement **l'évaluation et la préparation médicale, physique et respiratoire, psychologique et nutritionnelle**.

Les membres du GT considèrent que la préparation per-opératoire comprend premièrement la **délivrance d'une information répétée aux patients par l'équipe médicale**. La maladie et les enjeux d'un traitement par cytoréduction et CHIP doivent être expliqués au cours d'au moins deux consultations médicales : i) au moment du bilan d'opérabilité réalisé à la suite de la chimiothérapie néoadjuvante, environ un mois avant l'opération, et/ii) lors des coelioscopies ou laparoscopies diagnostiques pour évaluer la résécabilité des lésions.

Les différentes **consultations médicales** d'information, d'évaluation et du suivi du patient sont assurées par le(s) chirurgien(s), l'anesthésiste-réanimateur, l'anatomo-cytopathologiste et l'oncologue, et, selon ses comorbidités, le patient consultera un cardiologue, diabétologue, pneumologue, etc.

Le patient doit maintenir une **activité physique** (en général au moins une heure de marche par jour) et des **apports nutritionnels suffisants**. La prise en **charge physique et respiratoire** est réalisée par des kinésithérapeutes (moteur et respiratoire) qui évaluent les capacités d'adaptabilité à l'effort du patient (MET, VO2 max). En fonction de l'état général et de la maladie péritonéale, il peut être proposé au patient de participer à un programme de réhabilitation précoce en ambulatoire (comprenant un programme de réadaptation à l'effort).

La prise en charge **nutritionnelle** comprend l'évaluation du patient et la mise en place d'une stratégie de nutrition et de suivi. En préopératoire, la prise de compléments nutritionnels type immuno-nutrition est recommandée les jours précédents la CHIP⁷⁶. Une préparation colique peut également s'avérer nécessaire avant l'intervention.

Par ailleurs, les membres du GT estiment qu'il est important de proposer au patient au moins une **consultation psychologique** par un professionnel formé sur les pathologies concernées afin de lui expliquer les enjeux, lui faire comprendre et accepter l'impact du traitement et ses complications potentielles. Cette consultation doit être proposée avant l'intervention dans l'idéal avec un proche accompagnant et dispensée par un psychologue/psychiatre et/ou un(e) infirmier(ère) de coordination formée à la détection de signes de fragilité psychologique (recherche de troubles psychiques rendant l'acceptation ou la mise en place du traitement difficile). Par ailleurs, les membres soulignent l'importance d'adresser les patients vers les **associations de patients**.

De plus, les membres du GT précisent que selon son état initial, le patient pourra également bénéficier de différentes mesures de pré-habilitation de sa chirurgie lourde : d'un sevrage éthylo-tabagique, du traitement de ses comorbidités, d'un traitement de prévention de l'anémie et d'autres soins de support.

⁷⁶ Au cours de la validation du compte-rendu, un membre du GT a indiqué que selon les recommandations françaises de 2015 de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), l'immunonutrition est recommandée avant une chirurgie abdominale majeure.

Enfin, les membres du GT indiquent que dans certains centres la pose de la péridurale et de la voie centrale veineuse se fait la veille de l'opération ou quelques jours avant la chirurgie.

2.3 Prise en charge intra-opératoire - réalisation de la CHIP et de la cytoréduction

2.3.1. Lieux de réalisation de la CHIP

Les membres du GT indiquent que la CHIP est habituellement réalisée à l'hôpital, essentiellement dans des **centres hospitaliers publics et centre de lutte contre le cancer**⁷⁷ (CLCC).

Les membres du GT considèrent que la procédure doit être réalisée par des équipes expertes **en chirurgie de la carcinose**⁷⁸. Des membres du GT estiment que les résultats de morbi-mortalité peuvent être divisés par deux lorsqu'un patient est pris en charge par une équipe experte. Un expert a à ce propos cité l'étude de Noiret et al. publiée en 2020 analysant rétrospectivement les données de morbidité et mortalité selon l'expertise des centres français sur les dix dernières années^{79 80}.

Les notions de « centres experts » et « équipes expertes » ont beaucoup été discutées par les membres du GT qui considèrent qu'il est difficile de les définir par des seuils chiffrés et qu'ils dépendent également de la pathologie initiale. Certains experts ont soutenu qu'il fallait à une équipe pour être experte traité un minimum de 20 cas de carcinose par an, d'autres 30 et d'autres ne se sont pas prononcés.

Enfin, les membres experts indiquent que les centres experts existants ne sont pas répartis uniformément sur l'ensemble du territoire et que l'adressage des patients est parfois compliqué.

2.3.2. Professionnels impliqués CHIP (composition de l'équipe chirurgicale, formation,...), niveau de qualification et de formation

Les membres du GT indiquent que la réalisation d'une chirurgie de carcinose + CHIP nécessite une **équipe multi professionnelle et multidisciplinaire expérimentée**. Les membres du GT estiment qu'au sein d'un centre au moins les professionnels suivants doivent être formés :

- deux chirurgiens spécialisés en onco-gynécologie et/ou chirurgiens spécialisés en chirurgie oncologique digestive ;
- un ou deux anesthésiste(s)-réanimateur(s) et un infirmier anesthésiste IADE ;
- deux IBODE/IDE formés à la machine (ou un technicien/perfusionniste) ;
- un pharmacien habilité à la délivrance de chimiothérapies ;
- un oncologue ;
- un anatomo-cytopathologiste.

⁷⁷ Hôpitaux privés participant au service public hospitalier

⁷⁸ Au cours de la validation du compte-rendu un membre du GT a précisé que les gynécologues-oncologues sont des spécialistes de l'organe, capable de prendre en charge des cancers de l'ovaire en carcinose sans être de spécialistes de la carcinose.

⁷⁹ *Centralization and Oncologic Training Reduce Postoperative Morbidity and Failure-to-rescue Rates After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancies: Study on a 10-year National French Practice*. Noiret B, Clement G, Lenne X, Bruandet A, Glehen O, Voron T, Piessen G, Eveno C. Ann Surg. 2020 Nov;272(5):847-854.

⁸⁰ Les données de 7 476 patients français opérés d'une cytoréduction plus CHIP dans 46 centres ont été extraites du PMSI entre janvier 2009 et décembre 2018. Les membres experts indiquent que cette étude met en évidence de meilleurs résultats de mortalité dans les centres à hauts volumes (≥ 45 procédures par an / centre) et une meilleure prise en charge des complications.

En effet, la mortalité post-opératoire à 90 jours était inférieure dans les centres à haut volume : 3,2 vs 1,9 % dans les centres à bas volumes (résultats statistiquement significatifs). Dans les centres à hauts volumes l'étendue des carcinoses traitées ainsi que la quantité de résections d'organes étaient significativement plus importantes. L'âge médian des patients ainsi que les comorbidités étaient significativement plus élevés dans les centres à bas volumes : 60 vs 59 ans. Ainsi, les complications majeures étaient significativement supérieures dans les centres à haut volume : 55,8 vs 40,4 %. Toutefois, le taux de décès par suite d'une complication était divisé par deux dans les centres à hauts volumes : 3,1 vs 6,3 % (résultat statistiquement significatif).

2.3.3. Étapes (et durées associées) d'une CHIP et gestes associés

Selon les membres du GT, les principes opératoires sont communément les mêmes pour tous les types de carcinose mais la durée de l'intervention et les risques de complications varient beaucoup en fonction de l'étendue de la maladie péritonéale et des gestes chirurgicaux nécessaires pour retirer toute la maladie péritonéale. Les membres du GT précisent que selon l'état du patient et l'expérience de l'équipe la procédure de cytoréduction et CHIP varie généralement entre 4 h minimum à 12 h maximum avec une **durée opératoire moyenne (durée d'occupation du bloc opératoire) comprise couramment entre 7 et 8 h.**

Cette durée longue s'explique par le fait que la CHIP est longue (installation en général 30 puis entre 30 à 90 min de bain) et qu'elle doit être précédée par une cytoréduction d'autant plus longue et délicate et des exérèses de diverses d'organes. En effet, la CHIP administrée localement ne pénètre que sur 1 à 2 mm de profondeur dans les tissus, ce qui nécessite que le chirurgien ait retiré toute la maladie de taille supérieure à 1 mm auparavant. Selon les membres experts, c'est le temps le plus long et le plus délicat. En fonction de l'étendue de la maladie dans le péritoine, la chirurgie peut être plus ou moins longue et nécessiter la résection partielle ou complète de plusieurs organes (estomac, intestin grêle, colon, rate, utérus, ovaires, etc.). La réalisation d'une stomie temporaire (dérivation des selles) peut être nécessaire, le plus souvent après résection d'une partie du rectum, afin de protéger la suture entre le colon et le rectum. De plus, lorsqu'il y a résection partielle ou complète des organes le bain de la CHIP se fera avant les anastomoses permettant à la chimiothérapie d'agir sur les moignons digestifs.

Certains membres ont ajouté que les actes de la CCAM actuelle ne reflétaient pas la diversité de leur activité de cytoréduction qui est très variable et complexe selon les indications. Certains membres ont ainsi indiqué qu'ils étaient couramment amenés à réaliser les actes suivants :

- une résection de la coupole diaphragmatique, par laparotomie (réparation et suture) ;
- une péritonectomie pelvienne (technique du « shaving ») qui évite une pelvectomie postérieure et consiste en la résection monobloc du péritoine pelvien des fosses iliaques rétro-vésicale jusqu'au promontoire pouvant durer jusqu'à 4 h ;
- une péritonectomie complète du mésentère (technique dite de « yonemura ») ;
- une glissonectomie pour l'envahissement hépatique.

Concernant l'anesthésie-réanimation, les membres du GT ont indiqué que la péridurale était fortement recommandée notamment pour limiter la douleur post-opératoire du patient. De plus, ils indiquent que le monitoring est particulier et spécifique à la CHIP. L'anesthésie-réanimation doit être adaptée à la hausse de température et se complexifie avec la durée opératoire. Selon les membres du GT, la CHIP augmente le Syndrome de réponse Inflammatoire Systémique, ou SRIS (associé à toute chirurgie majeure) et les désordres métaboliques. Ils expliquent que les anesthésistes-réanimateurs doivent gérer et compenser les troubles métaboliques et les pertes hydriques du patient ainsi que leur hyperglycémie et hyperlactatémie au cours de l'intervention (selon les temps de la chirurgie pour prévenir les chocs hyperthermiques) et dans les 24 heures post-opératoires.

Les membres du GT estiment que les grandes étapes associées à la réalisation d'une CHIP sont communément de manière synthétique les suivantes :

1. Préparation de la salle et installation du patient : couverture chauffante, matelas en gélatine, appuis bras, etc.

2. Anesthésie et perfusion (en général 30 min – 1 h 30) :

- anesthésie générale idéalement complétée d'une péridurale à visée analgésique. Le monitoring est spécifique à la hausse de température. Le monitoring hémodynamique est réalisé en

général par un moniteur PICCO⁸¹ ou Doppler œsophagien et nécessite la pose d'une voie artérielle;

- perfusion : pose de plusieurs voies périphériques, , d'une voie veineuse centrale/cathéter central.

3. **Exploration complète de la cavité péritonéale et bilan des lésions par l'élaboration du PCI** (en général 45 min – 1 h). Cette étape s'accompagne d'examens potentiels par un anatomo-cytopathologiste.

4. **Cytoréduction maximale des lésions macroscopiques** (en général 2 à 6 h avec l'étape précédente) : résection du péritoine + résections plus ou moins étendues d'organes : estomac, intestin grêle, colon, rate, utérus, ovaires, plus rarement pancréas et foie.

5. **Préparation du bain de CHIP** dans une URCC⁸². Au bloc opératoire : mise en place des drains de CHIP +/- drain thoraciques +/- fermeture selon la CHIP ouverte ou fermée (en général 15 à 30 min).

6. **Bain de CHIP** dans la cavité péritonéale du patient (entre 30 à 90 min selon les protocoles).

À la suite de ces étapes certains membres ont mentionné : l'aspiration du bain de CHIP et lavage péritonéal, la réalisation des anastomoses la fermeture pariétale et le drainage.

2.3.4. Ressources matérielles (plateau technique) nécessaires à la réalisation d'une CHIP

Les membres du GT estiment qu'une procédure de CHIP doit être réalisée dans un centre qui dispose d'un service de chirurgie gynécologie et/ou d'un service de chirurgie viscérale et digestive (en fonction des indications), d'une unité de soins continus/intensifs, d'un service d'anesthésie et réanimation et d'une organisation et de matériels permettant de réaliser des examens extemporanés d'anatomo-cytopathologie. Certains membres ont précisé qu'il était important que les centres collaborent avec un établissement français du sang (transfusion parfois massive) et indispensable qu'il se trouve dans l'établissement ou à proximité immédiate pour des cytoréductions majeures.

Selon les membres du GT, le centre doit disposer d'une machine de CHIP, d'un plateau technique de radiologie (diagnostique et interventionnel), du matériel pour réaliser les perfusions, d'une pharmacie pour préparer la CHIP (ou collaborer avec la pharmacie d'un autre centre). De plus, le centre doit avoir mis en place des protocoles de coordination au bloc opératoire et de sécurité de l'équipe.

Enfin, les membres du GT signalent que les centres doivent disposer d'un bloc opératoire pour toute la journée (+/- 8 h) et que les équipes d'astreinte/de garde peuvent être sollicitées.

2.4. Prise en charge post-opératoire, à l'hôpital

2.4.1. Description de la prise en charge à l'hôpital (étapes et matériel)

Les membres du GT indiquent qu'à la suite de l'intervention le patient est à l'ordinaire pris en charge à l'hôpital en moyenne entre une à trois semaines, selon l'extension de sa maladie et l'étendue des résections qui conduisent à des complications chirurgicales plus ou moins importantes : en moyenne 7 - 10 jours pour de petites carcinoses et jusqu'à 21 jours pour des carcinoses étendues. Les membres experts indiquent que si le patient présente des complications importantes, son hospitalisation peut durer plusieurs semaines, selon leur gravité.

⁸¹ Le PiCCO™ (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) est un moniteur de surveillance hémodynamique.

⁸² Unité de réhabilitation cognitivo-comportementale.

Les membres experts expliquent que le patient séjournera premièrement environ une semaine dans une unité de soins intensifs/soins continus dont, selon les centres, entre 24 h et 48 h en réanimation (s'ils ont un service de réanimation distinct du service de soins continus).

Par la suite, le patient est hospitalisé dans un service de chirurgie conventionnelle pour le reste du séjour à l'hôpital de 5 à 15 jours en l'absence de complications chirurgicales.

Les membres du GT indiquent qu'afin d'assurer la prise en charge post-opératoire du patient, le centre doit être en mesure de prendre en charge les complications péri-opératoires et la douleur, disposer de matériel de rééducation de kinésithérapie, soins de pansements, de matériel permettant d'assurer la nutrition entérale et parentérale, matériel respiratoire et de plateaux de radiologie, biologie et endoscopie interventionnelle.

2.4.2. Professionnels impliqués dans la prise en charge à l'hôpital

Les membres du GT indiquent qu'au cours de son hospitalisation le patient sera suivi habituellement par le chirurgien responsable (digestif, gynécologue), l'oncologue, les infirmiers et kinésithérapeutes (respiratoire, moteur), un(e) diététicien(ne)/nutritionniste et le(s) anesthésiste(s)-réanimateur(s), au moins initialement lors de son séjour en soins intensifs.

Les membres du GT considèrent qu'un suivi psychologique est important pour la récupération du patient et l'acceptation des conséquences de son traitement et ses complications (immobilisation, fatigue, douleur, stomie, infertilité, etc.).

De plus, les membres du GT précisent que selon l'état du patient et ses complications chirurgicales d'autres professionnels peuvent être impliqués dans le suivi post-opératoire : radiologue, urologue, stomathérapeute, gastroentérologue, cardiologue, etc. Une assistante sociale peut également accompagner le patient pour préparer sa sortie de l'hôpital.

Enfin, les membres du GT soutiennent que la mobilisation physique rapide⁸³ du patient à la suite de son intervention est primordiale à sa récupération, par un kinésithérapeute, dans la semaine suivant l'intervention.

2.5. Prise en charge post-opératoire, après la sortie de l'hôpital

2.5.1. Description de la prise en charge du patient

Les membres du GT indiquent que le suivi du patient à sa sortie d'hôpital peut se faire au domicile du patient ou dans une structure de soins de suite et de réadaptation (SSR).

Les membres du GT expliquent que la décision doit être anticipée et prise en concertation avec le patient. Les patients qui sont orientés vers une structure de SSR sont le plus souvent des personnes âgées, isolés, fatigués, ou présentant une fragilité psychologique, ou encore des patients ayant développé d'importantes complications. Les membres du GT signalent l'importance d'anticiper cette étape post-hospitalisation pour trouver une place en SSR car que les délais peuvent être longs pour en obtenir une.

Les membres du GT et particulièrement les patients soutiennent que le retour à domicile est une étape parfois difficile et que les patients doivent être entourés à la fois par des professionnels de santé mais aussi par leurs proches tout au long de leur convalescence, qui peut être longue. Les membres du GT rappellent les données de cohortes rétrospectives rapportant une forte altération de la qualité de vie dans les trois premiers mois et une phase de récupération durant au moins 6 à 9 mois.

⁸³ Au cours de la validation du compte-rendu, un membre du groupe de travail a indiqué que les patients opérés par CHIP devaient être intégrés dans une « démarche de réhabilitation accélérée après chirurgie ».

2.5.2. Professionnels impliqués

À sa sortie de l'hôpital, les membres précisent que le patient reste suivi par l'équipe médicale de l'hôpital (le chirurgien référent, l'oncologue référent, le nutritionniste/diététicien, l'infirmière coordinatrice). Ils indiquent que la première consultation chirurgicale post-hospitalisation a lieu habituellement entre 1 mois à 45 jours après l'intervention du patient et que la reprise de la chimiothérapie (si préconisée) se fait en général entre quatre et six semaines après l'intervention. Certains membres experts estiment que les consultations post-opératoires doivent être réalisées précocement pour les personnes vulnérables (âgés, isolés), dans les 15 jours suivants le retour à domicile.

Pour ce qui est des professionnels intervenants lorsque le patient sera à son domicile (ou en SSR), il s'agit de l'infirmière pour la prise en charge des plaies, le changement des pansements, la mise en place de perfusions et si besoin des soins de stomathérapie, du masseur-kinésithérapeute pour la rééducation et du médecin généraliste (médecin traitant de ville ou médecin de SSR) pour le suivi.

Enfin, les membres du GT considèrent que le patient doit être suivi psychologiquement durant cette période et selon les patients, si besoin une assistante sociale.

Remarques

Les membres du GT ont indiqué que d'autres carcinomes sont traités par CHIP comme celles de l'intestin grêle et les tumeurs appendiculaires.

Certains membres du GT ont indiqué qu'ils étaient amenés dans leur pratique pour certaines indications à réaliser des cytoréductions seules, c'est à dire sans CHIP associée. Selon les membres du GT, la chirurgie de réduction tumorale des carcinomes péritonéaux est une chirurgie complexe qui demande une grande expertise pour limiter les lourdes complications. Ils expliquent que cette chirurgie de réduction tumorale seule est variable, complexe et suivie d'une hospitalisation longue. Selon eux, cette activité n'est actuellement pas non plus exhaustivement décrite et valorisée dans les nomenclatures d'actes et de séjours.

Annexe 15. Point de vue des parties prenantes (questionnaire)

La demande d'évaluation de l'acte de « Chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable » a été faite par le Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive (CNPCVD). La HAS a accepté cette demande qui a été inscrite à son programme de travail.

Lors du cadrage de cette évaluation, qui a impliqué la consultation des professionnels⁸⁴, la HAS a retenu deux questions principales d'évaluation :

- ➔ question 1 : évaluer l'efficacité et la sécurité de l'acte de CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable afin de définir quelles indications sont validées/non validées ;
- ➔ question 2 : définir les conditions de réalisation de l'acte de CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable, et de l'hospitalisation qui suit ; ainsi que la préparation préopératoire nécessaire et les modalités de suivi post-hospitalisation.

En fin d'évaluation, la réponse de la HAS à ces deux questions sera transmise aux décideurs d'aval (Assurance Maladie et ministère de la Santé) pour qu'ils puissent, s'ils le souhaitent, modifier les nomenclatures des soins pris en charge par la collectivité (actes et séjours).

À ce stade, la HAS a d'ores et déjà :

- réalisé l'analyse critique des données de la littérature disponible ;
- recueilli la position argumentée d'experts individuels réunis dans un groupe de travail multidisciplinaire, ayant inclus des patients ;
- réalisé une synthèse des données ainsi recueillies et rédigé sur cette base des conclusions provisoires.

Elle souhaite maintenant connaître le point de vue des organismes professionnels, des associations de patients et des institutions publiques de santé, concernés par le sujet de la CHIP, interrogés comme parties prenantes, sur cette version intermédiaire du rapport avant son adoption définitive par le collège de la HAS, et sa publication. Le but de la relecture demandée est d'analyser la clarté, la lisibilité et la cohérence du travail. Cette consultation n'a pas vocation à remettre en question l'analyse scientifique et indépendante de la HAS.

À cette fin, nous vous prions de bien vouloir trouver ci-joint un questionnaire, ainsi que le rapport intermédiaire de la HAS.

Nous nous permettons d'insister sur le caractère confidentiel du document qui vous est adressé et vous prions de veiller à ce qu'il ne soit pas diffusé. Ce document est en effet une version provisoire non encore validé par la HAS.

Le point de vue que votre organisme aura ainsi exprimé à titre collectif, sera intégré in extenso dans la version finale du rapport d'évaluation de la HAS, qui sera rendu public.

Dans le cas où, en tant que Président de votre organisme, vous souhaiteriez désigner d'autre(s) représentant(s) que vous-même pour nous répondre, veuillez-vous assurer au préalable qu'ils n'ont, pas

⁸⁴ Chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie péritonéale de cytoréduction – Note de cadrage, Haute Autorité de santé, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168690/fr/chimio-hyperthermie-intraperitoneale-chip-associee-ou-non-a-une-chirurgie-peritoneale-de-cytoreduction-note-de-cadrage

plus que vous-même, d'intérêts personnels qu'ils pourraient faire valoir au détriment ou en complément de ceux de votre organisme.

Nous vous saurions gré de bien vouloir nous adresser **votre réponse au plus tard le 15 mars 2021** (par voie électronique : has.seap.secretariat@has-sante.fr).

Dans l'attente d'un retour de votre part, nous demeurons à votre disposition pour toute précision qui vous serait utile.

Personne contact :

- Madame Wafa ELACHI, cheffe de projet : w.elachi@has-sante.fr ; 01.55.93.71.74
- Madame Lina BISCOSI, assistante : has.seap.secretariat@has-sante.fr ; 01.55.93.71.12

PS : Cette relecture a été demandée

- aux organismes professionnels suivants : les Conseils nationaux professionnels (CNP) de : Chirurgie Viscérale et Digestive (CNPCVD), de Gynécologie et Obstétrique et Gynécologie Médicale (CNPGO et GM), d'Anesthésie-Réanimation (CNPAR), d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (CNPath), de psychiatrie, de la Radiologie française et d'Imagerie Médicale (CNPR), d'Oncologie Médicale (CNPOM) ; la Société française de pharmacie clinique (SFPC), la Société Française de pharmacie oncologique (SFPO), la Société Française de Psycho-Oncologie (SFPO), la Société française de chirurgie oncologique (SFCO), le Collège Infirmier Français (CIF), le Conseil National Professionnel IBODE (CNP IBODE), la Fédération Française des Psychologues et de la Psychologie (FFPP) ;
- aux associations de patients suivantes : Association contre les Maladies Rares du Péritoine (AMARAPE), La Ligue contre le cancer, Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ;
- ainsi qu'aux institutions publiques de santé suivantes : la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM), la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH), l'Institut national du cancer (INCa), l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) et le Réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine (RENAPE).

ORGANISMES PROFESSIONNELS

Réponses du Conseil National Professionnel de Chirurgie Viscérale et Digestive (CNPCVD)

Q1 Votre organisme estime-t-il que le document transmis (version intermédiaire du rapport d'évaluation) reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature et avis d'experts) concernant l'intérêt clinique de la CHIP et ses conditions de réalisation ?

Réponse : Oui

Q2 Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants concernant l'intérêt clinique de la CHIP et ses conditions de réalisation ?

Réponse : Le document est complet

Q3 Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Réponse : Oui

Q4 Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 11) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

Réponse : Il n'y a pas de conclusion page 11. La conclusion provisoire se situe p 109. Elle est cohérente avec les données actuelles de la littérature, et basée sur des données factuelles

Q5 Quelle est selon votre organisme l'applicabilité en pratique des conditions de réalisation proposées à la fin de la conclusion provisoire du document transmis (pages 114 et 115)?

Réponse : Le protocole proposé semble tout à fait applicable

Q6 Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement (indications et conditions de réalisation) ?

Réponse : Les indications les plus sensibles sont l'ovaire et le cancer colorectal. En l'état les conclusions pour l'ovaire correspondent aux données de la littérature. Pour le cancer colorectal, à visée curative les conclusions du document restent assez ouvertes. Le document précise l'absence d'indication en préventif dans le cancer colorectal. Le rapport souligne la validation de la CHIP pour les cancers rares primitifs du péritoine. Les conclusions sont justes.

Q7 Quelle est selon votre organisme l'acceptabilité par les principaux acteurs de la CHIP (équipe de soins, équipe post-hospitalisation, patients...) des conditions de réalisation proposées dans le rapport ?

Réponse : L'acceptabilité sera très certainement bonne. Elle correspond aux pratiques et aux études en cours.

Q8 Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : Non

Q9 Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : Dans le paragraphe : « L'acte à évaluer est la CHIP associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable. Il s'agit d'une intervention chirurgicale lourde, programmée et réalisée à ventre ouvert. A titre curatif (majorité des interventions), l'acte consiste en l'association d'une chimiothérapie intrapéritonéale à l'hyperthermie, chez les patients pour lesquels la cytoréduction préalable a permis une exérèse suffisante (reliquat tumoral unitaire macroscopique). Son principe repose sur l'effet cytotoxique de la chaleur combiné à l'efficacité accrue de certaines molécules anticancéreuses lorsqu'elles sont chauffées. L'hyperthermie améliorerait la pénétration des molécules dans les nodules de carcinose péritonéale. ». La CHIP peut aussi être réalisée à ventre fermé. Par ailleurs l'hyperthermie n'améliore pas la pénétration des molécules dans les nodules de carcinose mais dans le péritoine.

Pour le paragraphe : « Un PHRC national de phase 3 randomisé : PHRC ACCORD 15 PRODIGE 7 CHIP (2006-2013) pour le traitement curatif de la carcinose péritonéale secondaire d'un cancer primitif colorectal. Le protocole prévoyait d'inclure 264 patients et de les suivre sur une période de cinq ans. À ce jour, aucune publication n'a été publiée hormis un abstract présenté à l'ASCO 2018 ainsi qu'un consensus d'experts arbitré en congrès sur la base des résultats de cet essai. Les données rapporteraient une absence de bénéfice en survie globale après chirurgie d'exérèse complète des métastases péritonéales et CHIP par Oxaliplatine. D'après les professionnels consultés, au cours de la phase de cadrage [1], une publication serait en cours de soumission à un journal ». L'article est maintenant publié : doi: 10.1016/S1470-2045(20)30599-4

Pour le paragraphe : Un PHRC national de phase 3 randomisé : PHRC PROPHYLOCHIP (2009-2019) pour le traitement préventif des patients opérés d'un cancer colorectal avec risque de développer une carcinose péritonéale. Le protocole prévoit d'inclure 130 patients et une période de suivi de cinq ans. Aucune publication n'a été identifiée sur ce PHRC. L'article est maintenant publié : doi: 10.1016/S1470-2045(20)30322-3

Réponses du Conseil national professionnel de Gynécologie et Obstétrique et Gynécologie Médicale (CNPGO et GM)

Bonjour,

J'ai transmis aux sociétés savantes de la spécialité afin de recueillir leur avis. Une réponse m'est parvenue, qui me renvoie au document de Recommandations pour la pratique clinique rédigé par le groupe de sociétés savantes qui traitent des questions d'oncologie de notre discipline. Je n'ai reçu aucun avis spécifique qui se rapporte au rapport que vous proposez. Si d'ici le 29 Mars je reçois quelque chose je vous le transmettrai.

Très cordialement,

B. Hédon
président du CNPGO-GM

Recommandations cancer de l'ovaire mise à jour sous l'égide francogyn-cngof-sfog-inca

La CHIP est retenue en option uniquement en chirurgie d'intervalle complète ou optimale selon les modalités suivantes :

*"In initially nonresectable FIGO stage III ovarian, tubal, and primary peritoneal cancers, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) can be offered after interval surgery expected to be complete or optimal (tumor residue <1 cm), performed after 3 cycles of intravenous (IV) chemotherapy (grade B). The protocol must include cisplatin 100 mg/m² distributed at 50 mg/m² at the beginning of the procedure, 25 mg/m² at 30 min, and 25 mg/m² at 60 min, for a total duration of 90 min at 40–41 °C combined with hyperhydration and nephroprotection by IV sodium thiosulfate, by a bolus of 9 g/m² at the start of HIPEC, then 12 g/m² for 6 h (grade B). At the publication of these guidelines, sodium thiosulfate is available only on temporary authorizations for a named patient (nominative ATU). No data exist to justify a recommendation about the use of bevacizumab after HIPEC. »

Pour l'instant pas d'indication de CHIP en chirurgie initiale ou en cloture hors essai
2 essais en cours sur ce sujet : CHIPPI + HOVIPEC

Réponses du Conseil National Professionnel d'Anesthésie Réanimation Médecine Péri Opératoire (CNP ARMPO)

Q1 Votre organisme estime-t-il que le document transmis (version intermédiaire du rapport d'évaluation) reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature et avis d'experts) concernant l'intérêt clinique de la CHIP et ses conditions de réalisation ?

Réponse : OK pour les conditions de réalisation

Q2 Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants concernant l'intérêt clinique de la CHIP et ses conditions de réalisation ?

Réponse : Oui

Q3 Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Réponse : Oui

Q4 Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 11) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

Réponse : Oui. Le CNP s'interroge sur la possibilité de la présence de 2 anesthésistes réanimateurs en phase per-opératoire sans que ce point ne soit formellement justifié.

Q5 Quelle est selon votre organisme l'applicabilité en pratique des conditions de réalisation proposées à la fin de la conclusion provisoire du document transmis (pages 114 et 115)?

Réponse : pas de problème identifié.

Q6 Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement (indications et conditions de réalisation) ?

Réponse : conséquences favorables pour le développement de ces prises en charge dans de bonnes conditions et sous une meilleure prise en charge financière pour les établissements

Q7 Quelle est selon votre organisme l'acceptabilité par les principaux acteurs de la CHIP (équipe de soins, équipe post-hospitalisation, patients...) des conditions de réalisation proposées dans le rapport ?

Réponse : bonne

Q8 Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : non

Q9 Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : non

Réponses du Conseil National Professionnel d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (CNPath)

Q1	Votre organisme estime-t-il que le document transmis (version intermédiaire du rapport d'évaluation) reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature et avis d'experts) concernant l'intérêt clinique de la CHIP et ses conditions de réalisation ?
	<i>Réponse : essais cliniques encore en cours et publications récentes à prendre en compte dans la version définitive ou impliquant une réévaluation et une éventuelle actualisation rapides</i>
Q2	Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants concernant l'intérêt clinique de la CHIP et ses conditions de réalisation ?
	<i>Réponse : cf ci-dessus</i>
Q3	Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?
	<i>Réponse : oui</i>
Q4	Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 11) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?
	<i>Réponse : oui</i>
Q5	Quelle est selon votre organisme l'applicabilité en pratique des conditions de réalisation proposées à la fin de la conclusion provisoire du document transmis (pages 114 et 115)?
	<i>Réponse : applicable à des centres experts multidisciplinaires incluant des pathologistes entraînés, membres des réseaux tumeurs rares correspondants</i>
Q6	Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement (indications et conditions de réalisation) ?
	<i>Réponse : pas d'impact particulier sur la spécialité</i>

Q7 | Quelle est selon votre organisme l'acceptabilité par les principaux acteurs de la CHIP (équipe de soins, équipe post-hospitalisation, patients...) des conditions de réalisation proposées dans le rapport ?

Réponse : probable

Q8 | Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : *lisible et clair*

Q9 | Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : *non*

Réponses du Conseil National Professionnel de radiologie et imagerie médicale (G4)

Q1 Votre organisme estime-t-il que le document transmis (version intermédiaire du rapport d'évaluation) reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature et avis d'experts) concernant l'intérêt clinique de la CHIP et ses conditions de réalisation ?

Réponse :oui

Q2 Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants concernant l'intérêt clinique de la CHIP et ses conditions de réalisation ?

Réponse :oui, document complet

Q3 Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Réponse :oui

Q4 Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 11) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

Réponse :oui

Q5 Quelle est selon votre organisme l'applicabilité en pratique des conditions de réalisation proposées à la fin de la conclusion provisoire du document transmis (pages 114 et 115)??

Réponse :l'applicabilité concerne essentiellement la cytoréduction chirurgicale mais en lien avec la CHIP qui suivra, avec donc la nécessaire participation de radiologues référents en maladies péritonéales pour le bilan pré opératoire, et de radiologues interventionnels pour la prise en charge de potentielles complications post opératoires.

Q6 Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement (indications et conditions de réalisation) ?

Réponse : se référer et former plus de radiologues compétents en maladies péritonéales, notamment dans les centres experts

Q7 **Quelle est selon votre organisme l'acceptabilité par les principaux acteurs de la CHIP (équipe de soins, équipe post-hospitalisation, patients...) des conditions de réalisation proposées dans le rapport ?**

Réponse :bonne acceptabilité si réalisée en centre expert.

Q8 **Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

Réponse :non

Q9 **Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

Réponse :non

Réponses du Conseil national professionnel d'Oncologie (CNPO)

POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

Q1 Votre organisme estime-t-il que le document transmis (version intermédiaire du rapport de l'évaluation) reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature et avis d'experts) concernant l'intérêt clinique de la CHIP et ses conditions de réalisation ?

Réponse : *Oui*

Q2 Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants concernant l'intérêt clinique de la CHIP et ses conditions de réalisation ?

Réponse : *Oui*

Q3 Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Réponse : *Nous avons noté quelques imprécisions :*

Dans le chapitre sur la prise en charge du cancer de l'ovaire (page 19 par ex) n'est jamais évoqué BRCA, HRD et le traitement par iPARP.

Page 20, il est noté chirurgie complète sans résidu... et 3 lignes plus tard : possibilité de résidu < 10 mm,

Page 37, sont citées des études cliniques dont la plupart sont des études monocentriques sans bras comparateur,

Page 49, pas de biais méthodo dans OVHIPEC 1 alors qu'une quinzaine de lettres ont été adressées à l'éditeur après la publication listant tous les biais méthodologiques.

Chapitre 4.2 conditions de réalisation

Pour le cancer de l'ovaire il est obligatoire de répondre aux critères ESGO de prise en charge des cancers de l'ovaire+++ (> 20 cas/an x 2 chir. onco med dédié, plateau technique...)

Page 112, : reco HAS

Il faut faire ajouter « après 3 cycles de NACT » ET une chirurgie d'exérèse complète (sans résidu)

Q4 Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 11) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

Réponse : *Oui mais confère réponse Q3*

Q5 Quelle est selon votre organisme l'applicabilité en pratique des conditions de réalisation proposées à la fin de la conclusion provisoire du document transmis (pages 114 et 115) ?

Réponse :

Ovaire : Sur OVHIPEC, il aurait été intéressant de décrire une des limites potentielles liée à la méthodologie de l'étude notamment sur le fait que l'étude est positive principalement grâce à l'effet de la CHIP dans les centres ayant un volume d'activité faible, alors que dans le centre ayant le volume le plus important, il n'y a pas de différence de survie.

Cela pose la question de la qualité de la chirurgie dans ces centres en l'absence de CHIP (autrement dit : la CHIP rattrape-t-elle une chirurgie de qualité médiocre ?)

Par ailleurs, il existe 3 autres limites :

Le statut BRCA n'est pas connu alors qu'il s'agit d'un facteur possiblement important

Il n'y a pas de donnée sur la CHIP pour des patientes qui auraient reçues un traitement de maintenance par BEVACIZUMAB et/ou iPARP.

Ce dernier fait est important car pour la chimiothérapie intrapéritonéale, dont la philosophie pourrait se rapprocher de la CHIP, les essais ayant comparé cette approche par rapport à la chimiothérapie IV classique avaient montré un bénéfice de l'IP.

Cependant, lorsqu'on ajoute le BEVACIZUMAB, le bénéfice de l'IP disparaît dans la dernière étude de phase III sur le sujet.

Quasiment tous les essais cliniques de 1^{ère} ligne évaluant des approches médicamenteuses innovantes excluent la possibilité d'inclure des patientes traitées par CHIP, ce qui pose la question de l'accès à l'innovation. Il est important qu'il puisse être discuté en RCP la balance entre CHIP et une inclusion dans un essai thérapeutique.

Pour ces raisons, la CHIP est une option qu'il doit être possible de proposer mais pas un standard de traitement.

Côlon : Les 2 études dans le cancer du côlon, aussi bien PROPHYLOCHIP, qu'en métastatique, PRODIGE 7, sont négatives. Donc, rien sauf essai thérapeutique.

Il reste des indications rares : mésothéliomes péritonéaux, adénocarcinome appendiculaire, pseudomyxome péritonéal.

Carcinose estomac

Pas d'étude randomisée

Place non validée par étude randomisée, avis d'expert au cas par cas pour CHIP mito

Si CHIP à faire si possible dans cadre essai.

Q6 Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement (indications et conditions de réalisation) ?

Réponse : Une validation d'une pratique qui n'est pas reconnue comme un standard est tout au plus une option selon nos référentiels reconnus (GINECO).

Q7 Quelle est selon votre organisme l'acceptabilité par les principaux acteurs de la CHIP (équipe de soins, équipe post-hospitalisation, patients...) des conditions de réalisation proposées dans le rapport ?

Réponse : *Difficile car la CHIP n'est pas standardisée dans les essais.*

Q8 Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : *Non*

Q9 Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : *La CHIP devrait être exclusivement réservée aux essais.*

Réponses de la Société Française de pharmacie oncologique (SFPO)

Cher Monsieur,

Je vous renouvelle, pour la SFPO, tous nos remerciements pour votre confiance.

Le groupe de pharmaciens experts de la SFPO sur la CHIP a lu avec le plus grand intérêt le rapport d'analyse de la HAS sur la CHIP. Ce groupe est coordonné par le Dr Nicolas Cormier et le Dr Catherine Devys, pharmaciens hospitaliers spécialisés en cancérologie, respectivement au CHU de Nantes et à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest à Angers et Nantes.

Ce groupe expert rend un avis favorable sur les informations contenues dans ce rapport, en vue de leur utilisation par les institutions sur la nomenclature des actes professionnels et celle des activités. Le groupe attire l'attention de la HAS sur l'absence d'un volet sur la sécurité des professionnels participant à la prise en charge des patients et propose sa participation.

Sur les indications, le groupe expert s'interroge sur l'exclusion totale de l'indication colorectale, ce qui n'est pas conforme avec les retours d'expériences au sein de notre société savante, et très préoccupant pour la prise en charge des patients dans les situations cliniques non contrôlables par chimiothérapie conventionnelle. La situation clinique et l'avis de la RCP devraient a minima pouvoir être pris en compte. Le groupe propose sa participation pour partager et développer son avis sur ce point.

Nous restons à votre disposition et vous prions de recevoir, Cher Monsieur, l'expression de nos meilleures salutations.

Catherine Rioufol & Isabelle Madelaine

Présidente SFPO Vice-Présidente SFPO

Réponses de la Société Française et Francophone de Psycho-Oncologie (SFFPO)

Q1 Votre organisme estime-t-il que le document transmis (version intermédiaire du rapport d'évaluation) reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature et avis d'experts) concernant l'intérêt clinique de la CHIP et ses conditions de réalisation ?

Réponse : La SFFPO ne peut se prononcer sur ce point que pour les aspects concernant la prise en compte de l'état psychologique des patients. Sur ce point la réponse est oui.

Q2 Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants concernant l'intérêt clinique de la CHIP et ses conditions de réalisation ?

Réponse : La SFFPO ne peut se prononcer sur ce point que pour les aspects concernant la prise en compte de l'état psychologique des patients. Sur ces aspects psychologiques un point apparaît manquer, il s'agit de la recherche des éléments de vulnérabilité psychique du patient (qui sont non spécifiques à la CHIP mais néanmoins présents d'une façon générale en oncologie):

-vulnérabilité psychiatrique : antécédents de dépression, de comportement suicidaire personnel ou familial ; antécédents d'addiction ou addiction en cours (alcool, tabac, médicaments ; pouvant entraîner par exemple des complications per et post-opératoires (sevrage, difficultés de cicatrisation...)

-vulnérabilité psychologique : présence de facteurs de vulnérabilité comme l'isolement social ou familial, présence d'un handicap ou d'une maladie chronique...

Ces éléments de vulnérabilité peuvent rendre nécessaire la mise en place d'un suivi psychologique ou psychiatrique durant la réalisation du traitement par CHIP, et doivent entraîner une vigilance accrue.

Q3 Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Réponse : pour autant que nous puissions en juger, oui

Q4 Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 11) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

Réponse : je n'ai pas trouvé p11 de conclusion provisoire ?

Q5 Quelle est selon votre organisme l'applicabilité en pratique des conditions de réalisation proposées à la fin de la conclusion provisoire du document transmis (pages 114 et 115)?

Réponse : En matière psychologique, l'établissement doit disposer de temps de psychologue/psychiatre adéquat : cette notion de disponibilité suffisante devrait être intégrée, afin d'être certains que la reco de suivi nutritionnel et psychologique soit applicable.

Q6 | Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement (indications et conditions de réalisation) ?

Réponse : je ne suis pas certaine de comprendre la question ; mais, toujours au plan psy, il nous semble que si ce rappel de la nécessité d'un suivi psy pre, per et post est suivi d'effet, cela devrait améliorer la situation.

Q7 | Quelle est selon votre organisme l'acceptabilité par les principaux acteurs de la CHIP (équipe de soins, équipe post-hospitalisation, patients...) des conditions de réalisation proposées dans le rapport ?

Réponse : En ce qui concerne l'acceptabilité par les patients et les associations, nous pensons que des formulations comme celle figurant p104

Par ailleurs, les membres du GT estiment qu'il est important de proposer au patient au moins une **consultation psychologique** par un professionnel formé sur les pathologies concernées afin de lui expliquer les enjeux, **lui faire comprendre et accepter** l'impact du traitement et ses complications potentielles.

Devraient être modifiées : en effet ce qui est attendu de l'échange patient -professionnel c'est l'adhésion libre du patient à un traitement dont il comprend l'utilité et les effets secondaires, et qui répond à sa demande de soin. Mais éthiquement on ne peut pas écrire que l'objectif d'une consultation, psy ou pas psy, est de « faire accepter » qq chose à un patient.

Par ailleurs, toujours sur ce point, l'ensemble des objectifs décrits ici (expliquer les enjeux, vérifier la compréhension des risques potentiels) relève pour nous d'une consultation médicale ou infirmière. Un objectif de la consultation psy prechip peut être d'évaluer si le patient est prêt à affronter la lourdeur du traitement, notamment au regard de sa vulnérabilité psycho-sociale. Mais il s'agit d'une consultation centrée sur le soin psychique, pas l'information médicale. Les psys la réalisant devront être formés à la situation médicale particulière de la CHIP, mais pour comprendre ce que va vivre le patient, pas pour lui expliquer, et encore moins pour lui faire accepter.

Même remarque pour la p107 et l'acceptabilité, cette fois par les psys : le psy va aider le patient va s'adapter à sa situation médicale, à mobiliser ses ressources psychiques et sociales dans ce but. Mais le terme d'acceptation est beaucoup trop réducteur.

Q8 | Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : la lisibilité et la clarté, non ; le contenu, oui, cf les remarques faites

Q9 | Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : Les deux questions de l'état psychiatrique et des addictions nous paraissent fondamentales et pourraient être abordées de façon distincte pour renforcer le message et parce que le dépistage et la prise en charge des addictions ne relève pas des seuls psychiatres.

Q1 Votre organisme estime-t-il que le document transmis (version intermédiaire du rapport d'évaluation) reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature et avis d'experts) concernant l'intérêt clinique de la CHIP et ses conditions de réalisation ?

Réponse :

- Concernant l'intérêt clinique de la CHIP : le document reflète l'intérêt clinique de la CHIP. Ce qui est intéressant c'est que dans certaines indications la CHIP est proposée parce que faisable, avec une morbi-mortalité décrite comme acceptable, alors qu'au chapitre scientifique il s'avère que son utilité n'est pas démontrée. C'est le cas de la carcinose d'origine colorectale : la CHIP est faisable, donc proposée dans les référentiels alors que le seul essai randomisé publié est négatif. Par contre la conclusion provisoire est cohérente avec la littérature.
- Concernant les conditions de réalisation : Il y a assez peu de données sur les conditions de réalisation, les éléments de gestion pré et post opératoire des problèmes hydriques, thermiques, métaboliques posés par la CHIP. La notion de technique, à ventre ouvert ou fermé, de contrôle de température, de pression n'est abordé qu'à travers la description des essais. La nécessité de réanimation est affirmée sur les habitudes d'un Centre sans apporter d'éléments le justifiant. Le chapitre sur la technique CHIP est très sommaire.

Q2 Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants concernant l'intérêt clinique de la CHIP et ses conditions de réalisation ?

Réponse : Nous considérons qu'il y a des aspects manquants, ou des précisions manquantes :

- Il n'y a quasi aucun rationnel biologique.
- Le document met en évidence l'extrême hétérogénéité de pratiques, de type de chimiothérapie, de posologie, de concentration, de durée de CHIP, de température de CHIP, de type d'indication thérapeutique sans groupe contrôle sans jamais en conclure que l'analyse de cette littérature devrait être très

prudente. En oncologie médicale quand un essai de phase III démontre qu'une molécule de chimiothérapie, à une concentration précise, à une indication thérapeutique précise, améliore la survie des patients l'autorisation de mise sur le marché, le remboursement ne se font que dans ce cadre très rigoureux. Pour la CHIP il n'y a qu'une seule situation où ce niveau de preuve, de standardisation, est atteint c'est la CHIP pour le cancer de l'ovaire en situation d'intervalle.

- **CHIP et cancer colorectal** : Il n'y a qu'un seul essai randomisé récent sur la CHIP pour le traitement de la carcinose péritonéale d'origine colorectal. Cet essai n'était pas publié au moment de ce rapport et cette absence de publication est soulignée plusieurs fois. L'essai vient d'être publié (Quenet F et al, *Lancet Oncology* 2021). L'essai Prophylochip, qui teste l'intérêt de la CHIP en préventif d'une carcinose d'origine colorectale est négatif et publié dans le *Lancet Oncol* en septembre 2020 (Goere D et al, *Lancet Oncology* 2020).
- **CHIP et Réanimation** : Il est décrété que l'accès à un service de réanimation est indispensable pour le développement d'une activité de CHIP sans qu'il y ait la moindre justification. Le fait que certaines équipes aient pour principe de transférer systématiquement le patient en réanimation n'est pas en soit une preuve d'utilité.
- **CHIP et cancer de l'ovaire** : Concernant la CHIP pour la carcinose d'origine ovarienne la CHIP est un des traitements utiles aux patientes prise en charge en chirurgie d'intervalle après chimiothérapie néoadjuvante. Il faut replacer la CHIP dans le contexte des autres traitements notamment les anti PARP, l'Avastin. L'ensemble de la littérature internationale pointe l'importance fondamentale de la chirurgie complète, sans résidu, le présent rapport doit aussi mettre en avant le fait que la CHIP est une combinaison de chirurgie, complète sans résidu et de chimiothérapie intrapéritonéale chauffée. La phrase page 20 proposant la CHIP pour cancer de l'ovaire à partir du moment où le résidu est inférieur à 10mm ne repose sur rien et va à l'encontre de la totalité des publications scientifiques.
- **CHIP et courbe d'apprentissage** : La notion de courbe d'apprentissage de la CHIP est très peu évoquée alors que la littérature est importante sur les risques élevés de mortalité, de complication sévères, quand la CHIP est réalisée par des équipes non expertes. Il serait intéressant d'associer systématiquement la pratique de la CHIP avec le recueil prospectif de la morbi-mortalité post opératoire.

Q3 Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Réponse :

L'analyse porte essentiellement sur 4 situations cliniques :

- *Cancer de l'ovaire : la CHIP étant une combinaison de chirurgie et de Chimiothérapie intra péritonéale il faut respecter les critères ESGO de la réalisation de la chirurgie du cancer de l'ovaire à savoir une équipe d'au moins deux chirurgiens qui font chacun au moins 10 interventions de carcinose ovarienne par an, avec un objectif de résection complète sans résidu et une validation de l'indication de CHIP en RCP pré thérapeutique. Mise à part cette question du résidu les chapitres portant sur le cancer de l'ovaire sont précis et objectifs.*
- *Carcinose colorectale : l'essai Prodige 7 du Dr Quenet est négatif et publié dans le lancet Oncology. Dans le domaine de la carcinose colorectale le document n'est pas totalement objectif. Il existe assez clairement une ambiguïté entre les spécialistes Français qui écrivent que la CHIP peut être proposée par des équipes expertes pour des patients sélectionnés, alors que le seul essai randomisé publié, auquel la plupart de ces auteurs ont participé, est négatif. D'ailleurs la conclusion transitoire du rapport est sans appel et cohérente avec la littérature.*
- *Carcinose gastrique : l'essai GASTRICHIP concerne la prophylaxie des carcinomes gastriques et non le traitement des formes résécables (p 25). Il est précisé qu'à l'inclusion les patients n'ont pas de carcinome, et l'objectif est l'évaluation du retard d'apparition de cette carcinose. Le rationnel de l'utilisation de la CHIP en curatif d'une carcinose d'origine gastrique est mal précisé*
- *Maladies rares du péritoine : Le chapitre est très bien fait. Certes il n'y a aucun essai randomisé mais toute la littérature sur ce sujet est d'accord pour dire que le traitement par chirurgie complète plus CHIP donne de très bon résultats de survie pour des patients sélectionnés, par des équipes expérimentées.*

Q4 Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 11) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

Réponse :

- *Concernant l'efficacité de la CHIP, la Conclusion Provisoire est rédigée de manière ambiguë. En effet il est initialement écrit que la CHIP n'est validée que dans le traitement du cancer de l'ovaire en situation d'intervalle et des maladies rares du péritoine et non validée dans les autres indication, notamment en curatif du cancer de l'estomac. Puis, dans le chapitre suivant il est indiqué que la CHIP est validée notamment en curatif du cancer de l'estomac.... La conclusion en encadré est cohérente avec la première partie du chapitre.*
- *Concernant les conditions de réalisation la notion de réanimation est à nouveau affirmée sans qu'il y ait eu de justification. La quasi-totalité des Centres étiquetés comme « experts » n'ont pas de service de réanimation, sauf à valider la notion de convention inter établissement. Le séjour en réanimation a*

un coût important qui se retrouve imputé à la CHIP alors qu'il n'y a aucune justification apportée à ce séjour.

Q5 | **Quelle est selon votre organisme l'applicabilité en pratique des conditions de réalisation proposées à la fin de la conclusion provisoire du document transmis (pages 114 et 115)?**

Réponse :

Courbe d'apprentissage : Il serait important d'insister sur la notion de formation des chirurgiens et de courbe d'apprentissage avec une équipe transversale experte en Carcinose et CHIP qui permet de réduire la morbi-mortalité de la CHIP

La procédure CHIP est mélangée avec la Chirurgie. La CHIP est une partie de l'intervention. Quand on pratique une chirurgie d'exérèse sans CHIP on fait exactement la même chirurgie, avec la même préhabilitation du patient, la même réhabilitation améliorée après chirurgie. Contrairement à ce qui est écrit, la durée de la procédure CHIP n'est pas de 5 à 12h mais de 1 à 2h. Une installation de 15/20mn, une durée de CHIP de 30 mn à 90 mn et une désinstallation de la CHIP et drainage de 30mn. C'est important car cela permet d'actualiser le coût de la CHIP. Est-ce que la durée de l'acte de chirurgie complète, qui serait de toute façon réalisé avec ou sans CHIP, doit être intégré à la durée de la CHIP ? Il y a des interventions avec très peu de carcinose et quasi uniquement la CHIP.

La notion d'hospitalisation systématique en réanimation correspond en fait à une habitude de fonctionnement décrétée par un établissement mais ne correspond pas à une nécessité prouvée. Les établissements experts qui n'ont pas cette habitude de fonctionnement systématique pourraient donner leurs chiffres de transfert en réanimation. L'utilisation en post opératoire d'une unité de soins continu permet d'organiser le suivi des patients en toute sécurité.

Q6 | **Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement (indications et conditions de réalisation) ?**

Réponse :

En termes d'indication les sociétés savantes françaises pourraient revoir leurs indications hors étude notamment concernant les localisations non retenues : la carcinose d'origine colorectale, d'origine gastrique. Il faut aussi envisager un effet pervers de la désinscription de la carcinose colorectale dans les indications de CHIP :

l'arrêt de la centralisation de cette chirurgie dans les centres experts. En effet, si il n'y a pas de preuve d'efficacité de la CHIP, il y a des preuves d'efficacité de la chirurgie complète. Cette chirurgie complète est obtenue de façon d'autant plus fréquente, pour des carcinomes étendus, que le patient est adressé en Centre expert. Sans l'indication de CHIP, une équipe moins experte, qui ne pratique pas la CHIP, pourrait être tentée de conserver ces patients.

Le rapport pourrait avoir un effet très positif sur la centralisation des patients présentant des affections reconnues comme étant des indications de CHIP (cancer de l'ovaire en prise en charge intervalaire, tumeurs rares du péritoine) vers les Centres experts. Dans ce sens les travaux du groupe Renape sont remarquables. Aujourd'hui de nombreux centres font très peu de CHIP chaque année. Le rapport fait état de la nécessité d'expertise mais il n'existe aucune autorisation d'exercice spécifique à la carcinose. Il n'existe que l'autorisation des établissements à pratiquer de la chirurgie des cancers sans autre précision et avec des seuils limités. Pourtant la notion d'autorisations d'exercice existe en France dans d'autres domaines comme la Fécondation In Vitro ce qui a contribué à en améliorer très significativement les résultats.

En termes de remboursement il faudrait faire la part du coût de la CHIP et du coût de la chirurgie lourde. Les dernières publications montrent la morbi mortalité de la chirurgie lourde n'est quasiment plus affectée par la réalisation de la CHIP. Les reprises chirurgicales, les complications, sont surtout le fait de la chirurgie lourde associée. Dans le cancer de l'ovaire, l'essai OVHIPEC de W Van Driel montre une toxicité identique dans le bras avec ou sans CHIP. Dans la carcinose colorectale de la même façon la morbidité est associée à la lourdeur de l'acte chirurgical et peu à la CHIP (Baratti D, EJSO 2020)

Les produits utilisés dans le bain de la CHIP sont des chimiothérapies anciennes et assez peu coûteuses. La machine CHIP est gérée au bloc opératoire par le personnel infirmier du bloc sans la nécessité d'un personnel dédié. Il y a juste la nécessité d'une formation à la manipulation de la machine. Les machines CHIP modernes sont faciles à utiliser, simples et fiables.

Au final peut on toujours parler de surcoût important de la CHIP ? Le coût de la CHIP devrait être actualisé.

Ce rapport permet d'insister sur la nécessité d'envisager de mieux rembourser la chirurgie lourde de la carcinose péritonéale. En effet la classification CCAM, la T2A, ne prennent pas en compte la chirurgie du péritoine. Il faudrait envisager de créer un remboursement spécifique de la chirurgie de la carcinose péritonéale. Le remboursement de l'acte CHIP serait un complément logique en cas d'utilisation de la CHIP dans une indication reconnue en routine.

Ce rapport permet d'insister sur la nécessité d'inclure les patients dans les essais.

Un des bénéfices indirects de ce rapport HAS serait la définition d'un appel d'offre national spécifique CHIP pour favoriser les essais de recherche clinique sur la CHIP en France.

Q7 | **Quelle est selon votre organisme l'acceptabilité par les principaux acteurs de la CHIP (équipe de soins, équipe post-hospitalisation, patients...) des conditions de réalisation proposées dans le rapport ?**

Réponse :

- Concernant le fonctionnement de la machine : il est clairement dit qu'il n'y a pas besoin de personnel dédié mais une formation des IBODES
- Concernant le déroulement de la CHIP ce rapport permet d'avancer vers la standardisation de la CHIP. C'est aussi un des bénéfices des études de recherche clinique
- Concernant les soins post opératoire : il faudrait préciser qu'un suivi post opératoire dans d'excellentes conditions de sécurité peut être réalisé en USC, le transfert en réanimation, qui est très rare, pourrait être réservé à des situations particulière parfaitement maîtrisées par les équipes d'anesthésie et non systématique.

Q8 | **Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

Réponse :

L'organisation actuelle du rapport porte à confusion :

- 1.2 : Un chapitre introductif qui apporte une première version des réponses aux questions posées : méthode de CHIP, les indications dans les différentes situations cliniques
- 1.3 : à nouveau les différentes indications
- 1.4 : les indication de CHIP au niveau national qui s'avèreront discordantes avec la littérature scientifique et avec les conclusions du rapport
- 1.5 : les essais
- 2 méthodes d'évaluation
- 3. Les résultats des évaluation par localisation
- 4. Un nouveau chapitre de résultats de l'évaluation
- 5. Conclusion provisoire qui redit les choses

Une rédaction plus classique, retirant les redondances, serait plus claire

- Introduction : Ce qu'est la CHIP, les pathologies concernées, la stratégie standard de prise en charge en routine
- Méthode d'évaluation

- Résultats détaillés par localisation : pour chaque localisation, les preuves d'efficacité sur la survie, la morbi-mortalité, l'impact sur la qualité de vie, les essais en cours
- Conclusion provisoire
- Annexes : les équipes CHIP France, l'activité CHIP France.....//....

Q9 **Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

Réponse :

La question principale posée par le Rapport est claire : quelles sont les preuves d'efficacité de la CHIP, et l'acceptabilité en termes de morbi-mortalité, pour en envisager le remboursement.

Nous avons deux commentaires à formuler sur cette version intermédiaire:

- Les critères définissant le niveau de preuve scientifique retenus. Le choix d'une échelle validée et publiée pourrait être complémentaire de la classification choisie du risque de biais (en Annexe 8). Le niveau de preuve pourrait être associé dans le texte à chaque indication de CHIP.
- Le calcul du coût de la CHIP : En effet la CHIP est une procédure qui combine une chirurgie lourde complète de la maladie intrapéritonéale et l'acte de CHIP en lui-même. Un certain nombre de patients sont traités par chirurgie seule sans CHIP, dans les indications évaluées par le Rapport. Il s'avère que ni la chirurgie lourde de la carcinose péritonéale ni la CHIP ne sont remboursés de façon cohérente par rapport au coût réel des actes. La chirurgie de la carcinose comprend des péritonectomies longues qui ne sont pas remboursées, des résections d'organes rendus complexes par la carcinose. Par exemple une annexectomie bilatérale dans la carcinose est un geste long, risqué, qui est remboursé de la même façon qu'une annexectomie simple prophylactique qui prend quelques minutes entre des mins entraînées. La CHIP, qui comprend l'instillation des tubulures, le chauffage, la stabilisation de la température, la durée du traitement, la vidange de la cavité péritonéale n'est pas remboursée. Il serait dommage de créer un unique remboursement pour une intervention longue de carcinose plus CHIP. Il serait plus cohérent de mieux rembourser la chirurgie lourde et de créer un remboursement de la CHIP. Ainsi ces nouveaux remboursements tiendraient compte des trois situations possibles : patients traités par chirurgie lourde de la carcinose péritonéale sans CHIP, patients avec très peu de maladie ne nécessitant quasiment que la CHIP et les patients traités par chirurgie lourde de la carcinose péritonéale avec CHIP,

Réponses du Collège National Professionnel Infirmiers de Bloc Opératoire Diplômés d'État (CNP IBODE)

Q1 Votre organisme estime-t-il que le document transmis (version intermédiaire du rapport d'évaluation) reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature et avis d'experts) concernant l'intérêt clinique de la CHIP et ses conditions de réalisation ?

Réponse : Le panel des experts rassemblés nous semblent suffisamment représentatif et compétent pour suivre son avis.

Q2 Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants concernant l'intérêt clinique de la CHIP et ses conditions de réalisation ?

Réponse : Oui

Q3 Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Réponse : Oui

Q4 Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 109) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

Réponse : Oui

Q5 Quelle est selon votre organisme l'applicabilité en pratique des conditions de réalisation proposées à la fin de la conclusion provisoire du document transmis (pages 114 et 115) ?

Réponse : ces conditions sont nécessaires à la sécurité et la qualité de la prise en soins des patients traités par CHIP.

Page 105, 113/114 et 172 : Nombre de personnels formés : 2 IBODE et 1 IADE nous semble faire reposer le dispositif sur un nombre insuffisant de personnels compte tenu des absences possibles pour congés, maladie, ... ; Du point de vue de la sécurité et de la qualité des soins, il nous semble judicieux, s'agissant des IBODE, de doubler cet effectif en passant à 4 IBODE. Sans nous prononcer pour les IADE, nous souhaitons faire remarquer que si le dispositif ne repose que sur une seule personne, celui-ci en est largement fragilisé, il serait sans doute utile ici de doubler, voire tripler l'effectif.

Q6 Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement (indications et conditions de réalisation) ?

Réponse : Amélioration des procédures, de la formation des personnels, reconnaissance de l'expertise

Q7 **Quelle est selon votre organisme l'acceptabilité par les principaux acteurs de la CHIP (équipe de soins, équipe post-hospitalisation, patients...) des conditions de réalisation proposées dans le rapport ?**

Réponse : Bonne acceptabilité, document très complet et argumenté

Q8 **Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

Réponse : Détailler l'installation du patient car pour une intervention aussi longue (7 à 8 heures), il nous semble extrêmement important de conseiller et d'insister sur le mode d'installation du patient, sur les points de vigilance à surveiller en peropératoire, sur les sites anatomiques pour lesquels il est nécessaire de prévoir de renforcer les outils de prévention des risques liés au décubitus, pulmonaires, hémodynamiques, oculaires, nerveuses, cutanée-muqueuses, ..., permettant de garantir au patient qu'il ne subira aucun préjudice lié à l'installation.

Q9 **Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

Réponse : remplacer « CIF » par « CNP IBODE » page 2 du questionnaire, pages 44, 47 du rapport

ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Réponses de l'Association contre les maladies rares du péritoine (AMARAPE)

Q1a Selon votre association, quel est le degré d'information actuellement fourni aux patient(e)s concernant la CHIP ?

Réponse : La CHIP étant un acte médical complexe, les informations données aux patients et à leurs proches sont difficiles à recevoir lors d'une seule consultation au moment de la proposition thérapeutique. Les personnes concernées ont besoin d'être orientées vers des informations complémentaires, de poser les questions qui apparaissent souvent après la consultation et ainsi de compléter leur information première. Pour ce faire, plusieurs modalités sont souhaitables en raison de leur complémentarité : l'accès en ligne à des présentations de la CHIP destinées aux patients et à leurs proches, un document papier remis en consultation, un entretien avec un(e) infirmier(e) de coordination et/ou le médecin traitant.

Q1b Si une telle information existe, vous semble-t-elle claire et adaptée ?

Réponse : AMARAPE diffuse des informations sur la CHIP sur son site internet qui sont appréciées des patients, des proches et des soignants. Parmi elles, l'émission de France 5 diffusée par alldocteurs est complète en précisant ce qu'est le péritoine organe peu connu et les différents traitements possibles. [Cancer du péritoine : quels traitements existe-t-il ? \(alldocteurs.fr\)](http://alldocteurs.fr).

L'information à l'adresse des patients et de leurs proches doit être suffisamment claire tout en évitant des détails trop techniques qui peuvent être anxiogènes. Lorsque des images (photos et vidéos) sont diffusées, le public sensible doit être averti car celles-ci peuvent être difficiles à visionner par les personnes directement concernées par ces actes chirurgicaux. Des schémas ou des dessins sont souvent à privilégier. Le support papier est aussi un appui pour communiquer avec ses proches.

Le « livret de préparation du patient (IGR 2016) » cité dans le rapport est un exemple concret de cette information centrée sur le patient rassemblant à la fois des informations claires sur le déroulement de l'intervention et donnant des conseils pour se préparer avant la CHIP, anticiper le retour à domicile et les suites.

Q2 Votre association a-t-elle connaissance du niveau actuel de satisfaction des patient(e)s en matière de connaissance et d'informations disponibles sur les modalités de réalisation d'une CHIP, la préparation préopératoire et le suivi post-opératoire ?

Réponse : AMARAPE n'a pas questionné explicitement ses adhérents sur cette question. Toutefois, les patients qui témoignent soulignent l'intérêt d'une préparation préopératoire et d'un suivi post-opératoire. Le suivi à plus de 5 ans dans un centre expert est indispensable pour ces tumeurs rares dont la durée de la rémission est longue. Les patients ont besoin de ce suivi spécialisé en relation avec leur médecin traitant.

Q3 Quelles seraient, selon votre association, les attentes des patient(e)s concernant la CHIP ? (prise en charge, qualité de vie, autres éléments ? ... merci de préciser)

Réponse : Les témoignages accessibles en ligne sur notre site mettent en évidence une diversité des parcours dont certains évoquent une errance diagnostique liée à la rareté des maladies. Ils expriment tous la nécessité d'une prise en charge par des équipes multidisciplinaires dans des centres experts. Pour des maladies rares, il est essentiel pour les patients d'être pris en charge par des soignants qui connaissent la maladie et savent la traiter afin d'établir une relation de confiance avant la chirurgie de cytoréduction et la CHIP.

Q4 **Que pense votre association de l'organisation de la CHIP proposée dans la conclusion provisoire du rapport (pages 114 et 115), notamment en se plaçant du point de vue du patient ?**

Réponse : Du point de vue du patient, les conditions de mise en œuvre de la CHIP impliquent une expertise et une expérience multidisciplinaires réunies exclusivement dans des centres experts.

Q5 **Sur la base de l'expérience et des retours de vos adhérents, avez-vous des propositions à faire pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients opérés d'une CHIP ?**

Réponse : Le suivi des patients (avant, pendant et après CHIP) est amélioré par la présence d'un(e) infirmier(ière) coordinateur (trice). Ce professionnel formé peut accompagner les patients et leurs proches (consultations, hospitalisations) en apportant des informations adaptées et en répondant aux questions. Cette coordination facilite également le retour à domicile et le suivi des suites de la CHIP en relation avec les soignants de ville (médecin traitant, infirmier(ère) à domicile, kinésithérapeutes...). Un soutien psychologique doit être proposé aux différentes étapes de la prise en charge aux patients et éventuellement aux proches. Selon leurs situations, certains patients ont également besoin d'une aide familiale et/ou sociale leur permettant de faire face à la situation qu'ils traversent et à ses conséquences dans le cadre familial, social et professionnel.

Q6 **Existe-t-il des réflexions/travaux en cours sur la CHIP dans votre association ?**

Réponse : Non pas à ce jour.

Q7 **Plus largement, votre association a-t-elle une position ou une réflexion en cours sur la CHIP ?**

Réponse : Pour le pseudomyxome péritonéal et le mésothéliome péritonéal, la CHIP associée à une chirurgie de cytoréduction est le traitement de référence à visée curative, ce qui pour les patients permet d'espérer une rémission voire une guérison. AMARAPE est donc très attachée à un accès garanti à ce traitement pour tous les patients qui pourraient en bénéficier. La prise en charge dans un centre expert avec une équipe expérimentée est également attendue dans la mesure où elle a une incidence sur la qualité des soins et les chances de survie et de guérison.

CONCERNANT LA VERSION INTERMEDIAIRE DU RAPPORT D'EVALUATION

Q8 **Votre association a-t-elle des remarques sur la clarté et la lisibilité de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

Réponse : Non

Q9 Peu de données sur la qualité de vie des patients ont été identifiées dans la littérature analysée dans le rapport provisoire.

Existe-t-il des études publiées récemment ou des travaux évaluant le ressenti / la qualité de vie des patients opérés d'une CHIP qui ne seraient pas cités dans cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : Nous n'avons pas connaissance d'étude sur ce sujet.

Q10 Votre association a-t-elle des remarques sur la conclusion de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : AMARAPE insiste sur deux points :

- la nécessité d'une coordination entre l'équipe multidisciplinaire et multi professionnelle du centre expert et les professionnels de ville (médecin traitant et autres soignants) en charge du suivi à domicile. L'infirmier(e) de coordination est un interlocuteur privilégié du patient et des proches en relation avec l'ensemble des professionnels impliqués. Formé, il peut répondre aux questions des patients et des professionnels, assurer le suivi des différentes étapes de la prise en charge et faciliter le retour à domicile.
- la spécificité de ces cancers rares nécessite une prise en charge adaptée et un suivi à long terme (plus de 5 ans) dans un centre spécialisé.

Q11 Existe-t-il selon votre association des points non abordés concernant l'intérêt clinique de la CHIP dans cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : Non

Q12 Existe-t-il selon votre association des points non abordés concernant les conditions de réalisation de la CHIP dans cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : Non

Q13 Votre association aurait-elle d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : Non

INSTITUTIONS PUBLIQUES DE SANTÉ

Réponses de la CNAM

Madame, Monsieur,

Vous avez sollicité l'avis du Département des Actes médicaux de la Caisse nationale de l'Assurance Maladie concernant le projet de rapport évaluant la CHIP associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable.

Vous trouvez ci-après les commentaires sur ce document :

Le rapport porte davantage sur la CHIP proprement dite que sur les actes de cytoréduction associés. Dans la mesure où des données sont disponibles, la CNAM souhaiterait pouvoir disposer d'indications plus précises dans ce domaine, notamment quant à la place de la cytoréduction par rapport à la chirurgie carcinologique classique.

Par ailleurs, les intervenants mobilisés pour la réalisation de la CHIP elle-même (qualification et nombre) pourraient utilement être précisés.

Le problème de l'AMM de la chimiothérapie est évoqué mais non résolu.

Enfin la population cible correspondant aux indications retenues par la HAS pourrait également être précisée.

Nous vous remercions par avance des précisions que vous pourrez apporter et qui faciliteront le travail d'aval de l'Assurance maladie, relatif à l'évolution de la Liste des actes et prestations.

Cordialement,

Jocelyn COURTOIS

Réponses de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS)

Madame la Présidente,

Vous m'avez consultée sur le projet de rapport de la Haute autorité de santé (HAS) portant l'évaluation de la chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable, et je vous en remercie.

Vous trouverez ci-après les remarques de la DGOS qu'appellent les éléments dudit projet de rapport relatifs :

- D'une part à la question n°1 visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'acte de CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable afin de définir quelles indications sont validées / non validées ;
- D'autre part à la question n°2 visant à définir les conditions de réalisation de l'acte de CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable, et de l'hospitalisation qui suit, ainsi que la préparation préopératoire nécessaire et les modalités de suivi post-hospitalisation.

Concernant la question n°1, nous prenons note du changement de périmètre des indications (hors cadre de recherche) par rapport à la dernière évaluation de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) en 2004, qui nécessitera une communication *ad hoc* à l'attention des professionnels de santé et des établissements, y compris concernant la codification des actes dans le PMSI.

Concernant la question n°2, l'encadrement de la réalisation des CHIP est essentiel. Aux conditions décrites dans le projet de rapport de la HAS, il semble impératif d'ajouter **le passage en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)** du dossier du patient pour discuter de la décision de ce choix de thérapeutique, pratique de la CHIP et d'un acte de cytoréduction.

Il est également important de replacer ces conditions dans l'encadrement des actes hybrides au sein du régime du droit des autorisations en cancérologie. **L'établissement autorisé aux traitements médicamenteux systémiques du cancer** réalisant l'administration de médicaments anticancéreux par chirurgie dans le cas d'une chimiothérapie intrapéritonéale, doit, pour pratiquer la CHIP, disposer **également d'une autorisation de chirurgie du cancer de la localisation concernée**. La CHIP est un acte complémentaire à une chirurgie et non un acte principal. Par conséquent, il n'existe pas de seuils d'activité de pratique de la CHIP à respecter et nous n'envisageons pas d'en créer un.

Par ailleurs, il est fait référence à une « machine de CHIP » à plusieurs reprises dans le projet de rapport, il semble important d'ajouter une description de ce dispositif au sein du rapport (spécificités, statut, cahier des charges à respecter le cas échéant).

Le document évoque, en outre, la nécessité de recours à une équipe experte dont il nous semble qu'il conviendrait de définir plus précisément les critères / la composition, ainsi que les types de formations attendues en vue de la réalisation d'une CHIP.

Enfin, en complément de cette expertise, une réflexion sur la valorisation de cet acte devra être portée pour ce type d'intervention, après son évaluation, afin de déterminer son maintien ou non dans le dispositif de recours exceptionnel.

Mes équipes restent à votre disposition pour échanger sur ces différentes remarques.

Katia Julienne
Directrice Générale de l'Offre de soins



Avis ATIH sur la description et la classification des séjours de Chimiohyperthermie anticancéreuse intrapéritonéale [CHIP] avec ou sans chirurgie de cytoréduction

Service Classifications, information médicale et modèles de financement
(ATIH)

15 mars 2021

Des extraits du document HAS (*Rapport d'évaluation Chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable- Document de travail – 23 février 2021*) sont surlignés en gris ci-dessous, ils sont suivis des commentaires de l'ATIH :

[...un acte est inscrit sur la CCAM, l'acte « HPLB003 : Administration intrapéritonéale d'agent pharmacologique anticancéreux avec hyperthermie [Chimiohyperthermie anticancéreuse intrapéritonéale], sous anesthésie générale », mais sans tarif, ce qui signifie que les chirurgiens libéraux qui la réaliseraient ne percevraient pas d'honoraires, et d'autre part, il n'y a pas dans la Tarification à l'activité (T2A) de GHS ou GHM spécifique permettant la prise en charge des patients opérés par une cytoréduction +/- une CHIP. A noter que le libellé et la description de l'acte ne décrivent pas à ce jour les indications pour lesquelles il peut être utilisé...]

Pour le PMSI, l'acte *HPLB003 Administration intrapéritonéale d'agent pharmacologique anticancéreux avec hyperthermie [Chimiohyperthermie anticancéreuse intrapéritonéale], sous anesthésie générale*, ne rentre pas dans l'algorithme de groupage des GHM des séjours auxquels il appartient. Ces séjours sont groupés grâce au diagnostic principal (pathologie cancéreuse digestive le plus souvent) et aux autres actes chirurgicaux classants réalisés au cours du séjour. Cet acte n'est actuellement réalisé que dans des établissements de recours exceptionnel.

En 2019, cet acte a été réalisé majoritairement dans des séjours avec des racines de GHM d'*Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon*, de la CMD 06 *Affections du tube digestif*, mais aussi parfois dans des racines de la CMD 13 *Affections de l'appareil génital féminin*.

A titre de comparaison, il existe actuellement deux autres actes CCAM d'administration intrapéritonéale d'agent pharmacologique anticancéreux, hors CHIP, qui sont décrits pour des séances répétées dans le temps et sans recours à l'anesthésie générale (geste non opératoire) :

- ✓ HPLB002 Séance d'injection intrapéritonéale d'agent pharmacologique anticancéreux, par voie transcutanée

Avec ou sans : pose d'un cathéter intrapéritonéal

- ✓ HPLB007 Séance d'administration intrapéritonéale d'agent pharmacologique anticancéreux, par un dispositif implanté

Par ailleurs, cet acte HPLB003 a probablement été décrit pour la CHIP réalisée par **voie transcutanée** (rapport ANAES 2003). En effet, en CCAM la lettre B en fin de code désigne la voie transpariétale. La CHIP n'est-elle réalisée actuellement que par **abord ouvert** ?

Enfin, pour la classification médicoéconomique des séjours, il n'est habituellement pas envisageable de créer un GHM spécifique avec des actes ayant de très faibles volumes de réalisation.

[...Par ailleurs, les actes de cytoréduction existants sont mal décrits et incomplets ce qui ne permet pas à ce jour de les suivre exhaustivement. Les GHM/GHS utilisés à défaut de GHM/GHS spécifiques correspondent à ceux conçus pour des interventions chirurgicales en cancérologie qui sont sous-dimensionnés pour l'activité de CHIP...]

Comme le précise le rapport, la chirurgie cytoréductive (CCR) complète est une chirurgie souvent lourde, qui permet de réséquer les lésions primaires ou les métastases dans la carcinose péritonéale et de tout organe atteint par contiguïté.

Actuellement dans la CCAM, hormis les actes de résection du repli péritonéal ou d'omentectomie, l'acte de cytoréduction de tout le péritoine (complète ou incomplète) ou résection extensive du péritoine ou péritonectomie, n'est pas décrit dans le paragraphe 07.06.08 Destruction et exérèse de lésion du péritoine.

Il est en revanche possible de coder avec la CCAM, séparément, la résection simultanée des organes intra-abdominaux contigus et de l'omentum, lorsqu'elles sont réalisées.

Il n'y a pas non plus d'autres racines de GHM spécifiques pour les interventions chirurgicales touchant le péritoine seul, hormis la racine chirurgicale de libération d'adhérences péritonéales qui concerne deux actes CCAM.

NOTE EXTERNE

DATE	15/03/2021
OBJET	Sollicitation de la HAS pour avis de l'Institut sur son rapport d'évaluation de la chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable.

Vous trouverez dans ce document les commentaires sur le rapport cité en objet.

- **Page 17/tableau 1** : « Classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) : stades d'extension tumorale (source : INCa) :

→ l'année de la version de la classification FIGO reproduite n'est pas précisée. Nous vous proposons de remplacer cette classification par la « Classification FIGO 2014 et correspondance avec la classification TNM/AJCC du cancer de l'ovaire, de la trompe ou péritonéal primitif, 2017 (8^{ème} édition) ». Il s'agit de la version utilisée dans l'Outil pour la pratique des médecins généralistes sur les cancers de l'ovaire publié en juillet 2019 (voir proposition suivante).
- **Page 17/Paragraphe 1.3.1.3** : « Types histologiques du cancer de l'ovaire susceptibles de bénéficier d'une CHIP avec ou sans cytoréduction »

→ La première phrase référence le guide ALD « Cancer de l'ovaire » publié en 2012. Nous vous proposons de remplacer cette référence par la mise à jour de ce guide ALD, qui est l'outil pour la pratique « Cancers de l'ovaire. Du Diagnostic au suivi », publiée en juillet 2019 (<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Outils-pour-la-pratique-des-medecins-generalistes>).
L'information donnée, dans cette phrase, est toujours valable.
- **Page 18/ encadré Remarque**
→ Nous vous proposons également de remplacer la mention au guide ALD sur les cancers de l'ovaire par celle à l'outil pour la pratique cité ci-dessus, qui est sa mise à jour et qui est basé sur le thésaurus/label 2019.
De plus, il est à noter que dans cet outil pour la pratique et le thésaurus/label 2019, la formulation est respectivement : « Ce document concerne les cancers épithéliaux de l'ovaire, ainsi que les cancers des trompes et du péritoine primitifs dont la prise en soins est la même que celle des cancers épithéliaux de l'ovaire » et, pour les titres des arbres de décisions issus du thésaurus/label 2019 : « Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs... ».
- **Page 19/ Pour une carcinose péritonéale issue d'un cancer ovarien de stade FIGO III, les traitements recommandés par le thésaurus national de 2019 sont les suivants (voir algorithme**

décisionnel en annexe 6) :

➤ Pour la catégorie de Makar 1,2,3 et 4 avec bon état général et Fagotti<8 :

- La description des traitements possibles pourrait être complétée avec l'information suivante (reprise in extenso des conduites à tenir du label/thésaurus ovaire 2019, page 230), qui figure dans l'algorithme repris par la HAS dans son rapport, pour les stades FIGO III : « Une chimiothérapie adjuvante intrapéritonéale (IP), réalisée par une équipe entraînée, peut être proposée après chirurgie première avec résidu tumoral <10 mm pour une carcinose ovarienne, tubaire ou péritonéale primitive ».
- La HAS indique : « le traitement recommandé est une chirurgie première complète (absence de résidu tumoral visible)... ». Dans le label/thésaurus ovaire 2019, pour les stades FIGO III et IV (page 215), la formulation utilisée est « une chirurgie complète (i.e sans résidu tumoral péritonéal macroscopiquement visible)... ».

Nous proposons que « (absence de résidu tumoral visible) » soit remplacé par « (i.e sans résidu tumoral péritonéal macroscopiquement visible) ».

➤ Pour la catégorie de Makar 4 avec vulnérabilités et 5 et/ou Fagotti≥ 8 :

- Pour être au plus près de la formulation du label/thésaurus ovaire 2019 (algorithme 2), nous proposons de remplacer « Si cette chirurgie intervalaire est incomplète (présence de résidu tumoral)... » PAR « Si résidu tumoral, après cette chirurgie intervalaire..... »

- Page 20/ Pour la catégorie de Makar 4 avec vulnérabilités et 5 et/ou Fagotti≥ 8 :

- En situation de chirurgie intervalaire complète, nous proposons de remplacer le terme « et » par le terme « suivie » au niveau suivant : « Une CHIP et une chimiothérapie intraveineuse... ».
- Dans l'encadré qui reprend in extenso, les conduites à tenir de label/thésaurus ovaire 2019, nous proposons de rajouter « tubaires ou péritonéales primitives » à « pour le traitements des carcinoses ovariennes », pour être au plus près de la formulation dans le thésaurus/label 2019 (page 234).

- Page 31/ 1.5.1 Programmes de recherche financés par la collectivité en France

A noter, deux projets cités ont été publiés :

- PHRC national de phase 3 randomisé : PHRC ACCORD 15 PRODIGE 7 CHIP (2006-2013) : *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):256-266. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30599-4. Epub 2021 Jan 18.
- PHRC national de phase 3 randomisé : PHRC PROPHYLOCHIP (2009-2019) : *Lancet Oncol.* 2020 Sep;21(9):1147-1154. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30322-3. Epub 2020 Jul 24.

- Page 41/ 2.2.2.3 Références fournies par le réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine (RENAPE)

→ Nous vous proposons de préciser que ce réseau cancer rare est labélisé par l'Institut national du cancer.

- Page 96 / 3.6. Conditions optimales de réalisation de la CHIP

→ Nous vous proposons de préciser en chapeau :

La réalisation de la CHIP pour une pathologie cancéreuse nécessite que l'établissement soit autorisé par l'ARS :

- à la chirurgie carcinologique digestive ou gynécologique selon le cancer traité ;
- ainsi qu'au traitement par chimiothérapie ou qu'il soit un « établissement associé » à un établissement autorisé à la chimiothérapie et respecte les recommandations ad'hoc de l'INCa « Recommandations relatives aux relations entre les établissements autorisés pour la pratique de la chimiothérapie et les établissements dits « associés », INCa, mars 2009 »

→ Paragraphe : « Pour rappel, les points à décrire relatifs aux conditions de réalisation de l'intervention CHIP pour cette évaluation (voir tableau PICOTS) sont » :

Nous vous proposons de préciser avant « préparation du patient » : validation de l'indication en RCP

- **Page 114 / conditions de réalisation suivantes**

→ Nous vous proposons d'ajouter après « conditions de réalisation suivantes » :

- Un établissement autorisé à la chirurgie carcinologique digestive ou gynécologique selon le cancer traité ainsi qu'à la chimiothérapie ou être un « établissement associé » à un établissement autorisé à la chimiothérapie respectant les recommandations ad'hoc de l'INCa « Recommandations relatives aux relations entre les établissements autorisés pour la pratique de la chimiothérapie et les établissements dits « associés », INCa, mars 2009 »

Réponses de l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS)

Bonjour

À la suite de votre mail, nous vous proposons les éléments de réponse suivants :

Le document provisoire devrait être modifié de la façon suivante - page 97, paragraphe 3.6.3 relativement à l'INRS : Sur la base du résultat de ses études, l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) formule des recommandations en matière de prévention pour les centres hospitaliers qui mettent en œuvre de la chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP). Différentes mesures de prévention doivent être mises en place afin de limiter notamment le risque d'exposition aux médicaments à base de platines utilisés durant la CHIP d'ordre collectif et individuel (nombre d'intervenants limité, traitement de l'air, gestion des déchets, port d'équipement de protection, information et formation de l'équipe opératoire).

Vous trouverez ci-joint, deux posters l'un concernant les travaux de métrologie et biométrologie à la fois pour les CHIP et PIPPAC, et l'autre sur la technique PIPAC.

Ces posters présentent les recommandations et mesures de prévention préconisées.

Restant à votre disposition pour tout élément complémentaire,

Recevez nos meilleures salutations

Stéphane PIMBERT

Directeur Général

Réponses du le Réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine (RENAPE)

Lyon, le 15 mars 2021

Objet : Consultation du Réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine (RENAPE) sur la chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable - Réponse

Monsieur,

Veuillez trouver ci-dessous quelques commentaires sur la version intermédiaire du rapport d'évaluation sur l'applicabilité, l'acceptabilité et les conséquences des conditions de réalisation de la CHIP proposée et envoyée par votre institution.

Mon 1^{er} commentaire concernera les conditions de réalisation de la CHIP. Nous souscrivons tout à fait aux conditions de réalisation telles qu'elles sont rédigées dans le rapport intermédiaire. La CHIP nécessite en effet pour être délivrée une structure spécialisée, multidisciplinaire et multiprofessionnelle, des protocoles de coordination et de sécurité validés, une préparation et un management péri-opératoire spécialisés parfaitement définis dans le rapport. Elle ne peut et ne doit donc être délivrée et remboursée que dans un nombre restreint de centres experts répondants à ces pré-requis structurels, organisationnels et d'expertise. Notre institution n'a rien à rajouter aux recommandations établies par l'HAS.

Concernant les indications de la CHIP dans la prise en charge des tumeurs rares du péritoine, comme le pseudomyxome péritonéal et le mésothéliome péritonéal. Elles sont, comme le précise le rapport, validées au niveau national et international. Nous joignons à ce courrier le chapitre du TNCD dédié aux pseudomyxomes péritonéaux qui manque à ce rapport (validation 2021) et qui conclut : *« La chirurgie de cytoréduction complète suivie de chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) est le traitement de référence. (niveau de recommandation Grade B). La CHIP est effectuée avec mitomycine C, sur une durée de 90 minutes et à une température de 41°C (niveau de recommandation Grade C) soit à ventre ouvert, soit à ventre fermé selon l'expérience du centre (accord d'experts). »*

Nous rajoutons qu'une récente étude internationale rétrospective avec score de propension ayant inclus 1 924 patients (plus large expérience rapportée), publiée en 2021 dans JAMA Surg.(1) rapporte le bénéfice de la CHIP après chirurgie de cytoréduction, complète ou incomplète, et pour toutes les variantes histologiques. Par contre, parmi les protocoles de CHIP évalués, l'association mitomycine-cisplatine et l'utilisation de l'oxaliplatine seul étaient les protocoles associés aux meilleurs résultats de survie. La conclusion du rapport pourrait donc être modifiée par la phrase suivante « pour le pseudomyxome avec des protocoles de CHIP à base de mitomycine ou d'oxaliplatine seule ».

En pratique nous souscrivons à ces recommandations, mais soulignons que ces procédures doivent être réalisées au sein des centres experts du réseau RENAPE après validation au sein des RCP régionales organisées, et fonctionnelles, sur l'ensemble du territoire. En effet cette recommandation supplémentaire permettrait d'optimiser la prise en charge en améliorant le pronostic et en limitant les complications post-opératoires, ce qui a bien été démontré dans un travail international collaboratif rapportant une amélioration du pronostic et des complications post-opératoires contrôlées après 100 procédures pour le pseudomyxomes.(2) Elle faciliterait également l'accès aux essais thérapeutiques coordonnés par le réseau RENAPE.

Concernant les autres indications de la CHIP discutée dans le pré-rapport, notre réseau souhaiterait attirer votre attention sur plusieurs éléments dans la mesure où les centres experts du réseau RENAPE réalisent majoritairement la CHIP pour ces carcinomes secondaires.

Pour le traitement des carcinomes colorectales, les 3 essais randomisés qui ont évalué la CHIP (1 en situation curative, PRODIGE7, et 2 en situation prophylactique, PROPHYLOCHIP et COLOPEC) sont négatifs pour le bénéfice de la CHIP. Ces 3 essais n'ont évalué qu'un seul type de protocole : la CHIP à haute dose d'oxaliplatine (460 mg/m²) pour une courte durée (30 minutes) et associée à une perfusion intraveineuse de 5-FU. De nombreux travaux expérimentaux et cliniques suggèrent que ce protocole n'est pas le plus adapté (dose toxique avec une augmentation significative des hémorragies post-opératoires, durée nettement insuffisante d'hyperthermie, résistance à l'oxaliplatine de patients préalablement traités en IV avec cette molécule). Ces 3 essais valident donc que ce protocole de CHIP ne doit plus être utilisé dans ces indications, mais ne suffisent pas à remettre totalement en question le bénéfice potentiel de cette stratégie thérapeutique. C'est le sens des recommandations des sociétés savantes nationales et internationales actualisées à la lumière des résultats de ces essais (TNCD, Nice guidelines 2021 et Chicago consensus également jointes à ce courrier). Elles recommandent la discussion d'une CHIP associée à la cytoréduction complète au sein de centres experts. La CHIP doit donc restée une option validée dans les carcinomes colorectales, à condition qu'elle soit réalisée dans un centre qui souscrit aux prérequis définis par les recommandations HAS. Un autre aspect doit être également souligné. Le bras contrôle du protocole PRODIGE 7 a mis en évidence une survie globale inattendue, grâce à la chirurgie de cytoréduction réalisée en centre experts RENAPE. Pour maintenir ce niveau il est indispensable que ces patients continuent d'être adressés en centres experts.

Par contre, la CHIP prophylactique ou préventive doit démontrer son intérêt au sein de futures études cliniques randomisées. Comme nous aimerions le faire également pour d'autres protocoles de CHIP en situation curative. Malgré l'aboutissement de 2 essais cliniques multicentriques grâce à l'efficacité du réseau RENAPE (PRODIGE7 et PROPHYLOCHIP), dans un domaine complexe, de par l'hétérogénéité et l'agressivité de ces maladies métastatiques, nous constatons de grandes difficultés à accéder aux financements publics pour de nouveaux essais. Ces essais permettraient pourtant de préciser objectivement la place de ce traitement, en maintenant l'orientation de ces patients vers des centres experts qui restent tendus vers l'amélioration globale de la prise en charge de ces maladies de mauvais pronostic. Restreindre donc l'évaluation de la CHIP pour la carcinome colorectale à ces essais nous apparaît donc discutable.

Pour le traitement des carcinomes gastriques, la situation est légèrement différente puisque les données de la littérature sont plus étoffées et plus consistantes. La CHIP, en complément d'une chirurgie de cytoréduction complète, doit pouvoir être proposée comme une option chez des patients strictement sélectionnés. Son bénéfice en termes de survie globale ressort clairement de la littérature et c'est la seule technique à même d'offrir une chance de guérison. Une récente étude FREGATE - BIG-RENAPE (2 principaux groupes coopérateurs oeso-gastriques et carcinome digestif), avec score de propension, présentée à l'ASCO en 2018 et publiée dans le J Clin Oncol en 2019,(3) rapporte un bénéfice significatif en survie globale de l'adjonction d'une CHIP

à la cytoréduction.(3 Plusieurs méta-analyses, certes compilant les résultats d'essais principalement asiatiques vont dans le sens d'un bénéfice de la CHIP.(4, 5) Il nous semble préjudiciable pour les patients soigneusement sélectionnés de ne pouvoir proposer cette alternative thérapeutique en centres experts.

Pour le traitement des carcinomes ovariens, le rapport valide l'utilisation de la CHIP en situation intermédiaire en 1^{ère} ligne avec le protocole « van Driel » comme le recommande l'INCA. Mais le rapport ne valide pas son utilisation en situation de récurrence. Plusieurs essais randomisés nationaux et internationaux (CHIPOR, HIPOVA en France, HORSE en Italie, notamment) vont apporter, dans les 2 ans à venir, des données sur l'intérêt de la CHIP dans cette situation. Toutefois, un certain corpus de données est déjà en faveur d'un bénéfice de l'adjonction d'une CHIP à une chirurgie de cytoréduction complète (3 études cas-contrôle(6-8) et plusieurs méta-analyses(9, 10) non retenues dans le rapport). Pour les patientes chimio-résistantes, l'expérience française sur des patientes strictement sélectionnées au sein de centres experts, a montré que les médianes de survie après CHIP pouvaient rejoindre celles observées dans les essais prospectifs incluant des patientes chimio-sensibles. La CHIP devrait donc pouvoir être proposée comme une option au sein des centres experts dans l'attente des résultats des essais dédiés.

Pour conclure, les travaux et études conduits depuis 30 ans, dans le domaine de la CHIP, en particulier en France où son expertise est importante, ont permis des avancées plus que significatives dans la prise en charge des carcinomes péritonéaux. En conséquence, le pronostic de ces patientes, considérées il y a peu comme au-delà d'un recours thérapeutique, s'est vu transformer. Le développement de cette technique s'est accompagné de progrès majeurs dans la prise en charge péri-opératoire pour en diminuer l'impact, que ce soit en termes de morbidité ou de coûts pour le système de santé. L'analyse médico-économique, ancillaire de l'essai OVHIPEC, est d'ailleurs très en faveur de la CHIP.(11) Le coût de ces procédures a longtemps été porté par les seules institutions où ce traitement était développé. Son utilisation mérite aujourd'hui d'être une option validée, restreinte aux centres experts, sous conditions strictes de sélection des patientes. Et ce, pour les maladies rares du péritoine et les carcinomes secondaires.

Je vous remercie, Monsieur, de la coordination et de la qualité du travail effectué, tout comme de nous avoir permis d'émettre nos réflexions sur ce pré-rapport.



Pr O. Glehen
Responsable Scientifique
du Réseau national RENAPE

PJ :

- Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies: Management of Colorectal Metastases, 2020.
- Théaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre 19 : Pseudomyxome péritonéal, 2021.
- NICE guideline NG151, [D4] Local and systemic treatments for metastatic colorectal cancer isolated in the peritoneum (Update), 2020.

Références

1. Kusamura S, Barretta F, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Moran BJ, Levine EA, et al. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Pseudomyxoma Peritonei After Cytoreductive Surgery. *JAMA Surg.* 2021:e206363.
2. Kusamura S, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Elias D, Baratti D, et al. Multicentre study of the learning curve and surgical performance of cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg.* 2014;101(13):1758-65.
3. Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, Decullier E, Pocard M, Meunier B, et al. Cytoreductive Surgery with and without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis (CYTO-CHIP study): A Propensity-Score Analysis. *J Clin Oncol.* 2019;In Press.
4. Coccolini F, Cotte E, Glehen O, Lotti M, Poiasina E, Catena F, et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(1):12-26.
5. Liu YW, Du Y, Chen BA. Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer patients: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Int Med Res.* 2019;47(12):5926-36.
6. Muñoz-Casares FC, Ruffán S, Rubio MJ, Díaz CJ, Díaz R, Casado A, et al. The role of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2009;11(11):753-9.
7. Fagotti A, Costantini B, Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Margariti PA, et al. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol Oncol.* 2012;127(3):502-5.
8. Spiliotis J, Vaxevanidou A, Sergouniotis F, Lambropoulou E, Datsis A, Christopoulou A. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent advanced ovarian cancer: a prospective study. *J BUON.* 2011;16(1):74-9.
9. Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(12):1578-89.
10. Wang Y, Ren F, Chen P, Liu S, Song Z, Ma X. Effects of CytoReductive surgery plus hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC) versus CytoReductive surgery for ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(3):301-9.
11. Koole SN, van Lieshout C, van Driel WJ, van Schagen E, Sikorska K, Kieffer JM, et al. Cost Effectiveness of Interval Cytoreductive Surgery With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Stage III Ovarian Cancer on the Basis of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(23):2041-50.

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie péritonéale de cytoréduction. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168690/fr/chimio-hyperthermie-intraperitoneale-chip-associee-ou-non-a-une-chirurgie-peritoneale-de-cytoreduction-note-de-cadrage
2. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Chimiohyperthermie anticancéreuse intrapéritonéale, par voie transcutanée. Dossier d'évaluation de l'acte. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2003.
3. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221(1):29-42.
<http://dx.doi.org/10.1097/0000658-199501000-00004>
4. Centre national de référence des tumeurs rares du péritoine. Pseudomyxome péritonéal [En ligne]. Lyon: RENAPE; 2011.
<http://www.renape-online.fr/fr/tumeurs-peritoine/pseudomyxome-peritoneal-tumeurs-rares-peritoine-ca.html>
5. Centre national de référence des tumeurs rares du péritoine. Mésothéliome péritonéal [En ligne]. Lyon: RENAPE; 2011.
<http://www.renape-online.fr/fr/tumeurs-peritoine/mesotheliome-peritoneal-tumeurs-rares-peritoine-ca.html>
6. Dehal A, Smith JJ, Nash GM. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: an evidence-based review-past, present and future. *J Gastrointest Oncol* 2016;7(1):143-57.
<http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2015.112>
7. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, et al. Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 4. Cancer colorectal métastatique. Paris: SNFGE; 2020.
https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tn_cd_chap-04-cancer-colorectal-metastatique_2020-03-05-vf.pdf
8. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, et al. Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 2. Cancer de l'estomac. Paris: SNFGE; 2019.
https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tn_cd_chap-02-cancer-estomac_2019-06-24.pdf
9. Groupe français de recherche en chirurgie oncologique et gynécologique, Société française d'oncologie gynécologique, Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Institut national du cancer. Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire. Thésaurus. Boulogne-Billancourt: INCa; 2019.
https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2019/12/Thesaurus_CAT_patientes_atteintes_cancer_epithelial_ovaire_mel_20191203.pdf
10. Santé publique France, Réseau français des registres des cancers FRANCIM, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer, Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1. Tumeurs solides. Saint-Maurice: SPF; 2019.
<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019>
11. Ligue nationale contre le cancer. Les cancers de l'ovaire. Paris: Ligue nationale contre le cancer; 2018.
<https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/cancers-ovaire-2018-04.pdf>
12. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer de l'ovaire. Guide médecin. Guide Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_922802/fr/ald-n-30-cancer-de-l-ovaire
13. Institut national du cancer. Cancers de l'ovaire. Du diagnostic au suivi. Boulogne-Billancourt: INCa; 2019.
<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-de-l-ovaire-Du-diagnostic-au-suivi>
14. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Mialhe G, Morice P. Chirurgie des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. *Encycl Méd Chir Techniques chirurgicales - gynécologie* 2017;41-555.
15. Union for International Cancer Control, Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours, 8th edition. Chichester: John Wiley & Sons; 2017.
16. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer colorectal. Adénocarcinome. Guide médecin. Guide Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_644453/fr/ald-n-30-cancer-colorectal
17. Institut de veille sanitaire, Réseau français des registres des cancers FRANCIM, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en

France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1. Tumeurs solides. Saint-Maurice: InVS; 2013.

<https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-entre-1980-et-2012.-etude-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau>

18. Institut de veille sanitaire, Réseau français des registres des cancers FRANCIM, Hospices civils de Lyon, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Institut national du cancer, Leone N, *et al.* Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice: InVS; 2015.

http://www.ecancer.fr/content/download/135935/1675826/file/Projection-incidence-mortalite-par-cancer-en-Francemetropolitaine-2015_2015.pdf

19. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, *et al.* Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 15. Mésothéliome péritonéal. Paris: SNFGE; 2020.

https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tn_cd_chap-15_mesotheliome-peritoneal_2020-04-07.pdf

20. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, *et al.* Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 16. Pseudomyxome péritonéal. Paris: SNFGE; 2021.

https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tn_cd_chap-16-pseudomyxome-peritoneal_2021-02-04.pdf

21. Institut national du cancer. Evaluation médico-économique de la chimiothérapie hyperthermie intrapéritonéale. Boulogne-Billancourt: INCa; 2010.

22. National Institute for Health and Clinical Excellence. Cytoreduction surgery followed by hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. Interventional procedures guidance. Manchester: NICE; 2010.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg331/resources/cytoreduction-surgery-followed-by-hyperthermic-intraoperative-peritoneal-chemotherapy-for-peritoneal-carcinomatosis-pdf-1899867507723205>

23. National Health Service Commissioning Board. Clinical Commissioning Policy: cytoreduction surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. Redditch: NHSCB; 2013.

<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/CytoRS-for-PC.pdf>

24. National Health Service England. Clinical Commissioning Policy: cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma. Redditch: NHS England; 2015.

<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Cytoreductive-surgery-and-hyperthermic-intraperitoneal-chemotherapy-for-peritoneal-mesothelioma.pdf>

25. National Institute for Health and Care Excellence. Cytoreduction surgery with hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. Interventional procedures guidance. London: NICE; 2021.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg688/resources/cytoreduction-surgery-with-hyperthermic-intraoperative-peritoneal-chemotherapy-for-peritoneal-carcinomatosis-pdf-1899874352158405>

26. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, *et al.* Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 5. Cancer du rectum. Paris: SNFGE; 2019.

https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tn_cd_chap-05-cancer-rectum_2019-03-20_vf.pdf

27. Abboud K, André T, Brunel M, Ducreux M, Eveno C, Glehen O, *et al.* Accord d'experts français pour la prise en charge des métastases péritonéales de cancers colorectaux. J Chir Visc 2019;156(5):412-5.

28. European Society for Medical Oncology, European Society of Gynaecological Oncology, Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, *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(5):672-705.

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz062>

29. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Harter P, du Bois A, Mahner S, Pfisterer J, Ortmann O, *et al.* Statement of the AGO Kommission Ovar, AGO Study Group, NOGGO, AGO Austria and AGO Switzerland regarding the use of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd 2016;76(2):147-9.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1568169>

30. Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Vergote I, Vlayen J, Heus P, Hoogendam JP, Damen JA, *et al.* Cancer de l'ovaire : diagnostic, traitement et suivi. Résumé. KCE report 268Bs. Bruxelles: KCE; 2016.

https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_268Bs_Cancer_de_l_ovaire_resume.pdf

31. National Comprehensive Cancer Network. Ovarian cancer. Including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Plymouth Meeting: NCCN; 2021.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

32. Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: management of ovarian neoplasms. Ann Surg Oncol 2020;27(6):1780-7.

<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-020-08322-y>

33. European Society for Medical Oncology, van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, van Krieken JH, *et al.* ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016;27(8):1386-422.

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw235>

34. Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Peeters M, Leroy R, Robays J, Veereman G, Bielen D, *et al.* Cancer du colon : diagnostic, traitement et suivi. Résumé. KCE report 218Bs. Bruxelles: KCE; 2014.

https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_218Bs_cancer_du_colon_synthese.pdf

35. Stein DE, Lisle DM, Kumar PP, Nowak-Choi KA. Colorectal cancer. BMJ Best Practice 2021.

36. National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal cancer. NICE guideline. London: NICE; 2020.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/resources/colorectal-cancer-pdf-66141835244485>

37. National Comprehensive Cancer Network. Colon cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Plymouth Meeting: NCCN; 2021.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

38. American Society of Colon and Rectal Surgeons, Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the treatment of colon cancer. Dis Colon Rectum 2017;60(10):999-1017.

<http://dx.doi.org/10.1097/dcr.0000000000000926>

39. Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: management of colorectal metastases. Ann Surg Oncol 2020;27(6):1761-7.

<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-020-08315-x>

40. Brind'Amour A, Dubé P, Tremblay JF, Soucisse ML, Mack L, Bouchard-Fortier A, *et al.* Canadian guidelines on the management of colorectal peritoneal metastases. Curr Oncol 2020;27(6):e621-e31.

<http://dx.doi.org/10.3747/co.27.6919>

41. European Society for Medical Oncology, Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, *et al.* Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27(Suppl 5):v38-v49.

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw350>

42. Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: management of gastric metastases. Ann Surg Oncol 2020;27(6):1768-73.

<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-020-08320-0>

43. National Institute for Health and Clinical Excellence. Complete cytoreduction for pseudomyxoma peritonei (Sugarbaker technique). Interventional procedures guidance. London: NICE; 2004.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg56/resources/complete-cytoreduction-for-pseudomyxoma-peritonei-sugarbaker-technique-pdf-52774223317189>

44. Govaerts K, Lurvink RJ, de Hingh IH, van der Speeten K, Villeneuve L, Kusamura S, *et al.* Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. Eur J Surg Oncol 2021;47(1):11-35.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2020.02.012>

45. Kusamura S, Kepenekian V, Villeneuve L, Lurvink RJ, Govaerts K, de Hingh IH, *et al.* Peritoneal mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Eur J Surg Oncol 2021;47(1):36-59.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2020.02.011>

46. American Society of Colon and Rectal Surgeons, Glasgow SC, Gaertner W, Stewart D, Davids J, Alavi K, *et al.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons, Clinical Practice Guidelines for the management of appendiceal neoplasms. Dis Colon Rectum 2019;62(12):1425-38.

<http://dx.doi.org/10.1097/dcr.0000000000001530>

47. Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: management of peritoneal mesothelioma. Ann Surg Oncol 2020;27(6):1774-9.

<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-020-08324-w>

48. Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: management of appendiceal neoplasms. Ann Surg Oncol 2020;27(6):1753-60.

<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-020-08316-w>

49. Haute Autorité de Santé. Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels

50. Koole SN, Kieffer JM, K. Sikorska, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HW, Hermans RH, *et al.* Health-related quality of life after interval cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with stage III ovarian cancer. Eur J Surg Oncol 2021;47(1):101-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2019.05.006>

51. Koole SN, van Lieshout C, van Driel WJ, van Schagen E, Sikorska K, Kieffer JM, *et al.* Cost effectiveness of interval cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in stage III ovarian cancer on the basis of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2019;37(23):2041-50.

<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.00594>

52. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HW, Hermans RH, *et al.* Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. N Engl J Med 2018;378(3):230-40.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1708618>

53. Mendivil AA, Rettenmaier MA, Abaid LN, Brown JV, Mori KM, Lopez KL, *et al.* Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced stage ovarian carcinoma: a 3 year experience. Cancer Chemother Pharmacol 2017;80(2):405-10.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00280-017-3376-8>

54. di Giorgio A, de Iaco P, de Simone M, Garofalo A, Scambia G, Pinna AD, *et al.* Cytoreduction (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in advanced ovarian cancer: retrospective Italian multicenter observational study of 511 cases. Ann Surg Oncol 2017;24(4):914-22.

<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-016-5686-1>

55. d'Hondt V, Goffin F, Roca L, Dresse D, Leroy C, Kerger J, *et al.* Interval cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in first-line treatment for advanced ovarian carcinoma. A feasibility study. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(5):912-7.

<http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000696>

56. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, *et al.* Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1570-5.

<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-4157-9>

57. Zhang G, Zhu Y, Liu C, Chao G, Cui R, Zhang Z. The prognosis impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) plus cytoreductive surgery (CRS) in advanced ovarian cancer: the meta-analysis. *J Ovarian Res* 2019;12:33.

<http://dx.doi.org/10.1186/s13048-019-0509-1>

58. Wu Q, Wu Q, Xu J, Cheng X, Wang X, Lu W, *et al.* Efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2019;36(1):561-71.

<http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2019.1612101>

59. Wang Y, Ren F, Chen P, Liu S, Song Z, Ma X. Effects of CytoReductive surgery plus hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC) *versus* CytoReductive surgery for ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(3):301-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2018.10.528>

60. Tempfer CB, Kern P, Dogan A, Hilal Z, Reznicek GA. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for endometrial cancer-derived peritoneal metastases: a systematic review. *Clin Exp Metastasis* 2019;36(4):321-9.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10585-019-09970-5>

61. Hotouras A, Desai D, Bhan C, Murphy J, Lampe B, Sugarbaker PH. Heated IntraPERitoneal Chemotherapy (HIPEC) for patients with recurrent ovarian cancer: a systematic literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(4):661-70.

<http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000664>

62. Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(12):1578-89.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.08.172>

63. Polom K, Roviello G, Generali D, Marano L, Petrioli R, Marsili S, *et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer. *Int J Hyperthermia* 2016;32(3):298-310.

<http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2016.1149233>

64. Dovern E, de Hingh IH, Verwaal VJ, van Driel WJ, Nienhuijs SW. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy added to the treatment of ovarian cancer. A review of achieved results and complications. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31(3):256-61.

65. Ceelen WP, Flessner MF. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(2):108-15.

<http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.217>

66. Wisselink DD, Braakhuis LL, Gallo G, van Grevenstein WM, van Dieren S, Kok NF, *et al.* Systematic review of published literature on oxaliplatin and mitomycin C as chemotherapeutic agents for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;142:119-29.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.06.014>

67. Tonello M, Sommariva A, Pirozzolo G, Mattara G, Pilati P. Colic and rectal tumors with peritoneal metastases treated with cytoreductive surgery and HIPEC: one homogeneous condition or two different diseases? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(11):2003-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2019.06.020>

68. Pinto A, Pocard M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and mitomycin C for colorectal cancer peritoneal metastases: a systematic review of the literature. *Pleura Peritoneum* 2019;4(2):20190006.

<http://dx.doi.org/10.1515/pp-2019-0006>

69. Follette C, Liebscher S, Mouw T, Al-Kasspoles M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) for colorectal cancer: potential for individualized care, review of current treatment trends, recent advancements, and a look into the future. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2019;15(1):36-44.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11888-019-00427-1>

70. Stamou K, Gouvas N, Pechlivanides G, Xynos E. Primary curative surgery and preoperative or adjuvant hyperthermic peritoneal chemotherapy in colorectal cancer patients at high risk to develop peritoneal carcinomatosis: a systematic review. *J BUON* 2018;23(5):1249-61.

71. Huang CQ, Min Y, Wang SY, Yang XJ, Liu Y, Xiong B, *et al.* Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Oncotarget* 2017;8(33):55657-83.

<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.17497>

72. Baratti D, Kusamura S, Pietrantonio F, Guaglio M, Nigam M, Deraco M. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010-2015. A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;100:209-22.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.01.017>

73. Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, *et al.* Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:256-66.

[http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30599-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30599-4)

74. Avital I, Brücher BL, Nissan A, Stojadinovic A. Randomized clinical trials for colorectal cancer peritoneal

surface malignancy. *Surg Oncol Clin N Am* 2012;21(4):665-88.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2012.07.004>

75. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(9):2426-32.

<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-008-9966-2>

76. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005;12(1):65-71.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10434-004-1167-z>

77. Verwaal VJ, Boot H, Aleman BM, van Tinteren H, Zoetmulder FA. Recurrences after peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: location, treatment, and outcome. *Ann Surg Oncol* 2004;11(4):375-9.

<http://dx.doi.org/10.1245/ASO.2004.08.014>

78. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Slooten GW, van Tinteren H, Boot H, *et al.* Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(20):3737-43.

<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.04.187>

79. Klaver CE, Wisselink DD, Punt CJ, Snaebjornsson P, Crezee J, Aalbers AG, *et al.* Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(10):761-70.

[http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30239-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30239-0)

80. Goéré D, Glehen O, Quenet F, Guilloit JM, Bereder JM, Lorimier G, *et al.* Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1147-54.

[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30322-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30322-3)

81. Liang H. Intraperitoneal chemotherapy for locally advanced gastric cancer to prevent and treat peritoneal carcinomatosis. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016;1:62.

<http://dx.doi.org/10.21037/tgh.2016.07.04>

82. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, Beane JD, Steinberg SM, Beresnev T, *et al.* Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol* 2014;110(3):275-84.

<http://dx.doi.org/10.1002/jso.23633>

83. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, *et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric

cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18(6):1575-81.

<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-011-1631-5>

84. Yarema RR, Ohorchak MA, Zubarev GP, Mylyan YP, Oliynyk YY, Zubarev MG, *et al.* Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single-centre retrospective study. *Int J Hyperthermia* 2014;30(3):159-65.

<http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2014.893451>

85. Ellison LM, Man Y, Stojadinovic A, Xin H, Avital I. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Chin J Cancer Res* 2017;29(1):86-92.

<http://dx.doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.10>

86. Seshadri RA, Glehen O. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *Indian J Surg Oncol* 2016;7(2):198-207.

<http://dx.doi.org/10.1007/s13193-016-0502-8>

87. Seshadri RA, Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22(3):1114-30.

<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1114>

88. Molino S, Ballarini Z, Gheza F, Portolani N, Baiocchi GL. Is there a role for treatment-oriented surgery in stage IV gastric cancer? A systematic review. *Updates Surg* 2019;71(1):21-7.

<http://dx.doi.org/10.1007/s13304-018-0571-z>

89. Skierucha M, Polom K, Rawicz-Pruszyński K, Mielko J, Sitarz R, Maciejewski R, *et al.* Data on the quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies: does it concern patients with gastric cancer? *Curr Issues Pharm Med Sci* 2017;30(4):203-6.

<http://dx.doi.org/10.1515/cipms-2017-0039>

90. He Z, Zhao TT, Xu HM, Wang ZN, Xu YY, Song YX, *et al.* Efficacy and safety of intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017;8(46):81125-36.

<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.20818>

91. Desiderio J, Chao J, Melstrom L, Warner S, Tozzi F, Fong Y, *et al.* The 30-year experience: a meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2017;79:1-14.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.03.030>

92. Chia CS, Seshadri RA, Kepenekian V, Vaudoyer D, Passot G, Glehen O. Survival outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a systematic review. *Pleura Peritoneum* 2016;1(2):67-77.

<http://dx.doi.org/10.1515/pap-2016-0010>

93. Mi DH, Li Z, Yang KH, Cao N, Lethaby A, Tian JH, *et al.* Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Hyperthermia* 2013;29(2):156-67.

<http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2013.768359>

94. Sun J, Song Y, Wang Z, Gao P, Chen X, Xu Y, *et al.* Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2012;12:526.

<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-12-526>

95. Huang JY, Xu YY, Sun Z, Zhu Z, Song YX, Guo PT, *et al.* Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(9):4379-85.

96. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(10):2702-13.

<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-007-9487-4>

97. Levine EA, Votanopoulos KI, Shen P, Russell G, Fenstermaker J, Mansfield P, *et al.* A multicenter randomized trial to evaluate hematologic toxicities after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin or mitomycin in patients with appendiceal tumors. *J Am Coll Surg* 2018;226(4):434-43.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.027>

98. Ihemelandu C, Fernandez S, Sugarbaker PH. A prognostic model for predicting overall survival in patients with peritoneal surface malignancy of an appendiceal origin treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2017;24(8):2266-72.

<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-5847-x>

99. Moaven O, Votanopoulos KI, Shen P, Mansfield P, Bartlett DL, Russell G, *et al.* Health-related quality of life after cytoreductive surgery/HIPEC for mucinous appendiceal cancer: results of a multicenter randomized

trial comparing oxaliplatin and mitomycin. *Ann Surg Oncol* 2020;27(3):772-80.

<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-019-08064-6>

100. Roy A, Stanford S, Nunn S, Alves S, Sargant N, Rangarajan S, *et al.* Efficacy of fibrinogen concentrate in major abdominal surgery: a prospective, randomized, controlled study in cytoreductive surgery for pseudomyxoma peritonei. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):352-63.

<http://dx.doi.org/10.1111/jth.14665>

101. Shaib WL, Assi R, Shamseddine A, Alese OB, Staley C, Memis B, *et al.* Appendiceal mucinous neoplasms: diagnosis and management. *Oncologist* 2017;22(9):1107-16.

<http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0081>

102. Helm JH, Miura JT, Glenn JA, Marcus RK, Larrieux G, Jayakrishnan TT, *et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1686-93.

<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-3978-x>

103. Noiret B, Renaud F, Piessen G, Eveno C. Multicystic peritoneal mesothelioma: a systematic review of the literature. *Pleura Peritoneum* 2019;4(3):20190024.

<http://dx.doi.org/10.1515/pp-2019-0024>

104. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, *et al.* Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30(20):2449-56.

<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2011.39.7166>

105. Institut Gustave Roussy. Chirurgie du péritoine & CHIP. Villejuif: IGR; 2016.

<https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/livret-chip-mai-2016.pdf>

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

