

## ***Instauration de l'étude AEROC***

« Apport de la chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols dans le traitement standard de la rechute du cancer ovarien, pour quels bénéfices ? Étude prospective et randomisée »

Finnich David

**Maîtrise universitaire en médecine**

Pr Mathevet Patrice

Dept femme-mère-enfant CHUV

**Directeur de mémoire**

PD, MER Zaman Khalil

Dept oncologie CHUV

**Expert**

Lausanne, 15 décembre 2018

## Table des matières

---

<b>1</b>	<b>Résumé .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Intérêt de l'étude .....</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>Méthodologie .....</b>	<b>6</b>
4.1	Questions de recherche .....	6
4.2	Revue de la littérature .....	6
<b>5</b>	<b>Rédaction des documents .....</b>	<b>8</b>
5.1	Le protocole.....	8
5.2	Le formulaire d'informations.....	11
5.3	Formulaire de consentement.....	11
<b>6</b>	<b>Soumission du projet.....</b>	<b>11</b>
6.1	Swissethics.....	11
6.2	Swissmedic .....	11
6.3	Centre de recherche clinique .....	12
<b>7</b>	<b>Futur .....</b>	<b>12</b>
<b>7.1</b>	<b>La suite de la mise en place du projet .....</b>	<b>12</b>
7.1.1	Formulaire de rapport de cas électronique (e-CRF).....	12
7.1.2	Soumission du projet à Swissetics .....	13
7.1.3	Formation d'un réseau.....	13
7.1.4	L'apprentissage de la PIPAC.....	13
7.1.5	La présentation de l'étude .....	14
<b>7.2</b>	<b>Résultats attendus.....</b>	<b>14</b>
7.2.1	Impact sur le système de soin .....	14
7.2.2	Impact financier de l'innovation.....	14
7.2.3	Impact en matière de qualité de vie .....	15
<b>8</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>16</b>
<b>9</b>	<b>Annexe .....</b>	<b>18</b>

# 1 Résumé

---

Chaque année en Suisse, il y a environ 600 nouveaux cas de cancer ovarien diagnostiqués. Cela représente la première cause de mortalité par cancer gynécologique car ils sont diagnostiqués à un stade tardif du fait de l'absence de technique de dépistage efficace et l'absence de symptômes aux stades précoces de la maladie (1).

Malgré une prise en charge optimale lors de la thérapie initiale, environ 70 à 80 % des patientes développeront une rechute.

Suite aux données de la littérature, la PIPAC (*Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy*), du fait de son efficacité et de sa faible morbidité, semble être une technique innovante pouvant être intégrée dans la prise en charge des rechutes des carcinomes épithéliaux ovariens.

Cette étude AEROC est mise en place afin d'évaluer l'apport de la chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols dans le traitement standard de la rechute des cancers annexiels (trompes et ovaires). Il s'agit d'une étude prospective, randomisée et multicentrique comparant l'ajout ou non de deux cures de PIPAC en complément du traitement standard de la rechute.

L'objectif principal de cette étude est de comparer la survie sans progression à deux ans en fonction de l'utilisation ou non de la PIPAC. La survie sans progression en fonction des principaux facteurs de risque de rechute, la survie globale, l'impact économique et la qualité de vie seront également comparés.

Ce présent travail décrit ainsi l'instauration de l'étude AEROC.

Keywords : Cancer ovarien - PIPAC – Carcinose péritonéale – Survie sans récives

## 2 Introduction

---

L'étude AEROC (AER pour aérosols et ROC pour récurrence du cancer ovarien) impliquera 94 patientes ayant une rechute du cancer ovarien. Cet essai clinique prospectif et randomisé permettra d'étudier l'apport de la Chimiothérapie Intrapéritonéale Pressurisée par Aérosols (PIPAC) dans le traitement standard de la rechute du cancer ovarien. Il s'agit d'une étude multicentrique dont le protocole est à soumettre à la commission d'éthique suisse relative à la recherche sur l'être humain (Swissethics).

Ce travail décrit les différentes étapes qui permettent de mettre en place l'étude AEROC.

Il a commencé en 2016, avec comme objectif de mettre en place une étude clinique permettant d'évaluer l'apport de la PIPAC dans le traitement des cancers ovariens. Suite à la publication de divers articles mettant en évidence des résultats prometteurs lors du traitement initial par la chimiothérapie intrapéritonéale, la question de recherche s'est affinée sur les récurrences du cancer ovarien pour arriver au titre du protocole : « Apport de la chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols dans le traitement standard de la rechute du cancer ovarien, pour quels bénéfices ? Étude prospective et randomisée ».

## 3 Intérêt de l'étude

---

Chaque année en Suisse, il y a environ 600 nouveaux cas de cancer ovarien diagnostiqués. Cela représente 3 % des cancers chez la femme et la première cause de mort par cancer gynécologique (environ 450 décès/année). Ceci est expliqué par une absence de technique de dépistage efficace et l'absence de symptômes au stade précoce de la maladie (1).

Les tumeurs ovariennes malignes peuvent se limiter à un seul ovaire ou s'étendre aux autres organes pelviens et abdominaux. Elles peuvent également infiltrer les tissus en profondeur et être la source de métastases. La grande majorité des carcinomes ovariens est d'origine épithéliale. Le type histologique le plus fréquemment rencontré est le carcinome séreux de haut grade.

Depuis quelques années, il a été démontré qu'une proportion importante des cancers ovariens vient des trompes. Aussi sous l'entité « cancer ovarien » sont habituellement regroupés les cancers issus des trompes et des ovaires et dont la prise en charge est similaire. Le diagnostic du cancer ovarien (ou cancer annexiel) se fait dans plus de deux tiers des cas à un stade avancé, lorsqu'il y a une invasion de la cavité péritonéale ou d'autres organes (2).

Il a une progression rapide, et est difficilement guérissable malgré des prises en charge optimales associant chirurgie et chimiothérapie. Environ 70 à 80 % des patientes développeront une rechute de la maladie (3).

L'approche de la prise en charge en cas de récurrence dépend fortement du laps de temps qui se trouve entre la fin de la chimiothérapie initiale et l'apparition de la récurrence. Si cette dernière a lieu avant six mois, il s'agit d'une récurrence dite « platine-résistante », entre six et 12 mois, nous parlerons d'une récurrence « platine-intermédiaire-sensible ». Si, en revanche, la récurrence a lieu à 12 mois ou plus après le traitement de la chimiothérapie, il s'agira d'une récurrence dite « platine-sensible ». Cet intervalle influencera le choix du traitement médicamenteux (sel de platine, paclitaxel, doxorubicine liposomale pégylée, gemcitabine, etc.) et est également un élément de pronostic majeur (4) (5).

En cas de rechute tardive, les traitements reposent sur la chimiothérapie et éventuellement sur la chirurgie, en fonction de l'extension de la maladie cancéreuse. Parfois, des traitements de maintien intégrés à la prise en charge et qui permettent de retarder l'évolution de la maladie, sont discutés. Parmi ceux-ci, le bevacizumab permet par exemple d'inhiber l'angiogenèse et d'interférer avec le développement vasculaire tumoral.

D'autres molécules existent et permettent de cibler les cellules avec certaines caractéristiques moléculaires. Les inhibiteurs d'une enzyme de réparation de l'ADN (PARPi) s'avèrent plus efficaces chez les patientes possédant une mutation BRCA1 ou BRCA2 et ayant une rechute d'un cancer ovarien épithélial (5).

Malheureusement, ces traitements ont une efficacité limitée.

Une grande partie des rechutes ont lieu en région intrapéritonéale et sont source d'ascite et de troubles digestifs : des réflexions ont été menées pour essayer de proposer des traitements intra-péritonéaux dans le cadre de ces rechutes afin de limiter les toxicités systémiques des traitements.

La chimio-hyperthermie intra péritonéale (CHIP) est efficace mais présente une toxicité importante et tous les patients ne peuvent malheureusement pas en bénéficier (6).

Une alternative efficace, permettant d'administrer de façon répétée la chimiothérapie directement dans la cavité péritonéale, a été récemment mise au point. Il s'agit de la Chimiothérapie intra péritonéale Pressurisée par Aérosol (PIPAC), qui présente les avantages de diminuer la morbidité par rapport à la CHIP et permet de préserver la qualité de vie.

Actuellement, la technique de la PIPAC n'est utilisée que lors des récurrences, mais aucune étude randomisée n'a à ce jour comparé son efficacité concernant un groupe de patientes ayant ou non bénéficié de cette technique. C'est pourquoi, l'étude AEROC a été instaurée.

En incorporant cet outil dans le traitement standard, des résultats positifs en matière de survie globale ainsi que de survie sans récurrence peuvent être escomptés. Cette technique est susceptible d'augmenter localement la concentration des cytostatiques, tout en limitant la morbidité. Ceci permettrait d'obtenir une régression plus efficace et de cibler des cellules de la cavité péritonéale, ce que ne permet pas actuellement le traitement standard.

Chez une patiente ayant une récurrence d'un carcinome épithélial ovarien, on pourrait ainsi proposer une prise en charge thérapeutique qui associerait la PIPAC aux traitements standards actuels.

## 4 Méthodologie

---

### 4.1 Questions de recherche

Il n'existe à ce jour aucune étude prospective et randomisée évaluant l'apport de la PIPAC en complément du traitement standard de la rechute du cancer ovarien. C'est pourquoi l'étude AEROC a comme objectif primaire de comparer la survie sans progression à deux ans en fonction de l'utilisation ou non de deux PIPAC de manière prospective et randomisée.

En ce qui concerne les objectifs secondaires, nous comparerons la survie globale à deux ans, l'impact de la stratégie en matière de qualité de vie (3<sup>ème</sup> version du questionnaire QLQ c30), les effets indésirables (questionnaire CTCAE 5.0) ainsi que l'impact des traitements sur le statut de performance des deux bras.

Parallèlement à l'évaluation des complications et des conséquences sur la qualité de vie, nous procéderons à une évaluation médico-économique des deux stratégies de l'étude.

L'objectif de l'étude économique sera de comparer, sur la double dimension des résultats d'efficacité et de coûts, deux stratégies de prise en charge des carcinomes ovariens : le traitement standard suivi ou non de l'utilisation de la PIPAC lors des rechutes. Au total, le coût global estimé pour chacune des deux stratégies de l'étude comprendra le coût de la prise en charge, des gestes médicaux et des contrôles (anesthésie, préopératoire), le coût des complications liées à ceux-ci et les coûts ambulatoires.

L'approche coût-efficacité, qui permet d'obtenir une information sur le supplément d'efficacité obtenu au travers du supplément de coût, sera retenue pour réaliser l'étude économique.

### 4.2 Revue de la littérature

La revue de la littérature a été importante afin de mieux cerner les connaissances actuelles concernant l'application de la PIPAC et de sa sécurité. De nombreuses études décrivant cette technique existent mais les articles qui la mettent en relation avec la rechute du cancer ovarien sont peu nombreux.

Il s'agit d'une technique de vaporisation sous pression des agents de chimiothérapie par voie laparoscopique afin d'améliorer la distribution de ceux-ci.

Un pneumopéritoine est réalisé à l'aide du dioxyde de carbone qui est insufflé en mode intra-péritonéal sous pression de 12 mm Hg. En cas d'adhérences, une adhésiolyse ne doit être réalisée que de manière limitée, car la chimiothérapie peut avoir un impact sur les cicatrices opératoires. La procédure nécessite une anesthésie générale et deux incisions au niveau de l'abdomen afin de pouvoir insérer deux trocarts.

Une appréciation du volume de l'ascite ainsi qu'un prélèvement pour recherche cytologique sont effectués. Une évaluation de l'importance de la carcinose est réalisée avec détermination du score PCI. Des photos représentatives sont faites. Les lésions

tumorales ainsi que le péritoine sain sont biopsiés, puis une nébulisation de la chimiothérapie sous forme d'aérosol sous pression est effectuée dans un abdomen gonflé. Cette application dure trente minutes. L'intervention chirurgicale se termine par la fermeture des orifices et une exsufflation de l'aérosol. La durée de l'intervention est d'environ 90 minutes (7).

Suite aux données de la littérature, la PIPAC, du fait de son efficacité et de sa faible morbidité, semble être une technique innovante pouvant être intégrée dans la prise en charge de la rechute des carcinomes épithéliaux ovariens (8) (9) (10) (11) (12).

La PIPAC n'est pas un traitement expérimental. En effet, celui-ci est une nouvelle option thérapeutique déjà utilisée dans de nombreuses procédures. Le bénéfice majeur de cette association est une augmentation de la concentration des principes actifs aux sites tumoraux intra-abdominaux, grâce à la pression de vaporisation de la PIPAC réalisée lors de la laparoscopie.

Des études ont démontré une pénétration tissulaire augmentée des principes actifs grâce à la PIPAC par rapport à la chimiothérapie intraveineuse ainsi qu'une efficacité histologique très intéressante, avec une régression allant jusqu'à 76 % (8) (9).

De plus, cette approche minimale invasive permet de procéder à des applications répétitives tout en ayant un impact limité sur la qualité de vie de la patiente.

Il a été également démontré que la PIPAC permet une amélioration de la qualité de vie.

La morbidité réduite de cette approche permet son utilisation chez des patientes avec des tumeurs péritonéales de stade très avancé, sans détérioration de la qualité de vie (13). En particulier, son application semble efficace pour une personne âgée, pour qui la chimiothérapie est contre-indiquée (14). La toxicité rénale et hépatique ne semble pas être significative (15).

L'association proposée dans ce protocole est donc susceptible d'améliorer l'évolution histologique et clinique de la patiente.

Le risque potentiel de la procédure proposée est une mauvaise tolérance du patient à l'association du traitement standard avec la PIPAC. En effet, si les risques de ces deux approches sont bien décrits, il n'y a aucune étude prospective randomisée sur les risques de cette association (chimiothérapie + acte opératoire + PIPAC). Néanmoins, l'application de la PIPAC concomitante à la chimiothérapie est possible sans risque majeur (16) et ce risque potentiel nous semble donc minime.

En ce qui concerne la sécurité du personnel médical, si les mesures de sécurité sont adéquates, il existe peu de risque d'exposition aux médicaments à base de platine lors de l'application de la PIPAC (17).

## **5 Rédaction des documents**

---

Suite à la revue de la littérature, le travail s'est poursuivi par la rédaction des documents qui permettent de soumettre le projet à la commission d'éthique suisse relative à la recherche sur l'être humain (Swissethics). Leur autorisation est nécessaire afin de pouvoir débiter l'étude clinique.

### **5.1 Le protocole**

Le protocole (en annexe) est la partie du travail qui a nécessité le plus de temps d'investissement. Sa rédaction a duré environ deux ans. Il s'agit d'un document qui contient toutes les informations nécessaires qui permettent la compréhension et la réalisation de cette étude clinique.

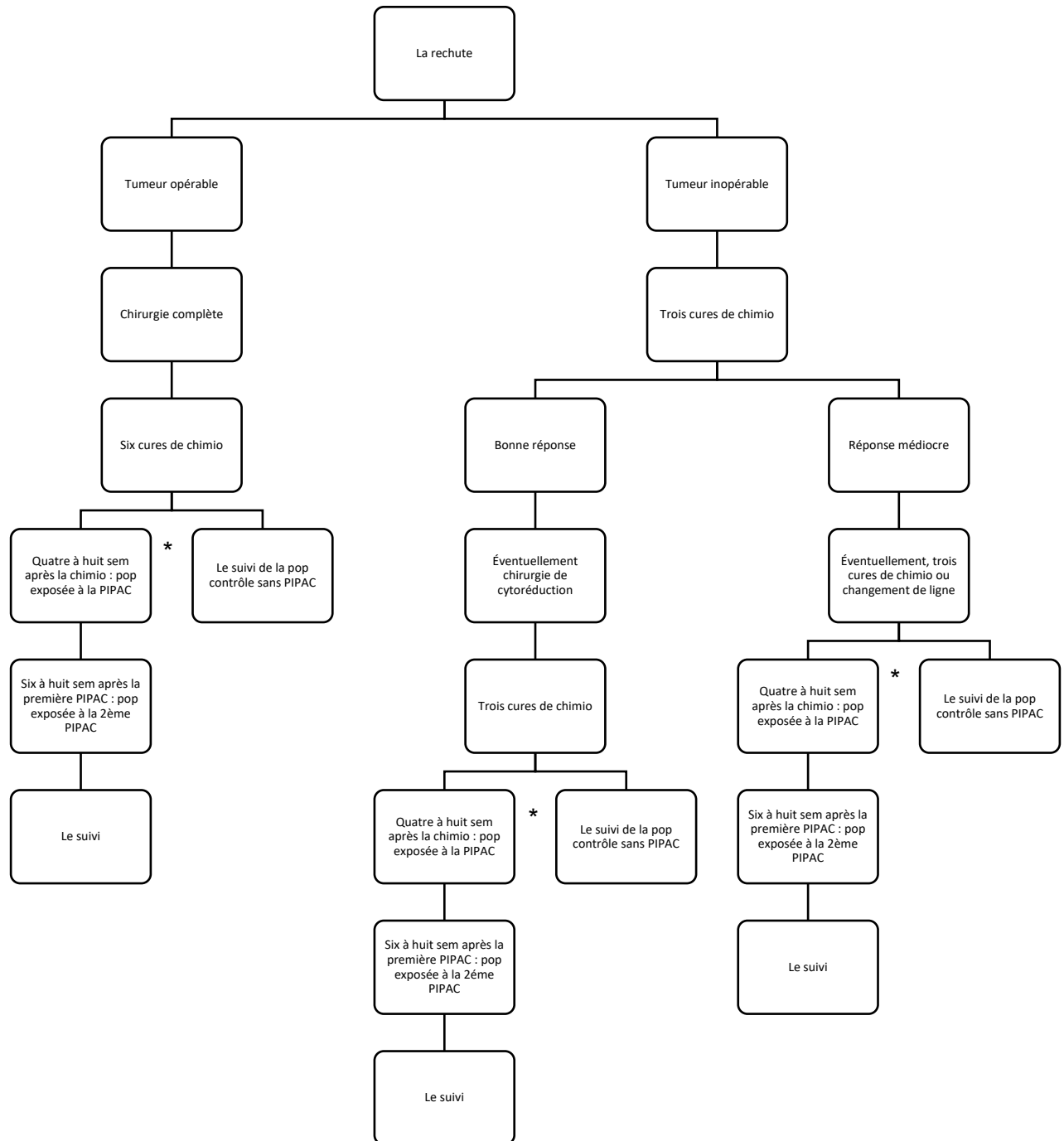
Il décrit entre autres l'état des connaissances actuelles, les objectifs, les populations ciblées, les critères d'inclusion et d'exclusion, le schéma de l'étude, le calcul de la taille d'échantillon, les méthodes d'analyse statistique qui seront utilisées pour interpréter les résultats, les instruments de recueil des données, ainsi que les implications éthiques et réglementaires.

Un protocole décrivant de manière précise le déroulement de l'essai clinique AEROC a ainsi été rédigé. De nombreuses réflexions ont également été menées afin d'évaluer la faisabilité de cette étude.

Un organigramme décrivant la distribution des stratégies de traitement ainsi qu'un tableau de suivi carcinologique sur deux ans ont également été produits et insérés dans le protocole, ceci permet ainsi d'avoir une vision d'ensemble du projet.



## Application des stratégies de traitement et schéma d'étude



*\*Évaluation des résultats à la fin du traitement standard de la rechute avec un CT thoraco-abdomino-pelvienne ou un PET et le dosage du CA125. Inscription et randomisation si les critères d'éligibilité sont remplis.*

## Enquête de suivi carcinologique sur deux ans

- Les populations : X = population exposée + population contrôle, Xe = population exposée, Xc : population contrôle.
- T0 = moment de la randomisation.
- T = le nombre de mois après la randomisation.

Enquête de suivi sur 24 mois	Inclusion	T0	4 à 8 sem après le traitement standard	T 3	6 à 8 sem après la 1 <sup>ère</sup> PIPAC	4 à 6 sem après la 2 <sup>ème</sup> PIPAC	T 6	T 9	T 12	T 15	T 18	T 21	T 24
Consentement	X												
Exam clinique <sup>1</sup>	X			X			X	X	X	X	X	X	X
Imagerie	X		Un CT scan thoraco-abdomino-pelvien ou un PET sera effectué tous les quatre mois à partir de la randomisation sauf s'il existe des signes de progression lors des examens cliniques ou biologique (CA 125 > 2x le taux de base après le traitement standard de la rechute).										
Dosage CA125	X	Xc		Xc		Xe	X	X	X	X	X	X	X
Application de la PIPAC			Xe		Xe								
CTCAE			X	X			X						
QLQ C30			X	X			X						
ECOG			X	X			X						
Cahier d'observation			X	X			X	X	X	X	X	X	X

<sup>1</sup> Le suivi du patient se fera par un examen clinique/gynécologique tous les trois mois, sauf si présence de signe d'appel. Un examen clinique sera également effectué à j-1 de l'application de la PIPAC.

## **5.2 Le formulaire d'informations**

Une lettre d'informations à l'attention des participantes pouvant être incluses dans l'étude a également été rédigée. Ce document permet de présenter le déroulement de l'étude clinique, les objectifs, les bénéfices et les inconvénients possibles, leurs droits ainsi que leurs obligations.

Ce document se veut facile à comprendre lors de la lecture par la patiente.

## **5.3 Formulaire de consentement**

Ce document permet d'obtenir le consentement libre et éclairé de la patiente. Il est valable uniquement si celle-ci a signé et daté en ayant la capacité de discernement.

La patiente désirant participer à cette étude peut à tout moment revenir sur sa décision et se retirer de l'étude sans se justifier, sa prise en charge ne sera pas modifiée.

# **6 Soumission du projet**

---

## **6.1 Swissethics**

Selon la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD), il s'agit « d'une instance administrative cantonale instituée par la loi relative à la recherche sur l'être humain (LHR). Elle veille à la protection des sujets de recherche et évalue la conformité des projets de recherche sur l'être humain aux exigences éthiques, juridiques et scientifiques, ainsi qu'aux bonnes pratiques de la recherche ».

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2016, toutes les soumissions de projet se font via le portail BASEC (*Business Administration System for Ethics Committees*). Les documents relatifs à l'étude AEROC seront déposés sur ce portail. L'acceptation du projet par la commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain est obligatoire afin de pouvoir démarrer l'étude clinique.

## **6.2 Swissmedic**

Swissmedic est « l'autorité d'autorisation et de surveillance des produits thérapeutiques. L'institut veille à ce que seuls des produits thérapeutiques sûrs, efficaces et d'une qualité irréprochable soient disponibles en Suisse, contribuant ainsi de manière prépondérante à la protection de la santé humaine et animale ».

Toute étude clinique effectuée en Suisse utilisant un traitement dont l'indication n'est pas inscrite sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM), nécessite une autorisation de la part de Swissmedic.

Dans notre étude AEROC, nous utilisons la PIPAC comme traitement dans la population exposée. Cette méthode n'est pas un traitement expérimental. En effet, il s'agit d'une nouvelle option thérapeutique déjà utilisée dans de nombreuses procédures. Néanmoins, il n'existe à ce jour aucune étude randomisée concernant son apport dans la rechute du cancer ovarien.

Le dosage des principes actifs défini dans notre étude (avec 10,5 mg/m<sup>2</sup> pour la cisplatine et 2,1 mg/m<sup>2</sup> pour la doxorubicine) est un peu plus élevé que celui qui est couramment utilisé. Cependant des études ont démontré que la dose que nous utiliserons dans ce protocole n'augmente pas les effets indésirables et peut être appliquée avec une sécurité comparable au traitement qui ont un plus faible dosage de doxorubicine et de cisplatine (18).

Sauf avis contraire de Swissethics, notre protocole ne sera pas soumis à cette autorité.

### **6.3 Centre de recherche clinique**

Le centre de Recherche Clinique du CHUV sera l'organe de contrôle du respect de l'éthique et les règles des bonnes pratiques en usage dans la Recherche Clinique.

## **7 Futur**

---

### **7.1 La suite de la mise en place du projet**

#### **7.1.1 Formulaire de rapport de cas électronique (e-CRF)**

Nous devons créer un formulaire permettant de centraliser les données relatives à notre étude.

Selon le protocole AEROC, le recueil et l'enregistrement des données se fera par un formulaire de rapport de cas électronique.

Il s'agit d'un outil permettant aux investigateurs d'enregistrer toutes les données concernant chaque patiente participant à l'étude, ce qui permettra de répondre aux objectifs fixés par celui-ci.

Dans ce formulaire seront consignées les données cliniques de chaque patiente ainsi que les ressources hospitalières consommées.

Il sera constitué les items suivants :

- Formulaire de consentement de la patiente
- Données médicales et de consommation de ressources hospitalières :

- Visite pré-opératoire
- Imagerie pré-opératoire
- Randomisation
- Procédure du traitement standard
- Procédure de la PIPAC
- Suivi post-opératoire
- Prise en charge thérapeutique post-procédure de la PIPAC
- Complications et évènements indésirables (CTCAE)
- Hospitalisation
- Traitements concomitants onéreux
- Suivi des paramètres biologiques
- Arrêt prématuré et/ou de fin d'étude
- Questionnaires de qualité de vie QLQ-30
- Questionnaire ECOG

Une justification sera nécessaire pour chaque absence de donnée. L'analyse des résultats se fera uniquement avec cette base de données et seront conservés pendant 15 ans par l'hôpital.

#### 7.1.2 Soumission du projet à Swissetics

Les documents relatifs à l'étude AEROC sont à soumettre à la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain (voir chap 5.1). Nous modifierons ceux-ci en fonction de leurs recommandations afin que l'étude soit validée par cet organisme et pouvoir ainsi commencer le recrutement des participantes.

#### 7.1.3 Formation d'un réseau

La participation de plusieurs centres investigateurs est nécessaire afin d'obtenir un nombre suffisant de patientes permettant d'obtenir des résultats significatifs. Nous avons besoin de 94 patientes ayant une rechute du cancer ovarien.

S'agissant d'une étude multicentrique, des discussions sont actuellement en cours entre le promoteur de l'étude AEROC et les potentiels investigateurs de différents centres hospitaliers afin d'organiser un réseau et permettre ainsi une collaboration pour la réalisation de cette étude clinique.

#### 7.1.4 L'apprentissage de la PIPAC

La PIPAC est une technique chirurgicale qui n'est pas pratiquée par tous les centres hospitaliers. Chaque centre participant à l'étude sera représenté par un chirurgien référent chargé d'assurer la formation de ses collègues, le bon déroulement de la procédure de la PIPAC et la collecte des données. Le référent devra avoir vu et/ou réalisé cinq procédures de PIPAC avec un des chirurgiens experts.

### 7.1.5 La présentation de l'étude

S'agissant d'une étude multicentrique, il est important d'informer avec précision le personnel soignant travaillant dans les services de gynécologie des différents centres sur les objectifs et le déroulement de l'étude AEROC. L'implication des médecins et des infirmières pour mener à bien cette étude est importante car c'est lors des consultations/hospitalisations que ceux-ci peuvent présenter le projet d'étude à la patiente si les critères d'éligibilité sont remplis et ainsi obtenir le consentement éclairé.

## 7.2 Résultats attendus

### 7.2.1 Impact sur le système de soin

L'application de la PIPAC en complément du traitement standard dans les rechutes du carcinome épithélial ovarien présente plusieurs avantages. C'est une technique minimalement invasive, permettant une application répétitive ainsi que l'augmentation des doses des principes actifs localement, tout en limitant la morbidité, ce qui pourrait conduire à une amélioration de l'effet thérapeutique par rapport aux traitements actuels. Une amélioration de la qualité de vie peut être envisagée avec un impact positif sur le système de soin.

Mais surtout, la prise en charge décrite dans ce protocole pourrait potentiellement augmenter la survie sans récurrence. L'augmentation des coûts initiaux à la prise en charge serait en partie, voire totalement, compensée par les bénéfices à moyen et long terme.

Enfin, la PIPAC n'est pas une technique nécessitant une réorganisation importante d'un service de soin et par conséquent, en complément du traitement standard, elle peut aisément s'appliquer dans les différentes institutions de soins.

### 7.2.2 Impact financier de l'innovation

Lors de l'application de la stratégie de traitement et du suivi proposé dans ce protocole, une augmentation des coûts pendant la prise en charge est relevée par rapport à l'utilisation des traitements standards actuels.

Cependant, l'application de deux PIPAC en complément du traitement standard entraînerait un surcoût modéré par rapport au coût global de la prise en charge actuelle. En effet, la durée du séjour hospitalier lors de l'application de la PIPAC reste modérée : un à deux jours en moyenne (20).

Une amélioration de la qualité de vie, par diminution des effets secondaires du traitement suite à la PIPAC, permettra une économie possible sur les coûts directs et indirects du traitement de ces derniers.

### 7.2.3 Impact en matière de qualité de vie

Une augmentation de la durée de vie sans récurrence ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie sont à espérer et seraient mesurées par le formulaire QLQ 30. La reprise de certaines activités de la vie quotidienne pourrait en être théoriquement améliorée.

## 8 Bibliographie

---

1. Netgen. Dépistage du cancer de l’ovaire : ce n’est pas pour demain [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 24 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-563/Depistage-du-cancer-de-l-ovaire-ce-n-est-pas-pour-demain>
2. Netgen. Dépistage du cancer de l’ovaire : recommandations pour la pratique clinique [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-250/Depistage-du-cancer-de-l-ovaire-recommandations-pour-la-pratique-clinique>
3. Pignata S, C Cecere S, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol*. 1 nov 2017;28(suppl\_8):viii51-6.
4. Selle F, Burcoveanu D, Cortez A, Rouzier R, Bazot M, Dubot C. Chimiothérapie des récidives des cancers de l’ovaire. 2012;14:12.
5. Floquet A, Berton-Rigaud D, Ferron G, Freyer G, Hardy-Bessard AC, You B. Traitement des rechutes tardives du cancer de l’ovaire. *Bull Cancer (Paris)*. mai 2017;104:S24-31.
6. Lambert LA. Looking up: Recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis. *CA Cancer J Clin*. août 2015;65(4):284-98.
7. PIPAC (chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols) | Hospices Civils de Lyon [Internet]. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.chu-lyon.fr/fr/pipac-chimiotherapie-intraperitoneale-pressurisee-par-aerosols>
8. Tempfer CB, Solass W, Reymond M-A. Pressurized intraperitoneal chemotherapy (PIPAC) in women with gynecologic malignancies: a review. *Wien Med Wochenschr* 1946. déc 2014;164(23-24):519-28.
9. Tempfer CB, Winnekendonk G, Solass W, Horvat R, Giger-Pabst U, Zieren J, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: A phase 2 study. *Gynecol Oncol*. mai 2015;137(2):223-8.
10. Graversen M, Pfeiffer P, Mortensen MB. [Treatment of peritoneal carcinomatosis with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy]. *Ugeskr Laeger*. 23 mai 2016;178(21).
11. Tempfer C, Giger-Pabst U, Hilal Z, Dogan A, Rezniczek GA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal carcinomatosis: systematic review of clinical and experimental evidence with special emphasis on ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 4 juin 2018;1-15.
12. Hübner M, Farinha HT, Grass F, Wolfer A, Mathevet P, Hahnloser D, et al. Feasibility and Safety of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Cohort Study. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2017 [cité 24 nov 2018];2017. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346367/>
13. Odendahl K, Solass W, Demtröder C, Giger-Pabst U, Zieren J, Tempfer C, et al. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. oct 2015;41(10):1379-85.
14. Giger-Pabst U, Solass W, Buerkle B, Reymond M-A, Tempfer CB. Low-dose pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as an alternative therapy for ovarian



cancer in an octogenarian patient. *Anticancer Res.* avr 2015;35(4):2309-14.

15. Blanco A, Giger-Pabst U, Solass W, Zieren J, Reymond MA. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann Surg Oncol.* juill 2013;20(7):2311-6.

16. Robella M, Vaira M, De Simone M. Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol.* 29 avr 2016;14:128.

17. Ndaw S, Hanser O, Kenepekian V, Vidal M, Melczer M, Remy A, et al. Occupational exposure to platinum drugs during intraperitoneal chemotherapy. Biomonitoring and surface contamination. *Toxicol Lett.* 28 mai 2018;

18. A phase I, single-arm, open-label, dose escalation study of intraperitoneal cisplatin and doxorubicin in patients with recurrent ovarian cancer and peritoneal carcinomatosis. *Gynecol Oncol.* 1 juill 2018;150(1):23-30.

## 9 Annexe

---

Le protocole de l'étude AEROC et de ses annexes :

- Extraits de la grille de cotation NCI-Common Terminology Criteria (CTCAE) v5.0
- Questionnaire sur la qualité de vie EORT QLQ c30 version 3
- Questionnaire de statut de performance (échelle ECOG)
- Formulaire de consentement de la patiente
- Formulaire d'informations.