

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Cancer de l'ovaire

TRAITEMENTS ADJUVANTS ET DE CONSOLIDATION

COLLECTION
Recommandations & référentiels

RECOMMANDATIONS DE PRISE
EN CHARGE SPÉCIALISÉE

INDICATIONS ET MODALITÉS
DES TRAITEMENTS

STADES I À IV

DESTINÉ A L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Cette publication fait partie de la collection :

Recommandations & référentiels

éditée par l'Institut National du Cancer, agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable gratuitement sur le site :

www.e-cancer.fr

Ces recommandations ont été élaborées en collaboration avec la Société Française d'Oncologie Gynécologique et le groupe FEDEGYN.



Ce document a été publié en juin 2009 avec le soutien financier de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer www.fnclcc.fr

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'INCa est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été édité en août 2009. Il peut être demandé à l'adresse suivante :

Institut National du Cancer (INCa)

Publication - Diffusion

52, avenue André Morizet - 92513 Boulogne-Billancourt Cedex

diffusion@institutcancer.fr

Tél. : 01 41 10 50 00 - Fax : 01 41 10 50 20

© 2009. Institut National du Cancer (INCa)

TABLE DES MATIÈRES

CONTEXTE ET OBJECTIF	5
MÉTHODE	6
STADES IA/IB G1 NON À CELLULES CLAIRES	8
RECOMMANDATIONS	8
ARGUMENTAIRE.....	8
1. RÉSULTAT DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE.....	8
2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	8
3. CONCLUSION ET DISCUSSION	8
TRAITEMENTS ADJUVANTS STADES IA/IB G2 OU G3 OU À CELLULES CLAIRES, STADES IC ET STADES IIA.....	9
RECOMMANDATIONS	9
ARGUMENTAIRE.....	10
1. RÉSULTAT DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE.....	10
2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	10
3. CONCLUSION ET DISCUSSION	12
TRAITEMENTS ADJUVANTS STADES IIB ET IIC, SANS RÉSIDU MACROSCOPIQUE	13
RECOMMANDATIONS	13
ARGUMENTAIRE.....	14
1. RÉSULTAT DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE.....	14
2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	14
3. CONCLUSION ET DISCUSSION	14
TRAITEMENTS ADJUVANTS STADES III ET IV, SANS RÉSIDU MACROSCOPIQUE.....	15
RECOMMANDATIONS	15
ARGUMENTAIRE.....	16
1. RÉSULTAT DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.....	16
2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	16
3. CONCLUSION ET DISCUSSION	18
TRAITEMENTS ADJUVANTS STADES IIB À IV AVEC RÉSIDU MACROSCOPIQUE	20
RECOMMANDATIONS	20
ARGUMENTAIRE.....	21
1. RÉSULTAT DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE.....	21
2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	21
3. CONCLUSION ET DISCUSSION	25
TRAITEMENTS DE CONSOLIDATION EN CAS DE RÉMISSION COMPLÈTE STADES IIB À IV À LA FIN DU TRAITEMENT ADJUVANT	26
RECOMMANDATIONS	26
ARGUMENTAIRE.....	27
1. RÉSULTAT DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE.....	27
2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	27
3. CONCLUSION ET DISCUSSION	30

TRAITEMENTS DE CONSOLIDATION EN L'ABSENCE DE RÉMISSION COMPLÈTE STADES IIB À IV À LA FIN DU TRAITEMENT ADJUVANT	32
RECOMMANDATIONS	32
ARGUMENTAIRE.....	33
1. RÉSULTAT DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE.....	33
2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	33
3. CONCLUSION ET DISCUSSION	33
CLASSIFICATION	34
GROUPE DE TRAVAIL.....	35
GROUPE DE RELECTURE	36
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	38

CONTEXTE ET OBJECTIF

Des recommandations sur la prise en charge du cancer de l'ovaire ont été élaborées en 1999¹. Les recommandations sur les traitements adjuvants ont fait l'objet d'une première actualisation en 2003² et il est apparu nécessaire les mettre à jour de nouveau en 2007. Les recommandations sur le traitement chirurgical ont également fait l'objet d'une actualisation et sont disponibles sur le site Internet de l'INCa : www.e-cancer.fr.

Le cancer de l'ovaire demeure relativement peu fréquent et se situe au 7^e rang des cancers féminins en termes d'incidence avec 4430 nouveaux cas estimés en 2008³. L'âge médian lors du diagnostic est de 65 ans. En raison d'un diagnostic souvent tardif, son pronostic reste sombre, de nombreux cancers étant diagnostiqués à un stade avancé (stade IIIB ou IV avec envahissement péritonéal ou métastatique à distance). Le cancer de l'ovaire aurait été responsable de 3 110 décès en 2008. Il représente la 4^e cause de mortalité par cancer chez la femme.

Les thèmes traités dans le cadre de cette nouvelle mise à jour sont les suivants :

- La place des traitements adjuvants pour :
 - les stades IA/IB G1 non à cellules claires ;
 - les stades IA/IB G2 ou G3 ou à cellules claires, IC, IIA ;
 - les stades IIB, IIC sans résidu macroscopique ;
 - les stades III, IV sans résidu macroscopique ;
 - les stades IIB à IV avec résidu macroscopique.
- La place des traitements de consolidation à la fin du traitement adjuvant :
 - en cas de rémission complète clinique, biologique et radiologique ;
 - en l'absence de rémission complète clinique, biologique et radiologique.

Ces recommandations pour la pratique clinique s'adressent aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patientes atteintes de cette pathologie. Les considérations médico-économiques ne sont pas abordées dans ce document.

¹ Kerbrat P, Lhomme C, Fervers B, Guastalla JP, Thomas L, Basuyau JP et al. [Standards, options and recommendations for the management and initial care of patients with malignant epithelial ovarian tumors (abridged version)]. *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29(11):853-66.

² Lhomme C, Ray-Coquard I, Guastalla JP, Bataillard A, Thomas L, Bonnier P et al. [Clinical practice guidelines: Standards, Options and Recommendations for first line medical treatment of patients with ovarian neoplasms (summary report)]. *Bull Cancer* 2004;91(7-8):609-20.

³ Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2008. Disponibles sur le site de l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) : <http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2008/default.htm>

MÉTHODE

Des recommandations relatives aux traitements adjuvants systémiques des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire ont été élaborées en 2003⁴. Ces recommandations nécessitent d'être actualisées.

La méthode d'actualisation des recommandations repose sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles et sur le jugement argumenté des experts au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des modes d'exercice et des disciplines concernées par la prise en charge des patients atteints de cancer. Cette méthode dite « mixte » combine le niveau de preuve scientifique et l'accord d'experts. Cette démarche a permis de reconduire certaines recommandations émises en 1999 et d'actualiser les recommandations qui le nécessitaient.

La relecture nationale auprès d'experts indépendants est réalisée à l'aide d'une grille de lecture basée sur la grille AGREE⁵. Les commentaires sont compilés et analysés par le groupe de travail et la nature des modifications engendrées est décrite dans le processus de relecture. Les considérations médico-économiques ne sont pas abordées.

Une Recommandation est une proposition d'une ou de plusieurs attitudes cliniques pour l'aide à la décision du professionnel de santé. Elle est destinée à améliorer la prise en charge du patient atteint de cancer. Deux niveaux de gradation pour les recommandations sont proposés : les Standards et les Options.

La mise en œuvre des Standards et des Options doit tenir compte du contexte organisationnel de soin, de la situation particulière du patient et de l'expression de ses préférences.

Les recommandations ne se substituent pas au jugement clinique des médecins.

Les protocoles de chimiothérapie prescrits doivent être conformes à l'encadrement réglementaire des produits utilisés (Autorisation de Mise sur le Marché ou Référentiel de Bon Usage AFSSAPS/HAS/INCa en vigueur pour les médicaments cancéreux hors GHS⁶ ou à défaut et par exception, prescription argumentée dans le dossier médical).

Ces recommandations pour la pratique clinique sont accessibles gratuitement sur Internet (www.e-cancer.fr) sous forme :

- d'un rapport intégral présentant l'ensemble des références bibliographiques, leur analyse et les conclusions sur lesquelles se basent les recommandations pour la pratique clinique établies ;
- d'une version abrégée présentant uniquement les recommandations pour la pratique clinique.

⁴ Lhomme C, Ray-Coquard I, Guastalla JP, Bataillard A, Thomas L, Bonnier P et al. [Clinical practice guidelines: Standards, Options and Recommendations for first line medical treatment of patients with ovarian neoplasms (summary report)]. Bull Cancer 2004;91(7-8):609-20.

⁵ AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care 2003;12(1):18-23

⁶ Les référentiels de bon usage en cancérologie sont disponibles sur le site de l'Institut National du Cancer : <http://www.e-cancer.fr> et de l'Afssaps : <http://afssaps.fr>

Niveaux de preuve

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les recommandations formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est explicitement spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées selon la classification suivante :

Niveau A	Il existe une (des) méta-analyse(s) « de bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » dont les résultats sont cohérents.
Niveau B	Il existe des preuves « de qualité correcte » : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.
Niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.
Niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.

Gradation des recommandations

Standards	Un Standard correspond à une attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts.
Options	Des Options correspondent à plusieurs attitudes cliniques reconnues comme appropriées par les experts. Une Option peut avoir la préférence des experts. Lorsque cela est justifié, une des attitudes cliniques proposées peut être d'inclure le patient dans un essai thérapeutique en cours.

TRAITEMENTS ADJUVANTS STADES IA/IB G1 NON À CELLULES CLAIRES

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARDS

- Pas de traitement adjuvant sous réserve de la détermination du grade.
- Une recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs mucineuses bilatérales.

ARGUMENTAIRE

TRAITEMENTS ADJUVANTS, STADES IA/IB G1 NON À CELLULES CLAIRES

1. RÉSULTAT DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 2, 3 et 4. Aucune nouvelle référence n'a été sélectionnée.

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

En l'absence de nouvelles données sélectionnées, aucune synthèse n'a été réalisée.

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

En l'absence de nouvelles études répondant aux critères de sélection définis dans le cadre de cette mise à jour et permettant d'obtenir un consensus, le groupe de travail a opté pour ne pas établir de mention spécifique pour les tumeurs mucineuses. Pour les tumeurs mucineuses bilatérales, le groupe de travail recommande de réaliser une recherche de tumeur digestive.

TRAITEMENTS ADJUVANTS STADES IA/IB G2 OU G3 OU À CELLULES CLAIRES, STADES IC ET STADES IIA

RECOMMANDATIONS

EN CAS DE STADIFICATION COMPLÈTE	EN CAS DE STADIFICATION INCOMPLÈTE
<p>✓ STANDARDS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stades IA/IB G2 : il n’y a pas d’attitude Standard (se reporter aux Options). • Stades IA/IB G3, cellules claires ou ≥ IC : une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cycles doit être réalisée. • Stades IA G2 à IIA : Une recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs mucineuses bilatérales. 	<p>✓ STANDARDS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stades IA/IB G2 : une restadification chirurgicale doit être systématiquement proposée. • Stades IA/IB G3, cellules claires ou stades ≥ IC : une restadification chirurgicale doit être systématiquement proposée suivie par une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cycles s’ils n’y a pas de modification du stade après reprise chirurgicale. • Stades IA G2 à IIA : en cas de restadification impossible, une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cycles doit être réalisée. • Une recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs mucineuses bilatérales.
<p>✓ OPTIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stades IA/IB G2 : une surveillance ou une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cycles peuvent être proposées. • Stades IA/IB G2 ou G3, cellules claires ou stades ≥ IC : la chimiothérapie peut être complétée par 3 cycles supplémentaires pour un total de 6 cycles. • Les patientes peuvent être incluses dans un essai d’évaluation thérapeutique. 	<p>✓ OPTIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stades IA/IB G3, cellules claires ou stades ≥ IC : la chimiothérapie peut être complétée par 3 cycles supplémentaires pour un total de 6 cycles. • Stades IA/IB G2 ou G3, cellules claires ou stades ≥ IC : les patientes peuvent être incluses dans un essai d’évaluation thérapeutique.

ARGUMENTAIRE

TRAITEMENTS ADJUVANTS, STADES IA/IB G2 OU G3 OU À CELLULES CLAIRES, STADES IC ET STADES IIA

1. RÉSULTAT DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 2, 3 et 4.

Quatre nouvelles références sur la chimiothérapie intraveineuse ont été sélectionnées :

- 2 méta-analyses [ELIT2004A] [WINTERROACH2003] ;
- 2 essais randomisés de phase III [BELL2006] [YOUNG2003].

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les nouvelles données identifiées depuis 2003 sont présentées dans l'annexe 1.

2.1. Méta-analyses

Elit *et al.* ont réalisé une méta-analyse ayant pour objectif d'évaluer l'impact de plusieurs traitements complémentaires sur la survie de patientes atteintes de carcinomes ovariens de stades précoces [ELIT2004A]. Cette analyse a inclus 13 études publiées entre 1979 et 2003. Huit de ces essais sont inclus dans la mise à jour de 2003 [BOLIS1995] [CHIARA1994] [COLOMBO2003] [HRESHCHYSHYN1980] [TRIMBOS2003] [TROPE2000] [VERGOTE1992] [YOUNG1990]. Les auteurs ont rapporté un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie en cas de chimiothérapie par rapport à une absence de traitement complémentaire ($p = 0,01$). Un bénéfice significatif en termes de réduction du risque de récurrence a également été rapporté en faveur d'une chimiothérapie par rapport à une absence de traitement complémentaire ($p = 0,0004$). Un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale à 5 ans a également été rapporté en cas d'utilisation de sels de platine dans le protocole de chimiothérapie ($p = 0,008$). Néanmoins, en tenant compte du degré de stadification chirurgicale, aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée pour la survie à 5 ans ou le risque de récurrence (données *poolées* : *EORTC staging classification* : *optimal/modified* : respectivement, $RR = 0,81$ [IC95 : 0,58-1,21], $RR = 0,73$ [IC95 : 0,52-1,02]). Les données comparant chimiothérapie *vs* radiothérapie n'ont pu être *poolées* car les protocoles de chimiothérapie ne correspondaient pas aux protocoles standards pour 2 des 3 essais [GRONROOS1984] [HRESHCHYSHYN1980]. Un taux de récurrence significativement plus faible en cas de chimiothérapie a été observé dans le troisième essai (chimiothérapie : 6 % *vs* radiothérapie : 30 %, $p < 0,05$), mais cet essai comportait peu de patientes ($N = 36$ (CT) *vs* $N = 34$ (RT)). Les données issues des 4 études comparant une chimiothérapie et une radiothérapie intrapéritonéale (^{32}P) n'ont pas été *poolées* mais aucune de ces études n'a montré de différence statistiquement significative en termes de survie.

Winter-Roach *et al.* ont également réalisé une méta-analyse ayant pour objectif d'évaluer l'impact de plusieurs traitements complémentaires sur la survie de patientes atteintes de carcinomes ovariens de stades précoces [WINTERROACH2003]. Cette analyse a inclus 10 études publiées entre 1987 et 2003. Parmi les études sélectionnées. Neuf de ces essais sont inclus dans la mise à jour de 2003 [BOLIS1995] [CHIARA1994] [COLOMBO2003] [KOJS2001] [SELL1990] [TRIMBOS2003] [TROPE2000] [VERGOTE1992] [YOUNG1990].

Sept essais sont également inclus dans la méta-analyse d'Elit *et al.* [BOLIS1995] [CHIARA1994] [COLOMBO2003] [TRIMBOS2003] [TROPE2000] [VERGOTE1992] [YOUNG1990]. Les auteurs ont rapporté des résultats cohérents avec les résultats de la méta-analyse d'Elit *et al.* Un bénéfice en termes de survie globale et de survie sans récurrence a été observé en cas de chimiothérapie par rapport à une absence de traitement complémentaire. Le traitement prodigué aux patientes était une chimiothérapie à base de cisplatine pour 4 des 5 essais et le melphalan pour le cinquième essai. Un bénéfice en termes de survie globale et de survie sans récurrence a également été rapporté en ne prenant en compte que les essais évaluant une chimiothérapie à base de sels de platine. Au cours de cette même étude, aucune différence significative n'a été rapportée en termes de survie globale et de survie sans récurrence entre une chimiothérapie et une radiothérapie, quelles que soient les modalités de traitements employées. Aucune différence significative en termes de survie globale ou de survie sans récurrence n'a également été rapportée par les auteurs entre la réalisation d'une chimiothérapie associée à une radiothérapie par rapport à une radiothérapie seule.

Les critères de sélection présentés dans la méta-analyse d'Elit *et al.* sont pertinents mais ne permettent néanmoins pas de garantir l'exhaustivité de la sélection bibliographique et d'écarter un possible biais de publication. L'éventualité de ce biais n'est pas discutée par les auteurs et l'évaluation de la qualité méthodologique des essais inclus et les modalités de lecture critique ne sont pas présentées et ne permettent donc pas d'évaluer la pertinence de la sélection bibliographique. Le manque d'information sur les critères de sélection des patientes incluses dans les essais peut remettre en cause le regroupement des données pour la comparaison chimiothérapie *vs* pas de traitement complémentaire. Trois des 5 essais analysés dans cette comparaison comportent de petits effectifs (moins de 100 patientes par bras) [BOLIS1995] [TROPE2000] [YOUNG1990]. L'éventualité d'un biais de publication n'est pas non plus discutée dans la méta-analyse de Winter-Roach *et al.* Les modalités de lecture critique ne sont pas présentées et le manque d'information sur les critères de sélection des patientes incluses dans les essais peut remettre en cause le regroupement des données d'autant plus qu'aucun test d'hétérogénéité ou d'association n'est présenté. La fiabilité (absence de biais) et la pertinence clinique (applicabilité) des résultats obtenus sont donc discutables pour ces 2 méta-analyses.

2.2. Essais randomisés de phase III

Bell *et al.* ont évalué l'impact du nombre de cycles de chimiothérapie sur la survie de 427 patientes atteintes de cancers ovariens de stades I et II [BELL2006]. Les modalités de traitement étaient les suivantes :

- 3 cycles : carboplatine + paclitaxel (bras A, 213 patientes) ;
- 6 cycles : carboplatine + paclitaxel (bras B, 214 patientes).

Le nombre de cycles de chimiothérapie administrés n'a pas eu d'impact significatif sur le taux de récurrence et sur le taux de décès lors de cette étude. De plus, l'augmentation du nombre de cycles de chimiothérapie s'est accompagnée d'une augmentation significative de la toxicité. Davantage de cas de neurotoxicités de grade 3 et 4 ont été rapportés en cas d'administration de 6 cycles ($p < 0,01$). L'augmentation du nombre de cycles de chimiothérapie s'est également accompagnée d'une augmentation significative de la toxicité hématologique (granulocytopenie, grade 4, $p < 0,01$; anémie (grade ≥ 2), $p < 0,01$).

L'essai randomisé de phase III mené par Young *et al.* [YOUNG2003] est inclus dans la méta-analyse d'Elit *et al.* [ELIT2004A] et n'a donc pas fait l'objet ici d'une analyse détaillée.

La fiabilité des résultats rapportés dans l'étude de Bell *et al.* peut être remise en cause. La méthode d'analyse statistique n'est pas suffisamment bien décrite et l'imprévisibilité de la randomisation n'est pas vérifiable du fait d'une description insuffisante de la méthode de randomisation dans l'essai. Néanmoins, la pertinence clinique de cet essai demeure acceptable (critère de jugement principal cliniquement pertinent, représentativité des patientes vues en pratique médicale courante, l'importance de l'effet cliniquement pertinent, balance bénéfique/risque acceptable, pertinence du comparateur).

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

Il existe un bénéfice en termes de survie globale et de survie sans récurrence en faveur de la chimiothérapie (à base de sels de platine) par rapport à une absence de traitement uniquement en cas de stadification chirurgicale incomplète (niveau de preuve A). Il n'y a pas de différence en termes de survie globale et de survie sans récurrence entre une chimiothérapie et une radiothérapie (niveau de preuve A). L'addition d'une chimiothérapie à une radiothérapie n'a pas d'impact sur la survie globale et la survie sans récurrence (niveau de preuve A). L'augmentation du nombre de cycles de chimiothérapie n'a pas d'impact significatif sur le taux de récurrence mais s'accompagne d'une toxicité hématologique plus élevée (niveau de preuve B1).

La chirurgie doit permettre la réalisation d'une stadification complète. Avant tout traitement adjuvant, les toxicités spécifiques de toutes les options thérapeutiques disponibles doivent être expliquées aux patientes. De plus, les différences de toxicité entre les différents traitements doivent également être expliquées aux patientes. Si la décision d'effectuer une radiothérapie est prise, il est recommandé de réaliser exclusivement une radiothérapie abdominopelvienne et non une radiothérapie pelvienne seule. Cependant, cette technique s'accompagne d'une toxicité plus importante et n'apporte pas de bénéfice supérieur par rapport à celui de la chimiothérapie. Par conséquent, elle n'est plus proposée par la majorité des équipes soignantes. Le groupe de travail a donc opté pour ne pas la retenir comme Option.

Concernant les modalités de réalisation d'une chimiothérapie, il n'y a pas assez de données de la littérature pour conclure formellement sur le nombre de cycles de chimiothérapie à administrer (une seule étude [BELL2006] comportant des limites méthodologiques, a évalué le nombre de cycles à administrer (3 cycles *vs* 6 cycles). Cette étude n'a pas montré de bénéfice en cas d'administration de 6 cycles plutôt que 3. Néanmoins, en regard des pratiques actuelles, le groupe de travail préconise de réaliser un traitement incluant au moins 3 cycles de chimiothérapie.

Le groupe de travail confirme la position prise en 2003 sur la radiothérapie isotopique. Par conséquent, la radiothérapie isotopique n'est pas recommandée.

Pour les tumeurs mucineuses bilatérales, le groupe de travail recommande de réaliser une recherche de tumeur digestive.

TRAITEMENTS ADJUVANTS STADES IIB ET IIC, SANS RÉSIDU MACROSCOPIQUE

RECOMMANDATIONS

✓ **STANDARDS**

- Les patientes doivent bénéficier de 6 cycles de chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine.
- Une recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs mucineuses bilatérales.

✓ **OPTION**

- Les patientes peuvent être incluses dans un essai d'évaluation thérapeutique.

ARGUMENTAIRE

TRAITEMENTS ADJUVANTS, STADES IIB ET IIC, SANS RÉSIDU MACROSCOPIQUE

1. RÉSULTAT DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 2, 3 et 4. Aucune nouvelle référence n'a été sélectionnée.

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

En l'absence de nouvelles données sélectionnées, aucune synthèse n'a été réalisée.

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

Avant tout traitement adjuvant, les toxicités spécifiques de toutes les alternatives thérapeutiques disponibles doivent être expliquées aux patientes. De même, les différences de toxicité entre les différents traitements adjuvants doivent également être expliquées aux patientes. Si la décision d'effectuer une radiothérapie est prise, il est recommandé de réaliser exclusivement une radiothérapie abdominopelvienne et non une radiothérapie pelvienne seule. Cependant, cette technique s'accompagne d'une toxicité plus importante et n'apporte pas de bénéfice supérieur par rapport à celui de la chimiothérapie. Par conséquent, elle n'est plus proposée par la majorité des équipes soignantes. Le groupe de travail a donc opté pour ne pas la retenir comme Option.

Le groupe de travail confirme également la position prise en 2003 sur la radiothérapie isotopique : la radiothérapie isotopique n'est pas recommandée.

Pour les traitements pas chimiothérapie intraveineuse, le groupe de travail préconise la réalisation de 6 cycles, en regard des pratiques actuelles et en l'absence de nouvelles données probantes sur ce sujet.

Pour les tumeurs mucineuses bilatérales, le groupe de travail recommande de réaliser une recherche de tumeur digestive.

TRAITEMENTS ADJUVANTS STADES III ET IV, SANS RÉSIDU MACROSCOPIQUE

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARDS

- Les patientes doivent bénéficier d'une chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel pour un minimum de 6 cycles.
- Une recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs mucineuses bilatérales.

✓ OPTIONS

- Une chimiothérapie intrapéritonéale à base de sels de platine, réalisée par une équipe ayant l'expérience de cette modalité thérapeutique, peut être proposée chez des patientes clairement informées sur les avantages en survie et sur les inconvénients (effets secondaires, difficultés d'applications) de la chimiothérapie intrapéritonéale. En l'absence d'expérience de l'équipe soignante en chimiothérapie intrapéritonéale, la voie intraveineuse est préconisée.
- Lorsque l'état physiologique de la patiente ne permet pas l'administration d'une chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel, il peut être proposé une monochimiothérapie intraveineuse par carboplatine.
- Les patientes peuvent être incluses dans un essai d'évaluation thérapeutique.

ARGUMENTAIRE

TRAITEMENTS ADJUVANTS, STADES III ET IV, SANS RÉSIDU MACROSCOPIQUE

1. RÉSULTAT DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 2, 3 et 4.

Sept nouvelles références sur la chimiothérapie intrapéritonéale ont été sélectionnées.

- 4 méta-analyses [ELIT2007] [KYRGIYOU2006] [JAABACK2006] [HESS2007] ;
- 3 essais randomisés de phase III [ARMSTRONG2006] [WALKER2006] [WENZEL2007].

Aucune nouvelle référence n'a été sélectionnée sur la chimiothérapie intraveineuse.

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les nouvelles données identifiées depuis 2003 sont présentées dans l'annexe 1.

2.1. Méta-analyses

Dans une méta-analyse incluant 7 essais randomisés publiés entre 1994 et 2006, Elit *et al.* ont comparé la chimiothérapie intrapéritonéale et la chimiothérapie intraveineuse dans le traitement complémentaire post-chirurgical de patientes atteintes de cancers ovariens de stades avancés [ELIT2007]. Cinq essais étaient inclus dans la mise à jour de 2003 [GADDUCCI2000] [KIRMANI1994] [MARKMAN2001] [POLYZOS1999] [YEN2001]. À l'exception de l'essai mené par Kirmani *et al.* en 1994 [KIRMANI1994], tous les essais ont comparé des combinaisons de chimiothérapie incluant soit du cisplatine soit du carboplatine administrées par voie intraveineuse ou intrapéritonéale. Les auteurs ont rapporté un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie sans progression à 5 ans en cas de chimiothérapie intrapéritonéale par rapport à une chimiothérapie intraveineuse ($p = 0,02$). Il a également été rapporté un bénéfice significatif en termes de survie globale à 5 ans en faveur de la chimiothérapie intrapéritonéale ($p = 0,02$). Néanmoins, la toxicité non hématologique de grade 3 ou 4 (gastro-intestinale, neurologique, métabolique, douleurs, rénale ou génito-urinaire) s'avère significativement plus élevée en cas de chimiothérapie intrapéritonéale [ARMSTRONG2006] [MARKMAN2001]. La toxicité hématologique de grades 3 ou 4 s'avère également significativement plus élevée en cas de chimiothérapie intrapéritonéale, notamment pour la thrombocytopenie [ARMSTRONG2006] [MARKMAN2001]. Pour les leucopénies les auteurs ont rapporté des résultats plus contradictoires. Un essai de grande envergure (plus de 200 patientes) a rapporté davantage de leucopénies en cas de chimiothérapie intrapéritonéale [ARMSTRONG2006] alors qu'un autre essai de grande envergure ainsi que 2 essais avec des effectifs plus faibles ont observé plus de leucopénies en cas de chimiothérapie intraveineuse [ALBERTS1996] [YEN2001] [POLYZOS1999].

Dans une méta-analyse incluant 6 essais randomisés publiés entre 1996 et 2006, Hess *et al.* ont également comparé la chimiothérapie intrapéritonéale et la chimiothérapie intraveineuse dans le traitement complémentaire post-chirurgical chez 1 716 patientes atteintes de cancers ovariens de stades avancés [HESS2007]. La totalité des essais inclus dans cette étude sont également inclus dans la méta-analyse menée par Elit *et al.* Les résultats de cette méta-

analyse sont cohérents avec les résultats de la méta-analyse d'Elit *et al.* en termes de survie sans progression et de survie globale. Les auteurs ont rapporté un bénéfice significatif en cas de chimiothérapie intrapéritonéale par rapport à une chimiothérapie intraveineuse (respectivement $p = 0,001$ et $p = 0,0007$). Concernant la toxicité induite par les traitements complémentaires, les auteurs n'ont pas rapporté de différence significative entre les deux modalités de traitements pour la toxicité hématologique (grade ≥ 3) (données *poolées* sur 4 ou 6 études). En revanche, la chimiothérapie intrapéritonéale a induit significativement plus de toxicités non hématologiques (grade ≥ 3) (toxicité gastro-intestinale, fièvre, ototoxicité) (données *poolées* sur 2 ou 4 études).

Kyrgiou *et al.* ont réalisé une méta-analyse ayant pour objectif d'évaluer l'impact de plusieurs traitements complémentaires sur la survie de patientes atteintes de cancers ovariens de stades avancés [KYRGIU2006]. Cette analyse a inclus 60 études publiées entre 1978 et 2006 pour un total de 15 609 patientes. Vingt-neuf des 60 études étaient inclus dans la mise à jour de 2003 et 6 essais sont également inclus dans la méta-analyse d'Elit *et al.* publiée en 2007 [ALBERTS1996] [ARMSTRONG2006] [GADDUCCI2000] [KIRMANI1994] [MARKMAN2001] [YEN2001]. Une diminution significative de 41 % du risque de décès a été rapportée par les auteurs en cas de polychimiothérapie intrapéritonéale (ip) incluant des sels de platine par rapport à une monochimiothérapie intraveineuse (iv) n'incluant ni sels de platine, ni taxanes (HR = 0,59 [IC95 : 0,45-0,79]). En cas de polychimiothérapie iv incluant des sels de platine, la diminution du risque de décès est de 31 % par rapport à une monochimiothérapie iv n'incluant ni sels de platine, ni taxanes (HR = 0,69 [IC95 : 0,60-0,80]). La différence entre les deux modes d'administration est conservée en cas de combinaison sels de platine + taxanes. La diminution du risque de décès est de 55 % en cas de polychimiothérapie ip par rapport à une monochimiothérapie iv n'incluant ni sels de platine, ni taxanes contre 43 % en cas de polychimiothérapie iv (respectivement HR = 0,45 [IC95 : 0,32-0,62], HR = 0,57 [IC95 : 0,47-0,70]) [KYRGIU2006]. Un bénéfice non significatif en termes de survie a été mis en évidence en cas de polychimiothérapie ip incluant des sels de platine par rapport à une polychimiothérapie iv incluant également des sels de platine (HR = 1,16 [IC95 : 0,90-1,50]). Néanmoins, cette différence entre les deux modes d'administration est significative en cas de combinaison sels de platine et taxanes (HR = 1,28 [IC95 : 1,07-1,53]).

Dans la méta-analyse de Jaaback *et al.* évaluant l'intérêt de la chimiothérapie ip dans le traitement complémentaire post-chirurgical des patientes atteintes de cancers ovariens de stades avancés, 8 essais randomisés publiés entre 1994 et 2002 ont été inclus pour un total de 1 819 patientes [JAABACK2006]. Six des 8 essais sont également inclus dans la méta-analyse d'Elit *et al.* et étaient inclus dans la mise à jour de 2003 [ARMSTRONG2002] [GADDUCCI2000] [KIRMANI1994] [MARKMAN2001] [POLYZOS1999] [YEN2001]. Les résultats de cette étude sont cohérents avec les résultats de la méta-analyse d'Elit *et al.* publiée en 2007. Des risques de décès et de récurrence significativement plus faibles ont été rapportés en cas de chimiothérapie IP par rapport à une chimiothérapie IV (respectivement $p = 0,0002$ et $p = 0,0004$). De plus, la toxicité non-hématologique de grades 3 ou 4 (fièvre, fatigue, toxicité gastro-intestinale, infection, métabolique, douleurs, perte d'audition) s'est également avérée significativement plus élevée en cas de chimiothérapie intrapéritonéale. Néanmoins, aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les deux modes d'administration pour la toxicité non hématologique de grades 3 ou 4.

L'éventualité d'un biais de publication n'est pas discutée par les auteurs des 4 méta-analyses [ELIT2007] [KYRGIU2006] [JAABACK2006] [HESS2007]. Le manque d'information sur les critères de sélection des patientes incluses dans les essais peut remettre en cause le regroupement des données de ces 4 études et les analyses de sensibilité permettant d'éprouver la stabilité des résultats ne sont pas présentées dans 2 des 4 études [ELIT2007]

[KYRGIYOU2006]. Les modalités de lecture critique ne sont pas présentées dans la méta-analyse menée par Elit *et al.* L'absence de test d'hétérogénéité ou d'association peut remettre en question le regroupement des données d'autant plus que les résultats des essais inclus ne sont pas homogènes. Parmi les 7 essais inclus, le calcul de la puissance de l'essai n'était pas décrit pour 2 essais [POLYZOS1999] [KIRMANI1994] et 2 essais ont été arrêtés prématurément [GADDUCCI2000] [KIRMANI1994]. L'évaluation de la qualité méthodologique des essais inclus dans la méta-analyse de Kyrgiou *et al.* n'est pas présentée [KYRGIYOU2006] et il y a une grande hétérogénéité des protocoles de chimiothérapies et aucun test d'hétérogénéité ou d'association n'est présenté. La méthode d'analyse statistique n'est pas présentée dans la méta-analyse menée par Jaaback *et al.* [JAABACK2006]. La fiabilité (absence de biais) et la pertinence clinique (applicabilité) des résultats obtenus sont donc discutables pour 3 des 4 méta-analyses [ELIT2007] [KYRGIYOU2006] [JAABACK2006].

2.2. Essais randomisés de phase III

L'essai randomisé conduit par Armstrong *et al.* [ARMSTRONG2006] est inclus dans les méta-analyses d'Elit *et al.* [ELIT2007], de Kyrgiou *et al.* [KYRGIYOU2006] et de Hess *et al.* [HESS2007]. Cet essai n'a donc pas fait l'objet ici d'une analyse détaillée. Les essais randomisés menés par Walker *et al.* [WALKER2006] et par Wenzel *et al.* [WENZEL2007] décrivent les résultats de l'essai de Armstrong *et al.* Par conséquent, ces 2 essais n'ont pas fait l'objet ici d'une analyse détaillée.

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

Il y a un bénéfice significatif en termes de survie en cas de polychimiothérapie intrapéritonéale associant sels de platine et taxanes par rapport à une polychimiothérapie intraveineuse associant également sels de platine et taxanes (niveau de preuve A). Néanmoins, la toxicité s'avère plus élevée en cas de chimiothérapie intrapéritonéale (niveau de preuve B1).

Les résultats sur la chimiothérapie intrapéritonéale sont intéressants malgré une mise en place difficile et une toxicité plus élevée que la chimiothérapie intraveineuse. Dans tous les cas de figures, aucun cathéter ne doit être posé si un geste digestif est réalisé durant l'intervention. Au vu des difficultés pratiques et des toxicités engendrées, il apparaît très difficile de proposer une chimiothérapie intrapéritonéale en Standard actuellement. En l'absence de nouvelles études répondant aux critères de sélection définis dans le cadre de cette mise à jour, le groupe de travail ne recommande pas l'administration de plusieurs molécules par la voie intrapéritonéale.

Compte tenu de l'absence de nouvelles études répondant aux critères de sélection définis dans le cadre de cette mise à jour et ayant évalué la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale, cette modalité thérapeutique ne doit être proposée que dans le cadre de protocoles d'évaluation. Il s'agit encore d'un axe de recherche.

En l'absence de nouvelles études répondant aux critères de sélection définis dans le cadre de cette mise à jour et évaluant l'impact du nombre de cycles de chimiothérapie intraveineuse sur la prise en charge des patientes, le groupe de travail préconise de réaliser au moins 6 cycles de chimiothérapie intraveineuse. Le traitement Standard est une chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel pour un minimum de 6 cycles. Les sels de platine sont les principales molécules dans le traitement des cancers de l'ovaire. Le carboplatine présente une toxicité extra-hématologique plus faible que le cisplatine tout en ayant une efficacité identique. De plus, le carboplatine permet un traitement en

ambulatoire. Par conséquent, le groupe de travail préconise de réaliser une monochimiothérapie intraveineuse par carboplatine lorsque l'état physiologique de la patiente ne permet pas l'administration du traitement Standard. Pour les tumeurs mucineuses bilatérales, le groupe de travail recommande de réaliser une recherche de tumeur digestive.

TRAITEMENTS ADJUVANTS STADES IIB A IV AVEC RÉSIDU MACROSCOPIQUE

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARDS

- Les patientes doivent bénéficier de 6 cycles de chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel.
- La radiothérapie et la chimiothérapie intrapéritonéale ne doivent pas être proposées.
- Une recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs mucineuses bilatérales.

✓ OPTIONS

- La chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel peut être prolongée pour 3 cycles supplémentaires.
- Une monochimiothérapie par carboplatine peut être proposée en première ligne aux patientes en cas de comorbidité.
- Deux ou 3 cycles de chimiothérapie intraveineuse peuvent être proposés si la chirurgie initiale ne permet pas une réduction complète du volume tumoral sans risque chirurgical ou sans séquelles excessives. L'objectif est de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle⁷.
- La cytoréduction après 6 cycles ne peut être envisagée que si la cytoréduction complète après 2 ou 3 cycles n'est pas possible⁸.
- Les patientes peuvent être incluses dans un essai d'évaluation thérapeutique.

⁷ Options issues des recommandations sur le traitement chirurgical du cancer de l'ovaire disponibles en version intégrale sur le site de l'INCa à l'adresse suivante : www.e-cancer.fr.

⁸ Idem

ARGUMENTAIRE

TRAITEMENTS ADJUVANTS, STADES IIB À IV AVEC RÉSIDU MACROSCOPIQUE

1. RÉSULTAT DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 2, 3 et 4.

Quatorze nouvelles références sur la chimiothérapie intraveineuse ont été sélectionnées :

- 12 essais randomisés de phase III [ARAVANTINOS2005] [DUBOIS2006] [KRISTENSEN2003] [PFISTERER2006] [REED2006] [VASEY2004] [VASEY2006] [GREIMEL2006] [MOBUS2007] [SPRIGGS2007] [RAYCOQUARD2007] [NICOLETTO2007] ;
- 2 essais randomisés de phase II [CLAMP2006] [MINAGAWA2006].

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les nouvelles données identifiées depuis 2003 sont présentées dans l'annexe 1.

2.1. Essais randomisés de phase III

Reed *et al.* ont comparé une monochimiothérapie à base de carboplatine (bras A, N = 102) et une monochimiothérapie incluant du tréosulfan (bras B, N = 102) dans le cadre de la prise en charge de 204 patientes atteintes de cancers ovariens de stades avancés et inaptes à recevoir une chimiothérapie à base de cisplatine à haute dose [REED2006]. L'essai a été arrêté prématurément en raison du bénéfice en termes de survie et du taux de réponse mis en évidence lors de l'analyse intermédiaire en faveur de la chimiothérapie à base de carboplatine. Les auteurs ont rapporté un taux de progression relatif statistiquement plus élevé en cas d'administration de tréosulfan ($p < 0,001$) et un taux de décès relatif significativement plus faible en cas de chimiothérapie à base de carboplatine ($p < 0,026$). Un taux de réponse global (réponse complète ou partielle) statistiquement plus élevé a été observé en cas d'administration de carboplatine ($p = 0,008$). Néanmoins, l'administration de carboplatine s'est avérée plus toxique sur le plan hématologique avec davantage de cas de neutropénies et d'anémies de grades 3 ou 4 observés (respectivement $p = 0,007$ et $p < 0,001$). Deux essais randomisés ont évalué l'addition de l'épirubicine à un protocole de chimiothérapie combinant carboplatine et paclitaxel [DUBOIS2006] [KRISTENSEN2003]. Dans l'étude de Du Bois *et al.* menée sur 1 282 patientes, l'addition d'épirubicine n'a pas eu d'impact significatif sur le taux de réponse, la survie globale et sur la survie sans progression. De plus, le protocole de chimiothérapie incluant l'épirubicine s'est avéré significativement plus toxique pour les patientes. Un nombre plus important de cas de toxicités hématologiques de grades 3 ou 4 a été observé en cas d'administration d'épirubicine ($p < 0,0001$). Les auteurs ont rapporté significativement plus de réductions de doses en cas d'addition d'épirubicine au protocole par rapport au protocole n'incluant que carboplatine et paclitaxel ($p < 0,0001$). Le recours à l'utilisation d'antibiotiques et de G-CSF a été également significativement plus élevé en cas d'addition d'épirubicine au protocole de chimiothérapie ($p < 0,0001$) [DUBOIS2006]. Dans l'analyse intermédiaire menée par Kristensen *et al.* sur 872 patientes, il a également été rapporté une toxicité plus élevée en cas d'addition d'épirubicine

[KRISTENSEN2003]. Davantage de cas de neutropénies fébriles ($p < 0,0001$) et de toxicités non hématologiques (nausées, vomissements, mucite) ($p < 0,01$) ont été rapportés. Les résultats en termes de réponse tumorale sont également concordants avec les résultats de l'étude de Du Bois *et al.* [DUBOIS2006]. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux protocoles de chimiothérapie pour le taux de réponse global. Néanmoins, au cours de cette étude, les auteurs ont rapporté un taux de réponse complète plus élevé en cas d'addition d'épirubicine.

Dans une étude menée sur 1 077 patientes, Vasey *et al.* ont comparé l'impact sur la survie sans progression d'un protocole de chimiothérapie incluant carboplatine et paclitaxel par rapport à un protocole incluant carboplatine et docétaxel [VASEY2004]. Au cours de cette étude, aucune différence n'a été observée entre les deux protocoles pour la survie sans progression. Les auteurs n'ont pas rapporté de différence en termes de taux de réponse et de survie globale. Néanmoins, le protocole incluant docétaxel et carboplatine a induit significativement plus de neutropénies ($p < 0,001$). En revanche, les auteurs ont rapporté davantage de cas de neurotoxicités (sensorielle et motrice) en cas d'administration de la combinaison paclitaxel + carboplatine ($p < 0,001$).

Vasey *et al.* ont évalué le taux de réalisation complète du traitement prévu en cas d'addition de gemcitabine (1 semaine (bras B, N = 44) ou 3 semaines (bras C, N = 44)) à un protocole de chimiothérapie combinant carboplatine et docétaxel (bras A, N = 44) sur 132 patientes [VASEY2006]. Au cours de cette étude, aucun des protocoles de chimiothérapie évalués n'a permis d'obtenir un taux de réalisations complète du traitement prévu statistiquement supérieur à 60 % ((A), $p = 0,102$; (B), $p = 0,056$; (C), $p = 0,982$). Les auteurs ont rapporté des durées de survie sans progression comparables (15,5 mois [IC95 : 10,5-20,6] (A), 18,1 mois [IC95 : 15,9-20,3] (B), 13,7 mois [IC95 : 12,8-14,6] (C)). L'addition de gemcitabine s'est accompagnée d'une augmentation du nombre de cas d'anémies, de thrombocytopénies et de dyspnées. Néanmoins, il a été observé davantage de cas de neutropénies en cas d'administration du protocole n'incluant pas de gemcitabine ($p = 0,015$).

Pfisterer *et al.* ont évalué l'impact de l'administration de topotécan faisant suite à un protocole combinant carboplatine et paclitaxel sur la survie globale dans un essai randomisé incluant 1 308 patientes [PFISTERER2006]. Au cours de cette étude, l'addition du topotécan n'a pas eu d'impact significatif sur la survie globale des patientes. Aucun impact en termes de survie sans progression et de taux de réponse global n'a été rapporté. Le protocole incluant le topotécan est apparu significativement plus toxique avec davantage de cas de toxicités hématologiques de grade 3 ou 4 (anémie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie) rapportés ($p < 0,001$).

Dans une étude menée sur 247 patientes, Aravantinos *et al.* ont évalué l'impact sur la survie de la combinaison paclitaxel + alternance carboplatine/cisplatine par rapport à un protocole incluant paclitaxel et carboplatine [ARAVANTINOS2005]. Au cours de cette étude, l'alternance carboplatine/cisplatine n'a eu aucun impact sur la survie globale et la survie sans progression des patientes. Les deux protocoles de chimiothérapie se sont avérés équivalents en termes de taux de réponse et de toxicité hormis une augmentation des nausées et des vomissements en cas d'alternance des sels de platine ($p = 0,02$).

Möbus *et al.* ont comparé l'impact d'une chimiothérapie séquentielle à haute dose à base de sels de platine (bras A : N = 78) par rapport à une chimiothérapie standard également à base de sels de platine (bras B : N = 71) sur la survie sans progression de 149 patientes [MOBUS2007]. Aucune différence significative n'a été rapportée par les auteurs en termes de survie sans progression entre les deux modalités thérapeutiques. La chimiothérapie séquentielle à haute dose n'a pas eu d'impact significatif sur la survie globale des patientes (critère de jugement secondaire).

Spriggs *et al.* ont évalué l'impact d'une administration prolongée de paclitaxel (96 heures) combinée avec du cisplatine (bras B, N = 140) par rapport à une chimiothérapie combinant cisplatine et paclitaxel (24 heures) (bras A, N = 140) sur la survie de 280 patientes [SPRIGGS2007]. Aucune différence significative en termes de survie globale (critère de jugement principal) et de survie sans progression (critère de jugement secondaire) n'a été rapportée par les auteurs entre les deux modalités thérapeutiques. Davantage de cas de granulocytopenies de grade 4 ont été observés en cas d'administration non prolongée de paclitaxel ($p < 0,001$). En revanche, l'administration prolongée de paclitaxel a induit significativement plus d'anémies de grade 4 ($p = 0,003$). Cependant, l'essai a été arrêté prématurément à l'issue de l'analyse intermédiaire en raison de l'obtention de résultats négatifs.

Dans une étude menée sur 164 patientes, Ray-Coquard *et al.* ont évalué l'impact d'une administration incluant cyclophosphamide à haute dose, épirubicine, cisplatine et filgratrim (bras B : N = 79) sur la survie globale par rapport à l'association cyclophosphamide (dose standard), épirubicine et cisplatine (bras A : N = 85) [RAYCOQUARD2007]. L'augmentation de la dose de cyclophosphamide administrée n'a pas eu d'impact significatif sur la survie globale à 2 ans. La durée de survie médiane s'est avérée équivalente entre les deux bras. Les auteurs n'ont pas rapporté d'impact significatif de l'augmentation de la dose de cyclophosphamide administrée sur la survie sans progression médiane (critère de jugement secondaire). Cependant, l'augmentation de la dose de cyclophosphamide administrée s'est accompagné de toxicités hématologiques de grades 3-4 (anémie, thrombocytopenie) et non hématologiques de grades 3-4 (infections) significativement plus élevées (respectivement, $p = 0,003$, $p = 0,002$ et $p = 0,004$).

L'étude menée par Nicoletto *et al.* avait pour objectif de comparer la survie à long terme de patientes ayant reçu soit une chimiothérapie incluant adriamycine et cyclophosphamide (bras A : N = 81), soit une chimiothérapie associant cisplatine et cyclophosphamide (bras B = 80) [NICOLETTO2007]. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de survie globale à 5 ans, 10 ans et 15 ans entre les deux modalités thérapeutiques. De même, aucune différence significative n'a également été rapportée en termes de survie sans récurrence à 5 ans, 10 ans et 15 ans.

L'étude publiée par Greimel *et al.* [GREIMEL2006] décrit des résultats d'une étude menée par Du Bois *et al.* [DUBOIS2003] analysée lors de la mise à jour de 2003. Cet essai n'a donc pas fait l'objet ici d'une analyse détaillée.

La fiabilité des résultats rapportés par les 11 études analysées peut être remise en cause [ARAVANTINOS2005] [DUBOIS2006] [KRISTENSEN2003] [PFISTERER2006] [REED2006] [VASEY2004] [VASEY2006] [MOBUS2007] [SPRIGGS2007] [RAYCOQUARD2007] [NICOLETTO2007]. L'imprévisibilité de la randomisation n'est pas vérifiable du fait d'une description insuffisante de la méthode de randomisation dans 9 des 11 essais [ARAVANTINOS2005] [DUBOIS2006] [PFISTERER2006] [VASEY2004] [VASEY2006] [MOBUS2007] [SPRIGGS2007] [RAYCOQUARD2007] [NICOLETTO2007]. De plus, les éléments concernant les arrêts de traitements, les déviations aux protocoles ainsi que les traitements concomitants ne sont pas suffisamment bien décrits pour les 11 essais analysés. La méthode d'analyse statistique n'est pas suffisamment bien décrite dans 3 essais [KRISTENSEN2003] [PFISTERER2006] [SPRIGGS2007] et l'effectif évalué s'est avéré inférieur à l'échantillon nécessaire décrit pour 4 études (204 vs 300 dans l'étude de Reed, 149 vs 208 dans l'étude de Mobus, 280 vs 324 dans l'étude de Spriggs et 164 vs 390 dans l'étude de Ray-Coquard). La taille de l'échantillon nécessaire n'est pas justifiée dans les études menées par du Bois *et al.* et par Nicoletto *et al.* [DUBOIS2006] [NICOLETTO2007]. La pertinence clinique des 11 études analysées apparaît également critiquable. L'importance de l'effet observé n'est pas cliniquement pertinente la balance bénéfique/risque n'apparaît pas acceptable dans 10 des 11 essais [ARAVANTINOS2005] [DUBOIS2006] [KRISTENSEN2003]

[PFISTERER2006] [REED2006] [VASEY2006] [MOBUS2007] [SPRIGGS2007] [RAYCOQUARD2007] [NICOLETTO2007]. Le critère de jugement n'est pas pertinent cliniquement et ne correspond pas à l'objectif thérapeutique du traitement pour 3 essais [ARAVANTINOS2005] [VASEY2004] [VASEY2006]. L'essai de Reed *et al.* a été arrêté prématurément lors de l'analyse intermédiaire en raison de résultats cliniques significatifs en faveur du carboplatine par rapport au tréosulfan [REED2006]. L'essai conduit par Spriggs *et al.* [SPRIGGS2007] a également été arrêté prématurément mais en raison de résultats négatifs. Dans les études de Möbus *et al.* et de Ray-Coquard *et al.*, les patientes incluses dans les essais n'étaient pas représentatives des patientes vues en pratique médicale courante (sélection des patientes en vue de l'administration d'une chimiothérapie à haute dose) induisant de ce fait un biais de sélection [MOBUS2007] [RAYCOQUARD2007]. L'effet n'a pas été déterminé par rapport à un traitement de référence validé (paclitaxel-carboplatine) dans les études de Ray-Coquard *et al.* et par Nicoletto *et al.*, [RAYCOQUARD2007] [NICOLETTO2007] et l'essai de Nicoletto *et al.* manque de puissance pour détecter une différence significative entre les deux options thérapeutiques [NICOLETTO2007].

2.2. Essais randomisés de phase II

Clamp *et al.* ont évalué le taux de réalisation complète du traitement prévu en cas d'addition de l'irinotécan à un protocole combinant carboplatine et docétaxel dans une étude incluant 100 patientes [CLAMP2006]. Au cours de cette étude de faisabilité, aucun des deux protocoles de chimiothérapie évalués n'a satisfait au critère de faisabilité d'un taux de réalisation complète du traitement prévu à 8 cycles statistiquement supérieur à 60 %. Les auteurs ont rapporté significativement moins de cas de neutropénies de grades 3 ou 4 en cas d'addition de l'irinotécan au protocole ($p < 0,001$). En revanche, davantage de cas de toxicités gastro-intestinales (nausées, diarrhées) de grades 3 ou 4 ont été observés en cas d'administration du traitement incluant l'irinotécan ($p < 0,001$).

Dans un essai incluant 50 patientes, Minagawa *et al.* ont évalué la faisabilité, en termes de toxicité, de la réalisation d'un traitement de première ligne combinant docétaxel et cisplatine (bras A, N = 23) [MINAGAWA2006]. Ce protocole a été comparé à un protocole associant docétaxel et carboplatine (bras B, N = 27). Au cours de cette étude, les traitements ont pu être menés à terme dans 91 % (A) et 89 % (B) des cas. Aucun cas d'arrêt de traitement ou de décès n'a été induit par la toxicité des traitements administrés. Au cours de cette étude, les toxicités associées aux deux protocoles de chimiothérapie se sont avérées globalement comparables. Néanmoins, les auteurs ont rapporté davantage de cas de neutropénies de grade 4 et de diarrhées (grades 1-3) en cas d'administration du traitement associant docétaxel et carboplatine (respectivement, $p = 0,013$ et $p = 0,020$).

La qualité méthodologique de ces 2 études sont également critiquables car la fiabilité des résultats obtenus peut être remise en cause [CLAMP2006] [MINAGAWA2006]. L'imprévisibilité de la randomisation n'est pas vérifiable du fait d'une description insuffisante de la méthode de randomisation dans les 2 essais. De plus, les éléments concernant les arrêts de traitements, les déviations aux protocoles ainsi que les traitements concomitants au sein des 2 études ne sont pas suffisamment bien décrits. Dans l'étude menée par Minagawa *et al.*, la méthode d'analyse statistique n'est pas suffisamment bien décrite et la taille de l'échantillon nécessaire n'est pas justifiée et les analyses ont été réalisées sur un effectif très restreint (50 patientes) [MINAGAWA2006]. L'importance de l'effet n'apparaît pas cliniquement pertinente et la balance bénéfice/risque n'apparaît pas acceptable pour ces 2 études. Le critère de jugement n'apparaît pas pertinent cliniquement et ne correspond pas à l'objectif thérapeutique du traitement pour les 2 essais.

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

L'addition de l'épirubicine à l'association carboplatine/paclitaxel n'apporte aucun bénéfice en termes de survie globale (niveau de preuve B2). Il n'y a pas de différence entre le paclitaxel et le docétaxel en termes de survie sans progression en cas d'association avec le carboplatine (niveau de preuve B1). L'addition du topotécan à l'association carboplatine/paclitaxel n'apporte aucun bénéfice en termes de survie globale (niveau de preuve B1). L'alternance carboplatine/cisplatine n'a pas d'impact sur la survie des patientes en cas d'association avec le paclitaxel par rapport à une association paclitaxel/carboplatine (niveau de preuve B1).

En l'absence de nouvelles études répondant aux critères de sélection définis dans le cadre de cette mise à jour et permettant de montrer un réel bénéfice en cas d'administration de plus de 6 cycles de chimiothérapie, il apparaît difficile de recommander une chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel pour plus de 6 cycles en Standard. Néanmoins, en regard des pratiques actuelles, il peut être proposé en Option aux patientes de prolonger la chimiothérapie intraveineuse pour 3 cycles supplémentaires après les 6 cycles recommandés en Standard.

Aucune étude permettant d'évaluer, en termes de bénéfice (survie, toxicité, réponse, etc.), une chimiothérapie intrapéritonéale par rapport à une chimiothérapie intraveineuse chez des patientes présentant des résidus macroscopiques n'est disponible. Les seules études disponibles actuellement ont été menées chez des patientes présentant des résidus microscopiques. Par conséquent, le groupe de travail recommande de ne pas proposer la chimiothérapie intrapéritonéale chez des patientes présentant des résidus macroscopiques.

Une étude comparant un protocole de chimiothérapie incluant carboplatine et paclitaxel et un protocole associant carboplatine et docétaxel a rapporté des résultats similaires en termes de survie mais des profils de toxicité différents (des neurotoxicités plus importantes en cas d'administration de l'association carboplatine/paclitaxel mais une toxicité hématologique (neutropénie) plus faible avec ce protocole) [VASEY2004]. Par conséquent, le groupe de travail propose l'administration de l'association carboplatine/docétaxel en intraveineux aux patientes en cas de risque particulier de neuropathie lorsqu'il y a une contre-indication au paclitaxel, avec argumentation dans le dossier de la patiente et discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le traitement Standard est constitué de 6 cycles de chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel. Les sels de platine sont les principales molécules dans le traitement des cancers de l'ovaire. Le carboplatine présente une toxicité plus faible que le cisplatine tout en ayant une efficacité identique. De plus, le carboplatine permet un traitement en ambulatoire. Par conséquent, le groupe de travail préconise de réaliser une monochimiothérapie intraveineuse par carboplatine en cas de comorbidité.

Le groupe de travail recommande de ne pas proposer une radiothérapie chez des patientes présentant des résidus macroscopiques.

Pour les tumeurs mucineuses bilatérales, le groupe de travail recommande de réaliser une recherche de tumeur digestive.

TRAITEMENTS DE CONSOLIDATION EN CAS DE RÉMISSION COMPLÈTE⁹ STADES IIB À IV À LA FIN DU TRAITEMENT ADJUVANT

RECOMMANDATIONS

✓ **STANDARD**

Une surveillance clinique et biologique (en cas d'augmentation initiale des marqueurs) doit être proposée.

✓ **OPTIONS**

- Poursuite de la chimiothérapie intraveineuse de première ligne.
- La chimiothérapie par voie intrapéritonéale n'est pas recommandée en dehors de protocoles d'évaluation.
- Inclusion des patientes dans un essai d'évaluation thérapeutique.

⁹ Rémission clinique, biologique et radiologique

ARGUMENTAIRE

TRAITEMENTS DE CONSOLIDATION, EN CAS DE RÉMISSION COMPLÈTE¹⁰
STADES IIB À IV À LA FIN DU TRAITEMENT ADJUVANT

1. RÉSULTAT DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 2, 3 et 4.

Neuf nouvelles références ont été sélectionnées :

- 3 essais randomisés de phase III [SORBE2003] [HIRTE2006] [DE2004] et 1 essai randomisé de phase II [BOLIS2006] sur la chimiothérapie intraveineuse ;
- 1 essai randomisé de phase III [PICCART2003] sur la chimiothérapie intrapéritonéale ;
- 3 essais randomisés de phase III [ALBERTS2006] [HALL2004] [BEREK2004] sur l'immunothérapie ;
- 1 essai randomisé de phase III [VERHEIJEN2006] sur la radiothérapie métabolique.

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les nouvelles données identifiées depuis 2003 sont présentées dans l'annexe 1.

2.1. Chimiothérapie intraveineuse

Essais randomisés de phase III

Sorbe *et al.* ont évalué l'impact de plusieurs traitements de consolidation sur la survie sans progression de 172 patientes ayant eu une cytoréduction suivie d'une chimiothérapie associant sels de platine et anthracycline [SORBE2003]. En cas de chirurgie complète et d'une rémission pathologique complète, la survie sans progression à 5 ans des patientes s'est avérée significativement plus élevée en cas de radiothérapie par rapport à une chimiothérapie (cisplatine + doxorubicine ou épiburicine) ou à une absence de traitement ($p = 0,034$). Le traitement de consolidation par radiothérapie est apparu comme un facteur pronostique indépendant statistiquement significatif sur la survie sans progression à 5 ans en cas de rémission pathologique complète ($p = 0,05$). En revanche, en cas de résidu microscopique, aucune différence significative en termes de survie sans progression à 5 ans n'a été rapportée par les auteurs entre les différents traitements de consolidation évalués. Lors de cette même étude, aucune différence en termes de survie globale (critère de jugement secondaire) n'a été rapportée par les auteurs entre les différents traitements, que les patientes soient en rémission pathologique complète ou non.

Hirte *et al.* ont réalisé une étude sur 243 patientes, ayant eu une cytoréduction suivie d'un traitement par chimiothérapie associant sels de platine et taxane, dont l'objectif était d'évaluer l'impact sur la survie sans progression d'un traitement par tanomastat (N = 122) (inhibiteur de métalloprotéases) par rapport à l'administration d'un placebo (N = 121) [HIRTE2006]. Lors de cet essai, aucune différence significative en termes de survie sans

¹⁰ Rémission clinique, biologique et radiologique

progression n'a été observée entre les deux options thérapeutiques. De même, le traitement par tanomastat s'est avéré comparable au placebo en termes de survie globale (critère de jugement secondaire). Cependant, cet essai a été prématurément arrêté en raison de résultats négatifs d'autres essais évaluant cette molécule dans le traitement de cancers du pancréas et du poumon à petites cellules.

Dans un essai randomisé incluant 273 patientes ayant subi une cytoréduction suivie d'une chimiothérapie associant carboplatine et paclitaxel (réponse complète : N = 238 ou partielle : N = 5), De Placido *et al.* ont évalué l'impact de l'administration de topotécan en traitement de consolidation sur la survie sans progression par rapport à une surveillance [DE2004]. Au cours de cette étude, l'administration du topotécan n'a pas eu d'impact sur la survie sans progression. Aucune différence n'a été rapportée entre les deux groupes en termes de survie globale (critère de jugement secondaire).

L'imprévisibilité de la randomisation n'est pas vérifiable du fait d'une description insuffisante de la méthode de randomisation dans ces 3 études. De plus, les éléments concernant les arrêts de traitements, les déviations aux protocoles ainsi que les traitements concomitants ne sont pas suffisamment bien décrits pour toutes les études analysées. La taille de l'échantillon nécessaire n'est pas justifiée dans l'essai de Sorbe *et al.* [SORBE2003]. L'importance de l'effet n'apparaît pas cliniquement pertinente et la balance bénéfique/risque ne semble pas acceptable pour les 3 essais analysés. L'essai mené par Hirte *et al.* [HIRTE2006] a été arrêté prématurément en raison de résultats négatifs d'autres essais évaluant cette molécule dans le traitement de cancers du pancréas et du poumon à petites cellules.

Essais randomisés de phase II

Dans un essai randomisé multicentrique de phase II incluant 138 patientes ayant subi une cytoréduction suivie d'une chimiothérapie à base de sels de platine (réponse pathologique complète), Bolis *et al.* ont évalué l'impact de l'administration d'épirubicine en traitement de consolidation sur la survie par rapport à une surveillance [BOLIS2006]. Au cours de cette étude, l'administration d'épirubicine n'a pas eu d'impact sur la survie globale à 3 ans. Cependant, cet essai a été arrêté au bout de 5 ans en raison d'un taux de recrutement de patientes trop faible.

La qualité méthodologique de l'étude menée par Bolis *et al.* est critiquable car la fiabilité des résultats obtenus peut être remise en cause malgré l'imprévisibilité de la randomisation [BOLIS2006]. L'effectif évalué s'est avéré inférieur à l'échantillon nécessaire décrit dans l'essai (respectivement, N = 138 vs N = 160). De plus, les éléments concernant les arrêts de traitements, les déviations aux protocoles ainsi que les traitements concomitants ne sont pas suffisamment bien décrits dans l'essai. La pertinence clinique apparaît également critiquable car l'importance de l'effet n'apparaît pas cliniquement pertinente et la balance bénéfique/risque n'apparaît pas acceptable. Cet essai a été arrêté prématurément au bout de 5 ans en raison d'un taux de recrutement trop faible.

2.2. Chimiothérapie intrapéritonéale

Piccart *et al.* ont évalué l'impact d'une chimiothérapie intrapéritonéale à base de cisplatine sur la survie globale de 153 patientes en rémission pathologique complète après un traitement par chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine [PICCART2003]. Lors de cette étude, la chimiothérapie intrapéritonéale était comparée à une absence de traitement (observation). Les auteurs ont rapporté une absence d'impact significatif de la chimiothérapie intrapéritonéale sur la survie globale et sur la survie sans progression (critère de jugement secondaire) des patientes. Néanmoins, cet essai a été prématurément arrêté en raison d'un taux de recrutement de patientes trop faible et d'un changement de composition du traitement standard de chimiothérapie de première ligne au cours de l'essai. L'association paclitaxel/cisplatine a progressivement remplacé l'association cyclophosphamide/cisplatine entre le début et la clôture prématurée de l'étude (1988-1997).

La qualité méthodologique de cet essai est critiquable car la fiabilité des résultats obtenus peut être remise en cause. L'imprévisibilité de la randomisation n'est pas vérifiable du fait d'une description insuffisante de la méthode de randomisation. De plus, les éléments concernant les arrêts de traitements, les déviations aux protocoles ainsi que les traitements concomitants ne sont pas suffisamment bien décrits. La taille de l'échantillon nécessaire n'est pas justifiée et la méthode d'analyse statistique n'est pas suffisamment bien décrite. L'importance de l'effet n'apparaît pas cliniquement pertinente et la balance bénéfice/risque n'apparaît pas acceptable. Cet essai a été arrêté prématurément en raison d'un taux de recrutement trop faible et d'un changement de composition du traitement standard de chimiothérapie de première ligne durant l'essai.

2.3. Immunothérapie

Alberts *et al.* ont comparé l'impact de l'administration de l'interféron *alpha* (INF- α) (bras A, N = 35) en intrapéritonéal sur la survie par rapport à une absence de traitement (bras B, N = 35) chez 70 patientes en rémission pathologique complète [ALBERTS2006]. Les auteurs ont rapporté une absence d'effet de l'administration de l'INF- α sur la survie sans progression des patientes par rapport à une absence de traitement ($p = 0,56$). Néanmoins, il a été rapporté davantage de décès après récurrence en cas d'absence de traitement (43 % (A) vs 100 % (B)). Cependant, cet essai a été prématurément arrêté en raison d'un taux de recrutement de patientes trop faible. Le nombre de patientes nécessaire avait été évalué initialement à 165, or seulement 74 patientes ont été recrutées, dont 4 n'ont pas été retenues, durant une période de 11 ans (1988-1999).

Hall *et al.* ont également évalué l'impact d'un traitement de consolidation par INF- α (administration sous-cutanée) par rapport à une absence de traitement sur la survie de 298 patientes en rémission clinique complète après cytoréduction et chimiothérapie adjuvante [HALL2004]. Lors de cette étude, l'administration de l'INF- α n'a eu aucun impact significatif sur la survie globale des patientes par rapport à une surveillance. Les auteurs ont rapporté davantage de cas de syndromes pseudo-grippaux et de fatigue en cas de traitement par INF- α ($p < 0,001$).

Dans une étude incluant 145 patientes en rémission clinique complète après cytoréduction et chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine, Berek *et al.* ont évalué l'impact d'un traitement de consolidation par oregovomab (bras A, N = 73) (anticorps monoclonal anti CA 125) par rapport à un placebo (bras B, N = 72) sur le temps jusqu'à rechute [BEREK2004]. Lors de cette étude, l'administration d'oregovomab n'a eu aucun impact significatif sur le

temps jusqu'à rechute par rapport au placebo. Cependant, l'essai a été arrêté prématurément pour des raisons administratives avant que l'effectif nécessaire n'ait été atteint (N = 192).

La qualité méthodologique de 2 des 3 études analysées est critiquable car la fiabilité des résultats obtenus peut être remise en cause [ALBERTS2006] [BEREK2004]. L'imprévisibilité de la randomisation n'est pas vérifiable du fait d'une description insuffisante de la méthode de randomisation. De plus, les éléments concernant les arrêts de traitements, les déviations aux protocoles ainsi que les traitements concomitants ne sont pas suffisamment bien décrits pour les 3 études analysées [ALBERTS2006] [HALL2004] [BEREK2004]. L'effectif évalué s'est avéré inférieur à l'échantillon nécessaire décrit dans l'essai pour 2 études [BEREK2004] (145 vs 192 dans l'étude de Berek et 298 vs 300 dans l'étude de Hall). La méthode d'analyse statistique n'est pas suffisamment bien décrite dans l'essai mené par Alberts *et al.* [ALBERTS2006]. L'importance de l'effet n'est pas cliniquement pertinente et la balance bénéfique/risque n'apparaît pas acceptable pour les 3 essais analysés. Deux de 3 essais ont été arrêtés prématurément pour les raisons suivantes en raison d'un taux de recrutement trop faible [ALBERTS2006] ou pour des raisons administratives [BEREK2004].

2.4. Radiothérapie métabolique

Dans un essai randomisé incluant 447 patientes en rémission clinique complète après une cytoréduction suivie d'un traitement par chimiothérapie à base de sels de platine, Verheijen *et al.* ont évalué l'impact de l'addition de l'anticorps monoclonal ⁹⁰Y-muHMFG1 (anticorps anti MUC 1 radioactif) à un traitement standard (chimiothérapie) sur la survie globale des patientes [VERHEIJEN2006]. Les auteurs n'ont pas rapporté de différence significative en termes de survie globale entre les deux groupes. Aucune différence en termes de rechute n'a été rapportée lors de cet essai (critère de jugement secondaire).

L'imprévisibilité de la randomisation n'est pas vérifiable du fait d'une description insuffisante de la méthode de randomisation. De plus, les éléments concernant les arrêts de traitements, les déviations aux protocoles ainsi que les traitements concomitants ne sont pas suffisamment bien décrits. L'importance de l'effet n'apparaît pas cliniquement pertinente et la balance bénéfique/risque n'apparaît pas acceptable.

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

En cas de rémission pathologique complète, il existe un bénéfice en termes de survie sans progression à 5 ans en faveur de la radiothérapie abdominale par rapport à une chimiothérapie intraveineuse associant cisplatine et doxorubicine ou épirubicine ou à une surveillance (niveau de preuve C). En cas de résidu microscopique, il n'y a pas de différence en termes de survie sans progression et de survie globale entre la chimiothérapie intraveineuse, la radiothérapie abdominale ou une surveillance (niveau de preuve C).

L'administration de topotécan n'a pas d'impact sur la survie sans progression (niveau de preuve B1). Les résultats ne permettent pas de définir clairement la place de la chimiothérapie intrapéritonéale (IP) dans les traitements *dits* de consolidation en cas de rémission pathologique complète. Les résultats ne permettent pas de définir clairement la place de l'administration de l'interféron *alpha* en intrapéritonéal dans les traitements *dits* de consolidation en cas de rémission pathologique complète. L'addition de l'anticorps monoclonal ⁹⁰Y-muHMFG1 n'augmente pas la survie globale (niveau de preuve B1).

L'absence de différences significatives en termes de survie sans progression et de survie globale (critère de jugement secondaire) entre une chimiothérapie et une radiothérapie en cas de résidu microscopique est issue d'une seule étude incluant peu de patientes dans chaque groupe [SORBE2003]. De plus, ces résultats doivent être mis en balance avec des profils de toxicité différents entre les différents traitements administrés. En l'absence de nouvelles études répondant aux critères de sélection définis dans le cadre de cette mise à jour et permettant d'obtenir un consensus, le groupe de travail a opté pour ne pas standardiser les modalités de la surveillance. En cas de rémission complète clinique, biologique et radiologique, le groupe de travail recommande de ne pas proposer la radiothérapie en raison de la survenue d'effets secondaires importants.

TRAITEMENTS DE CONSOLIDATION EN L'ABSENCE DE RÉMISSION COMPLÈTE¹¹ STADES IIB À IV À LA FIN DU TRAITEMENT ADJUVANT

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARD

Il n'y a pas d'attitude Standard (se reporter aux Options).

✓ OPTIONS

- Poursuite de la chimiothérapie intraveineuse de première ligne.
- Deux ou 3 cycles de chimiothérapie intraveineuse peuvent être proposés si la chirurgie initiale ne permet pas une réduction complète du volume tumoral sans risque chirurgical ou sans séquelles excessives. L'objectif est de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle*.
- La cytoréduction après 6 cycles ne peut être envisagée que si la cytoréduction complète après 2 ou 3 cycles n'est pas possible*.
- Chimiothérapie intrapéritonéale (standard ou hyperthermique) peut être proposée dans le cadre de protocoles d'évaluation.
- Pause thérapeutique.
- Inclusion des patientes dans un essai d'évaluation thérapeutique.

¹¹ Rémission clinique, biologique et radiologique

ARGUMENTAIRE

TRAITEMENTS DE CONSOLIDATION, EN L'ABSENCE DE RÉMISSION COMPLÈTE¹²
STADES IIB À IV À LA FIN DU TRAITEMENT ADJUVANT

1. RÉSULTAT DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 2, 3 et 4. Aucune nouvelle référence n'a été sélectionnée.

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

En l'absence de nouvelles données sélectionnées, aucune synthèse n'a été réalisée.

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

En l'absence de nouvelles études répondant aux critères de sélection définis dans le cadre de cette mise à jour et permettant de conclure sur la place des traitements *dits* de consolidation pour les stades IIB à IV en l'absence de rémission complète clinique, biologique et radiologique, le groupe de travail ne propose pas d'indication en Standard. Néanmoins, le groupe de travail préconise d'inclure les patientes dans un essai d'évaluation thérapeutique.

Dans le cas d'une chirurgie initiale incomplète et d'une chirurgie intermédiaire non réalisée, il peut être envisagé, en cas de bonne réponse après 6 cycles de chimiothérapie, une chirurgie si une résection complète est jugée possible au vu du bilan.

En l'absence de rémission complète clinique, biologique et radiologique, le groupe de travail recommande de ne pas proposer la radiothérapie en raison de la survenue d'effets secondaires importants.

¹² Rémission clinique, biologique et radiologique

CLASSIFICATION

Issue de *Union Internationale Contre le Cancer (UICC) - TNM : Classification des tumeurs malignes* - 6ème édition - Ed CASSINI - 2003

STADES FIGO	DESCRIPTION	CATÉGORIES TNM
Stades I	Tumeur limitée aux ovaires	T1
IA	Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	T1a
IB	Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	T1b
IC	Tumeur limitée à un ou aux 2 ovaires ; avec soit rupture capsulaire, soit tumeur à la surface des ovaires, soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	T1c
Stades II	Tumeur intéressant un ou les deux ovaires, avec extension pelvienne	T2
IIA	Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal	T2a
IIB	Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal	T2b
IIC	Extension pelvienne (2a ou 2b) avec cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal	T2c
Stades III	Tumeur intéressant un ou les deux ovaires, avec extension péritonéale macroscopiquement confirmée en dehors du petit bassin et/ou existence d'une atteinte ganglionnaire régionale	T3 et/ou N1
IIIA	Métastases péritonéales microscopiques en dehors du petit bassin	T3a
IIIB	Métastases péritonéales macroscopiques en dehors du petit bassin ≤ 2 cm dans leur plus grand diamètre	T3b
IIIC	Métastases péritonéales extrapelviennes > 2 cm dans leur plus grand diamètre et/ou atteinte ganglionnaire régionale	T3c et/ou N1
Stades IV	Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)	M1

GROUPE DE TRAVAIL

Comité rédacteur

Catherine Lhommé, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif (coordinatrice)

Florence Joly, oncologue médical, Centre François Baclesse, Caen

Eric Leblanc, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille

François Planchamp, méthodologiste, Institut National du cancer

Comité associé

Nicolas Albin, oncologue médical, Clinique Mathilde, Rouen

Carol Alliot, oncologue médical, Centre hospitalier intercommunal, Annemasse

Gérard Auclerc, oncologue médical, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

Loïc Chaigneau, oncologue médical, Centre hospitalier Jean Minjoz, Besançon

Rémy Delva, oncologue médical, Centre Paul Papin, Angers

Nadine Dohollou, oncologue radiothérapeute, Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, Bordeaux

François Goldwasser, oncologue médical, Hôpital Cochin, Paris

Cécile Guillemet, oncologue médical, Centre Henri Becquerel, Rouen

Jean-Louis Misset, oncologue médical, Hôpital Saint-Louis, Paris

Isabelle Ray-Coquard, oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon

Hassan Rhliouch, radiothérapeute, Centre d'oncologie et de radiothérapie médicale, Arras

Emmanuel Touboul, oncologue radiothérapeute, Hôpital Tenon, Paris

Christophe Tournigand, oncologue médical, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Coordination

Lise Bosquet, responsable des méthodologistes et des documentalistes, département des recommandations

Valérie Mazeau Woynar, responsable du département des recommandations, Institut national du cancer.

Les membres du groupe de travail ont effectué une déclaration afin d'identifier les conflits d'intérêts potentiels. Aucun membre du groupe de travail n'a déclaré d'intérêt majeur (définition des intérêts disponible dans le document « grille de dépistage des conflits d'intérêts » de l'Institut national du cancer, www.e-cancer.fr).

GROUPE DE RELECTURE

Victor Acharian, chirurgien, Polyclinique de Navarre, Pau
Francine Achatz-Hestin, gynécologue, Centre hospitalier, Mulhouse
Pierre Azuar, chirurgien, Centre hospitalier, Grasse
Marc Baron, chirurgien, Centre Henri Becquerel, Rouen
Jean-Pierre Basuyau, biologiste, Centre Henri Becquerel, Rouen
Mohamed Ben Hassel, radiothérapeute, Centre Eugène Marquis, Rennes
Cécile Blanc-Fournier, pathologiste, Centre François Baclesse, Caen
Jean-Yves Blay, oncologue médical, Hôpital Edouard Herriot, Lyon
Damienne Castaigne, chirurgien, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Claire Charra-Brunaud, radiothérapeute, Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy
Orlane Clouet, oncologue médical, Centre hospitalier intercommunal, Poissy/Saint-Germain-en-Laye
Pierre Collinet, chirurgien, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille
Paul Cottu, oncologue médical, Institut Curie, Paris
Hubert Crouet, chirurgien, Centre François Baclesse, Caen
Emile Daraï, chirurgien, Hôpital Tenon, Paris
Jacques Dauplat, chirurgien, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Gaëtan De Rauglaude, radiothérapeute, Clinique Sainte-Catherine, Avignon
Philippe Debourdeau, oncologue médical, Hôpital d'Instruction des Armées Desgenettes, Lyon
Jean-Bernard Dubois, radiothérapeute, Centre Val d'Aurelle Paul Lamarque, Montpellier
Raffaëlle Fauvet, chirurgien, Centre hospitalier universitaire, Amiens
Jérôme Fayette, oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon
Gwenael Ferron, chirurgien, Institut Claudius Regaud, Toulouse
Alain Fignon, chirurgien, Clinique de l'Alliance, Saint-Cyr-sur-Loire
Anne Floquet, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux
Eric Fondrinier, chirurgien, Centre Paul Papin, Angers
Fabrice Foucher, gynécologue, Centre Eugène Marquis, Rennes
Xavier Froger, interniste, Centre hospitalier général, Chambéry
Gérard Ganem, oncologue radiothérapeute, Clinique Victor Hugo, Le Mans
Dominique Genet, oncologue médical, Clinique Chenieux, Limoges
Laurence Gladieff, oncologue médical, Institut Claudius Regaud, Toulouse
Jean-Paul Guastalla, oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon
Claude Hopfner, pathologiste, Centre hospitalier, Troyes
Anne Janin, pathologiste, Hôpital Saint-Louis, Paris
Pierre Kerbrat, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
Jean-Léon Lagrange, radiothérapeute, Hôpital Henri Mondor, Créteil
Brigitte Laguerre, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
Michel Lallement, chirurgien, Centre Antoine Lacassagne, Nice
Jacques Lansac, chirurgien, Hôpital Bretonneau, Tours
Hervé Lauche, oncologue radiothérapeute, Clinique Clémentville, Montpellier
Fabrice Lecuru, chirurgien, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris
Jean-Pierre Lefranc, chirurgien, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris
Gérard Lepeu, oncologue médical, Hôpital Henri Duffaut, Avignon
Delphine Lerouge, radiothérapeute, Centre François Baclesse, Caen
Jean-Pierre Lotz, oncologue médical, Hôpital Tenon, Paris
Bernard Maria, gynécologue, Centre hospitalier intercommunal, Villeneuve-St-Georges
Pierre Méeus, chirurgien, Centre Léon Bérard, Lyon
Zohar Merad-Boudia, oncologue médical, Hôpital Duchenne, Boulogne-sur-Mer

Eliane Mery-Lamarche, pathologiste, Institut Claudius Regaud, Toulouse
Patrick Michenet, pathologiste, Hôpital de la Source, Orléans
Xavier Mirabel, oncologue radiothérapeute, Centre Oscar Lambret, Lille
François-Xavier Montbarbon, radiothérapeute, Centre Léon Bérard, Lyon
Philippe Morice, chirurgien, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Patricia Pautier, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Thierry Petit, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Denis Querleu, chirurgien, Institut Claudius Regaud, Toulouse
Séverine Racadot, radiothérapeute, Centre Léon Bérard, Lyon
Jacques Salvat, chirurgien, Hôpitaux du Léman, Thonon-les-Bains
Frédéric Selle, oncologue médical, Hôpital Tenon, Paris
Eberhard Stöeckle, chirurgien, Institut Bergonié, Bordeaux
Olivier Thomas, oncologue radiothérapeute, Centre de haute énergie, Nice
Jean-Luc Verhaeghe, chirurgien, Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy
Denis Vinatier, chirurgien, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille
Eric Voog, oncologue médical, Clinique Victor Hugo, Le Mans
Béatrice Weber, oncologue médical, Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy
Patrick Zlatoff, chirurgien, Centre Léon Bérard, Lyon

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [ALBERTS2006] Alberts DS, Hannigan EV, Liu PY, Jiang C, Wilczynski S, Copeland L et al. Randomized trial of adjuvant intraperitoneal alpha-interferon in stage III ovarian cancer patients who have no evidence of disease after primary surgery and chemotherapy: An intergroup study. *Gynecol Oncol* 2006;100(1):133-8.
- [ALBERTS1996] Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335(26):1950-5.
- [ARAVANTINOS2005] Aravantinos G, Fountzilas G, Kosmidis P, Dimopoulos MA, Stathopoulos GP, Pavlidis N et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus alternating carboplatin and cisplatin for initial treatment of advanced ovarian cancer: long-term efficacy results: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Ann Oncol* 2005;16(7):1116-22.
- [ARMSTRONG2006] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354(1):34-43.
- [ARMSTRONG2002] Armstrong DK, Bundy BN, Baergen R, Lele SB, Copeland LJ. Randomized phase III study of intravenous (IV) paclitaxel and cisplatin versus IV paclitaxel, intraperitoneal (IP) cisplatin and IP paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC) : a Gynecologic Oncology Group trial 5GOG172). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:201a.
- [BELL2006] Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102(3):432-9.
- [BEREK2004] Berek JS, Taylor PT, Gordon A, Cunningham MJ, Finkler N, Orr J, Jr. et al. Randomized, placebo-controlled study of oregovomab for consolidation of clinical remission in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3507-16.
- [BOLIS1995] Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, Torri V, Marsoni S, Bonazzi C et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995;6(9):887-93.
- [BOLIS2006] Bolis G, Danese S, Tateo S, Rabaiotti E, D'Agostino G, Merisio C et al. Epidoxorubicin versus no treatment as consolidation therapy in advanced ovarian cancer: results from a phase II study. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 174-8, 2006 Jan-Feb.
- [CHIARA1994] Chiara S, Conte P, Franzone P, Orsatti M, Bruzzone M, Rubagotti A et al. High-risk early-stage ovarian cancer. Randomized clinical trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus whole abdominal radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1994;17(1):72-6.
- [CLAMP2006] Clamp AR, Maenpaa J, Cruickshank D, Ledermann J, Wilkinson PM, Welch R et al. SCOTROC 2B: feasibility of carboplatin followed by docetaxel or docetaxel-irinotecan as first-line therapy for ovarian cancer. *Br J Cancer* 2006;94(1):55-61.
- [COLOMBO2003] Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2):125-32.
- [DE2004] De PS, Scambia G, Di VG, Naglieri E, Lombardi AV, Biamonte R et al. Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer: Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) randomized study. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2635-42.
- [DUBOIS2003] du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(17):1320-9.
- [DUBOIS2006] du Bois A, Weber B, Rochon J, Meier W, Goupil A, Olbricht S et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1127-35.
- [ELIT2004A] Elit L, Chambers A, Fyles A, Covens A, Carey M, Fung MF. Systematic review of adjuvant care for women with Stage I ovarian carcinoma. *Cancer* 2004;101(9):1926-35.
- [ELIT2007] Elit L, Oliver TK, Covens A, Kwon J, Fung MF, Hirte HW et al. Intraperitoneal chemotherapy in the first-line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer: a systematic review with metaanalyses. *Cancer* 2007;109(4):692-702.
- [GADDUCCI2000] Gadducci A, Carnino F, Chiara S, Brunetti I, Tanganelli L, Romanini A et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 2000;76(2):157-62.

- [GREIMEL2006] Greimel ER, Bjelic-Radicic V, Pfisterer J, Hilpert F, Daghofer F, du BA. Randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group comparing quality of life in patients with ovarian cancer treated with cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel. *J Clin Oncol* 2006;24(4):579-86.
- [GRONROOS1984] Gronroos M, Nieminen U, Kauppila A, Kauppila O, Saksela E, Vayrynen M. A prospective, randomized, national trial for treatment of ovarian cancer: the role of chemotherapy and external irradiation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984;17(1):33-42.
- [HALL2004] Hall GD, Brown JM, Coleman RE, Stead M, Metcalf KS, Peel KR et al. Maintenance treatment with interferon for advanced ovarian cancer: results of the Northern and Yorkshire gynaecology group randomised phase III study. *Br J Cancer* 2004;91(4):621-6.
- [HESS2007] Hess LM, Ham-Hutchins M, Herzog TJ, Hsu CH, Malone DC, Skrepnek GH et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(3):561-70.
- [HIRTE2006] Hirte H, Vergote IB, Jeffrey JR, Grimshaw RN, Coppieters S, Schwartz B et al. A phase III randomized trial of BAY 12-9566 (tanomastat) as maintenance therapy in patients with advanced ovarian cancer responsive to primary surgery and paclitaxel/platinum containing chemotherapy: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Gynecol Oncol* 2006;102(2):300-8.
- [HRESHCHYSHYN1980] Hreshchyshyn MM, Park RC, Blessing JA, Norris HJ, Levy D, Lagasse LD et al. The role of adjuvant therapy in Stage I ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138(2):139-45.
- [JAABACK2006] Jaaback K, Johnson N. The Cochrane collaboration (Review). Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *The Cochrane Database of Systematic* 2006;(1):CD005340.
- [KIRMANI1994] Kirmani S, Braly PS, McClay EF, Saltzstein SL, Plaxe SC, Kim S et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;54(3):338-44.
- [KOJS2001] Kojs Z, Glinski B, Reinfuss M, Pudelek J, Urbanski K, Kowalska T et al. [Results of a randomized prospective trial comparing postoperative abdominopelvic radiotherapy with postoperative chemotherapy in early ovarian cancer]. *Cancer Radiother* 2001;5(1):5-11.
- [KRISTENSEN2003] Kristensen GB, Vergote I, Stuart G, Del Campo JM, Kaern J, Lopez AB et al. First-line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIb-IV with paclitaxel/epirubicin/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13 Suppl 2172-7, 2003 Nov-Dec.
- [KYRGIYOU2006] Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskeva E, Ioannidis JP. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(22):1655-63.
- [MARKMAN2001] Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19(4):1001-7.
- [MINAGAWA2006] Minagawa Y, Kigawa J, Kanamori Y, Itamochi H, Terakawa N, Okada M et al. Feasibility study comparing docetaxel-cisplatin versus docetaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;101(3):495-8.
- [MOBUS2007] Mobus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Champion K, Kimmig R et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol* 2007;25(27):4187-93.
- [NICOLETTO2007] Nicoletto MO, Tumolo S, Sorio R, Cima G, Endrizzi L, Nascimben O et al. Long-term survival in a randomized study of nonplatinum therapy versus platinum in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(5):986-92.
- [PFISTERER2006] Pfisterer J, Weber B, Reuss A, Kimmig R, du BA, Wagner U et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(15):1036-45.
- [PICCART2003] Piccart MJ, Floquet A, Scarfone G, Willemsse PH, Emerich J, Vergote I et al. Intraperitoneal cisplatin versus no further treatment: 8-year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13 Suppl 2196-203, 2003 Nov-Dec.
- [POLYZOS1999] Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, Giannikos L, Katsikas M, Kalahanis N et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology* 1999;56(4):291-6.

- [RAYCOQUARD2007]** Ray-Coquard I, Paraiso D, Guastalla JP, Leduc B, Guichard F, Martin C et al. Intensified dose of cyclophosphamide with G-CSF support versus standard dose combined with platinum in first-line treatment of advanced ovarian cancer a randomised study from the GINECO group. *Br J Cancer* 2007;97(9):1200-5.
- [REED2006]** Reed NS, Poole CJ, Coleman R, Parkin D, Graham JD, Kaye SB et al. A randomised comparison of treosulfan and carboplatin in patients with ovarian cancer: a study by the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group (SGCTG). *Eur J Cancer* 2006;42(2):179-85.
- [SELL1990]** Sell A, Bertelsen K, Andersen JE, Stroyer I, Panduro J. Randomized study of whole-abdomen irradiation versus pelvic irradiation plus cyclophosphamide in treatment of early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;37(3):367-73.
- [SORBE2003]** Sorbe B, Swedish-Norwegian Ovarian Cancer Study Group. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(3):278-86.
- [SPRIGGS2007]** Spriggs DR, Brady MF, Vaccarello L, Clarke-Pearson DL, Burger RA, Mannel R et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin plus a 24- or 96-hour infusion of paclitaxel in epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4466-71.
- [TRIMBOS2003]** Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2):113-25.
- [TROPE2000]** Trope C, Kaern J, Hogberg T, Abeler V, Hagen B, Kristensen G et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000;11(3):281-8.
- [VASEY2006]** Vasey PA, Atkinson R, Osborne R, Parkin D, Symonds R, Paul J et al. SCOTROC 2A: carboplatin followed by docetaxel or docetaxel-gemcitabine as first-line chemotherapy for ovarian cancer. *Br J Cancer* 2006;94(1):62-8.
- [VASEY2004]** Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(22):1682-91.
- [VERGOTE1992]** Vergote IB, Vergote-De Vos LN, Abeler VM, Aas M, Lindegaard MW, Kjorstad KE et al. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole-abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer* 1992;69(3):741-9.
- [VERHEIJEN2006]** Verheijen RH, Massuger LF, Benigno BB, Epenetos AA, Lopes A, Soper JT et al. Phase III trial of intraperitoneal therapy with yttrium-90-labeled HMFG1 murine monoclonal antibody in patients with epithelial ovarian cancer after a surgically defined complete remission. *J Clin Oncol* 2006;24(4):571-8.
- [WALKER2006]** Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Fowler J, Webster K, Burger RA et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006;100(1):27-32.
- [WENZEL2007]** Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, Walker JL, Cella D. Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25(4):437-43.
- [WINTERROACH2003]** Winter-Roach B, Hooper L, Kitchener H. Systematic review of adjuvant therapy for early stage (epithelial) ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(4):395-404.
- [YEN2001]** Yen MS, Juang CM, Lai CR, Chao GC, Ng HT, Yuan CC. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72(1):55-60.
- [YOUNG2003]** Young RC, Brady MF, Nieberg RK, Long HJ, Mayer AR, Lentz SS et al. Adjuvant treatment for early ovarian cancer: a randomized phase III trial of intraperitoneal 32P or intravenous cyclophosphamide and cisplatin--a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4350-5.
- [YOUNG1990]** Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322(15):1021-7.



52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
Fax : +33 (1) 41 10 50 20
www.e-cancer.fr



Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation : Institut National du Cancer
Tous droits réservés – Siren : 185 512 777
Impression : Comelli



Ce document a été publié avec le soutien financier de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer.

Ce document est téléchargeable gratuitement sur
www.e-cancer.fr



Institut National du Cancer
Département des recommandations
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
Pour tout contact : **publications@institutcancer.fr**
