

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Cancer de l'ovaire

TRAITEMENT CHIRURGICAL

COLLECTION

Recommandations & référentiels

RECOMMANDATIONS DE PRISE
EN CHARGE SPÉCIALISÉE

INDICATIONS ET TECHNIQUES
CHIRURGICALES

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.



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 ET IC : STADIFICATION COMPLÈTE VS STADIFICATION INCOMPLÈTE	8
RECOMMANDATIONS	8
ARGUMENTAIRE.....	9
1. Résultats de la sélection bibliographique.....	9
2. Synthèse des données de la littérature	9
3. Conclusion et discussion.....	10
STADES IA, IB ET IC : CURAGE PELVIEN ET PARA-AORTIQUE VS EXPLORATION PELVIENNE ET PARA-AORTIQUE	12
RECOMMANDATIONS	12
ARGUMENTAIRE.....	13
1. Résultats de la sélection bibliographique.....	13
2. Synthèse des données de la littérature	13
3. Conclusion et discussion.....	15
STADES IA, IB ET IC : LA STADIFICATION PAR CŒLIOSCOPIE EST-ELLE ACCEPTABLE ?	16
RECOMMANDATIONS	16
ARGUMENTAIRE.....	17
1. Résultat de la sélection bibliographique.....	17
2. Synthèse des données de la littérature	17
3. Conclusion et discussion.....	18
STADES IA, IB ET IC : PLACE DE LA CHIRURGIE CONSERVATRICE	20
RECOMMANDATIONS	20
ARGUMENTAIRE.....	21
1. Résultat de la sélection bibliographique.....	21
2. Synthèse des données de la littérature	21
3. Conclusion et discussion.....	22
STADES IIA À IV : EXÉRÈSE COMPLÈTE VS EXÉRÈSE INCOMPLÈTE.....	23
RECOMMANDATIONS	23
ARGUMENTAIRE.....	24
1. Résultat de la sélection bibliographique.....	24
2. Synthèse des données de la littérature	24
3. Conclusion et discussion.....	26
STADES IIA À IV : CURAGE PELVIEN ET PARA-AORTIQUE VS EXPLORATION PELVIENNE ET PARA-AORTIQUE OU ABSTENTION D'UNE CHIRURGIE	27
RECOMMANDATIONS	27
ARGUMENTAIRE.....	28
1. Résultats de la sélection bibliographique.....	28
2. Synthèse des données de la littérature	28
3. Conclusion et discussion.....	29

STADES IIA À IV : CHIMIOTHÉRAPIE PREMIÈRE + CHIRURGIE D'INTERVALLE VS CYTORÉDUCTION D'EMBLÉE EN CAS DE CARCINOSE IMPORTANTE	30
RECOMMANDATIONS	30
ARGUMENTAIRE	31
1. Résultat de la sélection bibliographique	31
2. Synthèse des données de la littérature	31
3. Conclusion et discussion	34
STADES IIA À IV : ÉVALUATION DE LA RÉSECABILITÉ PAR CŒLIOSCOPIE VS LAPAROTOMIE ...	35
RECOMMANDATIONS	35
ARGUMENTAIRE	36
1. Résultat de la sélection bibliographique	36
2. Synthèse des données bibliographiques	36
3. Conclusion et discussion	37
CLASSIFICATION	38
GROUPE DE TRAVAIL	39
GROUPE DE RELECTURE	40
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	41

CONTEXTE ET OBJECTIF

Des recommandations sur la prise en charge du cancer de l'ovaire ont été élaborées en 1999¹. L'objectif de ce guide est d'actualiser les recommandations relatives au traitement chirurgical des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Les recommandations sur les traitements adjuvants et de consolidation 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 2008². 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 ce guide de recommandations sont les suivants :

- La place du traitement chirurgical des stades précoces (IA, IB et IC) :
 - Stadification complète *vs* stadification incomplète ;
 - Curage pelvien et para-aortique *vs* exploration pelvienne et para-aortique ;
 - La stadification par coelioscopie est-elle acceptable ?
 - La place de la chirurgie conservatrice.
- La place du traitement chirurgical des stades avancés (II, III et IV) :
 - Exérèse complète *vs* exérèse incomplète ;
 - Curage pelvien et para-aortique *vs* exploration pelvienne et para-aortique ou abstention d'une chirurgie ;
 - Chimiothérapie néoadjuvante + chirurgie d'intervalle *vs* cytoréduction d'emblée en cas de carcinose importante ;
 - Évaluation de la résecabilité par coelioscopie *vs* évaluation de la résecabilité par laparotomie.

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.

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 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 à la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire ont été élaborées en 1999³. En 2006, il est apparu nécessaire d'actualiser les recommandations concernant le traitement chirurgical et les traitements adjuvants.

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 AGREE⁴. 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 GHS⁵ 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.

³ 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.

⁴ 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

⁵ 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.

STADES IA, IB ET IC : STADIFICATION COMPLÈTE vs STADIFICATION INCOMPLÈTE

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARDS

Une stadification complète doit être réalisée sous réserve des conditions d'opérabilité et doit comporter au minimum :

- une cytologie péritonéale ;
- des biopsies péritonéales multifocales incluant des biopsies des deux coupes diaphragmatiques ;
- une omentectomie infracolique ;
- une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique bilatérale ;
- une appendicectomie surtout dans les formes mucineuses ;
- s'il existe une suspicion de contamination pariétale lors d'une intervention diagnostique initiale, il est recommandé de réaliser une résection des orifices de trocarts de la zone de contamination pariétale potentielle.

En cas de stadification incomplète, la chimiothérapie ne doit pas se substituer à une restadification chirurgicale qui doit être réalisée si une chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée par d'autres facteurs pronostiques défavorables (cf. recommandations sur les traitements adjuvants et de consolidation du cancer de l'ovaire disponibles en version intégrale sur le site Internet de l'INCa à l'adresse suivante : www.e-cancer.fr).

ARGUMENTAIRE

STADES IA, IB ET IC : STADIFICATION COMPLÈTE VS STADIFICATION INCOMPLÈTE

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

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

Quatre nouvelles références ont été sélectionnées :

- 1 essai randomisé de phase III [TRIMBOS2003] ;
- 1 étude rétrospective comparative [LE2002] ;
- 2 études rétrospectives non comparatives [ZANETTA1998] [RAMIREZ2006].

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les nouvelles données identifiées depuis 1997 sont présentées dans l'annexe 1.

2.1. Essai randomisé de phase III

Dans l'essai randomisé de phase III de Trimbos *et al.* incluant 448 patientes où la randomisation portait sur la réalisation ou non d'une chimiothérapie dans les stades précoces (stades IA-IIA), l'impact d'une chirurgie complète a été secondairement évalué [TRIMBOS2003]. Au cours de cette étude, la stadification chirurgicale est apparue comme un facteur pronostique indépendant de la survie globale et de la survie sans récurrence (respectivement $p = 0,04$ et $p = 0,009$). Les auteurs ont rapporté un taux de stadification complète de 33,7% ($N = 151/448$). La répartition des patientes pour lesquelles une stadification complète a été réalisée est semblable entre les deux bras évalués (bras A (chirurgie + observations) : $N = 75$; bras B (chirurgie + chimiothérapie adjuvante) : $N = 76$). La répartition des patientes est également semblable entre les deux bras en ce qui concerne la réalisation d'une stadification incomplète (bras A : $N = 147$; bras B : $N = 148$).

En cas de réalisation d'une stadification incomplète, les patientes au sein du bras A ont une survie globale et une survie sans récurrence significativement plus faibles que les patientes pour lesquelles une stadification complète a été réalisée (respectivement $p = 0,03$ et $p = 0,04$). Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les patientes ayant subi une stadification complète et les patientes ayant subi une stadification incomplète en termes de survie globale et de survie sans récurrence au sein du bras B. Parmi les patientes pour lesquelles une stadification complète a été réalisée, aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les deux bras concernant la survie globale et la survie sans récurrence ($p = 0,7$). En revanche, des différences statistiquement significatives entre les deux bras concernant la survie globale et la survie sans récurrence ont été rapportées en cas de stadification incomplète (respectivement $p = 0,03$ et $p = 0,009$).

2.2. Étude rétrospective comparative

Dans l'étude de Le Tien *et al.* évaluant les bénéfices de la stadification chirurgicale sur la prise en charge de 138 patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stades précoces, une atteinte ganglionnaire isolée a été identifiée chez 12 % des patientes ayant eu une stadification chirurgicale [LE2002]. Par ailleurs, les auteurs ont observé un risque significatif de récurrences en cas d'absence de stadification correcte malgré un recours à une chimiothérapie adjuvante plus fréquent ($p = 0,032$). Parmi les 60 patientes de stades I (confirmés chirurgicalement), 6 cas de récurrence (10 %) ont été observés contre 7 parmi les 25 patientes (28 %) n'ayant pas eu de stadification par manque de facteurs de risque ($p = 0,036$). Au cours de cette même étude, il y a été rapporté davantage de décès liés à la maladie parmi les patientes n'ayant pas eu de stadification chirurgicale initiale par rapport aux patientes ayant eu une stadification chirurgicale initiale (34,1 % vs 18,1 %).

2.3. Études rétrospectives non comparatives

Zanetta *et al.* ont évalué rétrospectivement l'impact de plusieurs facteurs pronostiques sur la survie de 351 patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stade I [ZANETTA1998]. Le degré de stadification (complète-péritonéale vs incomplète) est apparu comme un facteur pronostique indépendant sur la survie sans récurrence et sur la survie globale statistiquement significatif (respectivement, $p = 0,007$ et $p = 0,008$). Le grade tumoral est également apparu comme un facteur pronostique indépendant significatif sur la survie sans récurrence et sur la survie globale des patientes (respectivement $p = 0,0001$ et $p = 0,0002$). Les taux de récurrences locales et de récurrences à distance se sont avérés plus importants en cas de stadification incomplète qu'en cas de stadification complète (respectivement 5 % vs 18 % et 3 % vs 14 %). Les taux de récurrence au niveau ganglionnaire sont apparus semblables entre les deux degrés de stadification (complète vs incomplète : 2 % vs 2 %). Au cours de cette même étude, les taux de survie pour les stades IA, IB et IC se sont avérés semblables (respectivement, 86 %, 88 % et 84 %, $p = ns$).

Ramirez *et al.* ont évalué l'intérêt d'une appendicectomie lors de la stadification chez 57 patientes atteintes de tumeurs malignes de l'ovaire dont 23 présentaient des tumeurs mucineuses [RAMIREZ2006]. Il n'a pas été rapporté de complications intra ou postopératoires directement liées aux appendicectomies réalisées lors de la stadification. Au cours de cette même étude, le taux de survie globale à 5 ans a été de 89 %.

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

La stadification complète améliore significativement la survie globale et la survie sans récurrence par rapport à une stadification incomplète (niveau de preuve B2). La réalisation d'une chimiothérapie adjuvante n'a pas d'impact sur la survie globale et sur la survie sans récurrence en cas de stadification complète (niveau de preuve B2). En cas de stadification incomplète, la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante améliore significativement la survie globale et la survie sans récurrence par rapport à une absence de traitement complémentaire (niveau de preuve B2).

La nouvelle étude analysée n'avait pas pour objectif principal de répondre à la question sur la place d'une chirurgie complète dans les stades précoces, mais les résultats des analyses en sous-groupes conduisent les experts du groupe de travail à confirmer la place d'une chirurgie complète (résidu nul). Il n'y a pas actuellement de consensus concernant le délai en cas de restadification chirurgicale.

STADES IA, IB ET IC : CURAGE PELVIEN ET PARA-AORTIQUE *vs* EXPLORATION PELVIENNE ET PARA-AORTIQUE

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARDS

Stadification complète incluant une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique bilatérale.

Si une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique bilatérale n'a pas été réalisée au cours de la chirurgie initiale, il est recommandé d'en réaliser une sauf pour les formes mucineuses de stade I (à discuter en fonction de l'état général des patientes).

ARGUMENTAIRE

STADES IA, IB ET IC : CURAGE PELVIEN ET PARA-AORTIQUE *vs* EXPLORATION PELVIENNE ET PARA-AORTIQUE

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

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

Trois nouvelles références ont été sélectionnées :

- 1 essai randomisé de phase III [MAGGIONI2006] ;
- 1 étude rétrospective comparative [CHAN2007A] ;
- 1 étude rétrospective non comparative [MORICE2003B].

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les nouvelles données identifiées depuis 1997 sont présentées dans l'annexe 1.

2.1. Essai randomisé de phase III

Dans l'essai randomisé de phase III de Maggioni *et al.* incluant 268 patientes atteintes de cancers macroscopiquement limités aux ovaires, l'impact de la lymphadénectomie aortique et pelvienne systématique sur la survie a été secondairement évalué [MAGGIONI2006]. Lors de cette étude, il a été mis en évidence significativement plus d'atteintes ganglionnaires dans le bras « lymphadénectomie » que dans le bras « contrôle » (*sampling*) (respectivement 22 % *vs* 9 %, $p = 0,007$) impliquant une modification dans la stadification des stades précoces inclus dans l'étude. Les auteurs ont rapporté des relations de corrélation statistiquement significatives au sein du bras « lymphadénectomie » entre :

- atteinte ganglionnaire et grade histologique ($p = 0,004$) ;
- atteinte ganglionnaire et type histologique ($p = 0,005$).

Malgré une durée opératoire médiane plus longue, des pertes sanguines médianes plus importantes, des recours à des transfusions plus fréquents et des séjours à l'hôpital plus longs pour le bras « lymphadénectomie », les complications périopératoires et postopératoires ne se sont pas avérées statistiquement différentes entre le bras « lymphadénectomie » et le bras « contrôle » (respectivement $N = 4$ *vs* $N = 8$ et $N = 16$ *vs* $N = 8$). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux interventions concernant les risques ajustés de progression et de décès (respectivement $p = 0,16$ et $p = 0,56$). Dans cette même étude, l'atteinte ganglionnaire est apparue comme un facteur pronostique péjoratif au sein du bras « contrôle » ($p = 0,0005$). Au sein du bras lymphadénectomie, l'atteinte ganglionnaire n'est pas apparue comme un facteur pronostique de survie ($p = 0,52$). Il existe une différence statistiquement significative entre les deux bras concernant le recours à une chimiothérapie adjuvante en cas d'absence d'atteinte ganglionnaire détectée ($p = 0,03$). Malgré ce biais, il existe bien des différences de survie globale (84,2 % *vs* 81,3 %) et de survie sans progression (78,3 % *vs* 71,3 %) entre les deux interventions au bénéfice des patientes ayant eu une

chirurgie ganglionnaire complète mais elles n'ont pas atteint le seuil de significativité ($p > 0,05$) du fait du manque de puissance de l'essai. Soixante et un pourcent des patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante (66 % (A) vs 56 % (B), $p = 0,11$). À l'issue de cette étude, les auteurs évoquent un manque de puissance de l'essai pour pouvoir exclure des effets cliniques importants de la lymphadénectomie aortique et pelvienne systématique sur la survie sans progression et sur la survie globale des patientes [MAGGIONI2006].

2.2. Étude rétrospective comparative

Chan *et al.* ont évalué l'impact d'une lymphadénectomie sur la survie de 6 686 patientes atteintes de tumeurs de l'ovaire de stade I [CHAN2007A]. Il a été observé un bénéfice significatif de la lymphadénectomie sur la survie spécifique à la maladie à 5 ans pour les patientes atteintes de cancers épithéliaux de l'ovaire non à cellules claires ($p < 0,001$). Par ailleurs, le bénéfice ne s'avère pas significatif pour les tumeurs à cellules claires, les tumeurs des cellules germinales, les sarcomes et pour les tumeurs stromales des cordons sexuels (respectivement $p = 0,31$, $p = 0,55$, $p = 0,14$ et $p = 0,97$). Les auteurs ont observé un bénéfice significatif de la lymphadénectomie sur la survie spécifique à la maladie à 5 ans pour les patientes atteintes de tumeurs de stade I grade 3 ($p < 0,001$) mais pas pour les patientes atteintes de tumeurs de stade I grade 1 et 2 (respectivement $p = 0,08$ et $p = 0,18$). Au cours de cette même étude, il a été rapporté un impact significatif du nombre de ganglions prélevés sur la survie spécifique à la maladie à 5 ans uniquement pour les cancers épithéliaux de l'ovaire non à cellules claires ($p < 0,001$). Les bénéfices observés pour les autres types histologiques ne se sont pas avérés significatifs. L'impact du nombre de ganglions prélevés sur la survie s'est avéré significatif pour les tumeurs de stade IC ($p < 0,001$) mais pas pour les stades IA et IB. De même, cet impact s'est également avéré significatif pour les tumeurs de grade 3 ($p < 0,001$) mais pas pour les tumeurs de grade 1 et 2. Une analyse multivariée restreinte aux cancers épithéliaux de l'ovaire a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs pronostiques indépendants sur la survie statistiquement significatifs ($p < 0,001$) : le nombre de ganglions prélevés, la chirurgie, l'âge au diagnostic, le grade tumoral et le stade.

2.3. Étude rétrospective non comparative

Morice *et al.* ont évalué l'atteinte ganglionnaire pelvienne et para-aortique chez 276 patientes atteintes de cancers de l'ovaire ayant eu une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique bilatérale (85 tumeurs de stades I et 191 tumeurs de stades) [MORICE2003B]. Au cours de cette étude, une atteinte ganglionnaire a été observée parmi les stades I dans 20 % des cas. Aucune atteinte n'a été rapportée parmi les stades IA grade 1 contre respectivement 13 %, 33 % et 38 % parmi les stades IA (grades 2-3), IB et IC. Aucune atteinte ganglionnaire n'a été observée chez les patientes atteintes de tumeurs mucineuses ou endométrioïdes de stades I contre respectivement 31 % et 64 % pour les tumeurs séreuses et les tumeurs d'autres types histologiques de stades équivalents.

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

La réalisation d'une lymphadénectomie aortique et pelvienne n'a pas d'impact statistiquement significatif sur la survie sans progression et sur la survie globale (niveau de preuve B2).

Étant donné :

- la rentabilité d'une lymphadénectomie bilatérale complète (18 % de métastases ganglionnaires dans l'étude randomisée de Maggioni *et al.*),
- la faible morbidité de cette chirurgie entre les mains d'opérateur entraîné,
- la diminution du risque de progression et de décès des patientes qui bénéficient de cette chirurgie, même si cette diminution n'atteint pas le seuil de significativité statistique en raison probablement du nombre insuffisant de patientes incluses (cf. étude randomisée de Maggioni *et al.*),

le groupe d'experts a considéré cette chirurgie ganglionnaire comme devant être réalisée dans les cancers de l'ovaire de stades I (sauf pour les formes mucineuses).

STADES IA, IB ET IC : LA STADIFICATION PAR COELIOSCOPIE EST-ELLE ACCEPTABLE ?

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARD

Il n'y a pas d'attitude Standard (se reporter à l'Option).

✓ OPTION

Une stadification par coelioscopie peut être effectuée par une équipe expérimentée sous réserve de réaliser une stadification complète.

ARGUMENTAIRE

STADES IA, IB ET IC : LA STADIFICATION PAR COELIOSCOPIE EST-ELLE ACCEPTABLE ?

1. RESULTAT DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 2,3 et 4. Sept nouvelles références ont été sélectionnées :

- 1 étude prospective comparative [SPIRTOS2005] ;
- 2 études prospectives non comparatives [LEBLANC2004] [TOZZI2004] ;
- 4 études rétrospectives comparatives [CHI2005] [LECURU2004] [LECURU2006] [GHEZZI2007].

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les nouvelles données identifiées depuis 1997 sont présentées dans l'annexe 1.

2.1. Étude prospective comparative

Dans l'étude de Spirtos *et al.* publiée en 2005, il a été rapporté une durée du séjour à l'hôpital significativement plus courte en cas de coelioscopie qu'en cas de laparotomie (3,35 jours \pm 5,10 *vs* 7,31 jours \pm 9,3 ; $p = 0,04$) ainsi que des pertes sanguines moins importantes en cas de coelioscopie (171,9 ml \pm 128,0 *vs* 352,8 ml \pm 415,0 ; $p = 0,01$) [SPIRTOS2005]. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux techniques pour la stadification ganglionnaire ou la durée opératoire. Au cours de cette même étude, 6 % des patientes ayant subi une coelioscopie ont eu des complications intestinales.

2.2. Études prospectives non comparatives

Dans l'étude de Leblanc *et al.* publiée en 2004, 4 complications opératoires sont survenues lors de la restadification par coelioscopie chez 53 patientes (hématome : N = 1, kystes lymphatiques : N = 2, transection d'un uretère lombaire : N = 1) [LEBLANC2004]. Une conversion de coelioscopie en laparotomie a été rapportée par les auteurs lors de cette étude. La durée opératoire moyenne et la durée moyenne du séjour à l'hôpital ont été respectivement de 238 minutes [120-370] et de 3,1 jours [1-5].

Dans l'étude de Tozzi *et al.* évaluant la stadification par coelioscopie chez 24 patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stade précoce (stades IA : N = 16, IB : N = 8), aucune complication intraopératoire majeure n'a été rapportée [TOZZI2004]. La durée opératoire moyenne pour l'ensemble des patientes a été de 176 minutes [102-306]. La durée moyenne du séjour à l'hôpital a été quant à elle de 7 jours [5-12].

2.3. Études rétrospectives comparatives

Dans l'étude de Chi *et al.* publiée en 2005, aucune conversion de coelioscopie en laparotomie n'a été rapportée par les auteurs [CHI2005]. Lors de cette étude, il a été mis en évidence une différence statistiquement significative entre la durée opératoire en cas de stadification par coelioscopie par rapport à une stadification par laparotomie ($p = 0,04$). La durée du séjour à l'hôpital s'est avérée statistiquement plus courte en cas de coelioscopie qu'en cas de laparotomie ($p < 0,001$). Aucune différence significative n'a été rapportée en termes de complications entre les deux techniques. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la stadification ganglionnaire en cas de coelioscopie par rapport à une laparotomie.

Lécuru *et al.* ont comparé la stadification par coelioscopie et la stadification par laparotomie chez 105 patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stade I [LECURU2004]. Lors de cette étude, 13 conversions de coelioscopie en laparotomie ont été rapportées par les auteurs dont la moitié était due à des difficultés opératoires. Les proportions de salpingo-oophorectomie bilatérale et d'omentectomie ont été statistiquement plus élevées en cas de stadification par laparotomie qu'en cas de stadification par coelioscopie (respectivement $p < 0,05$ et $p = 0,01$). En cas de coelioscopie, aucune lymphadénectomie pelvienne ou para-aortique n'a été réalisée contre respectivement 20 % et 27 % en cas de laparotomie. Néanmoins, ces différences ne se sont pas avérées significatives ($p = 0,1$).

Dans l'étude de Lécuru *et al.* publiée en 2006 et incluant 178 patientes, les auteurs ont rapporté davantage de ruptures intraopératoires en cas de coelioscopie qu'en cas de laparotomie (31 % vs 16 %) mais cette différence ne s'est pas avérée statistiquement significative ($p = 0,19$) [LECURU2006]. La taille de la tumeur était significativement plus élevée en cas de laparotomie ($p < 0,001$). Il a été rapporté significativement moins de biopsies péritonéales, d'hystérectomies et de dissection ganglionnaire (ganglions pelviens et para-aortiques) en cas de coelioscopie (respectivement, $p = 0,02$, $p < 0,001$, $p < 0,01$ et $p < 0,01$). Lors de cette même étude, il a été rapporté 30 conversions de coelioscopie en laparotomie.

Ghezzi *et al.* ont comparé la stadification par coelioscopie (bras A) et la stadification par laparotomie (bras B) chez 34 patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stade précoce [GHEZZI2007]. Au cours de cette étude, le nombre de complications postopératoires a été significativement plus faible dans le bras A par rapport au bras B ($p = 0,047$). Aucune complication intraopératoire n'a été rapportée pour les deux bras. La durée opératoire a été significativement plus longue dans le bras A par rapport au bras B ($p = 0,002$). La durée du séjour à l'hôpital a été significativement plus courte dans le bras A par rapport au bras B ($p = 0,001$). Aucune conversion de coelioscopie en laparotomie n'a été rapportée lors de cette étude et aucune différence significative n'a été mise en évidence par les auteurs concernant la stadification ganglionnaire entre les deux bras.

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

Il n'existe pas de différence significative entre la laparotomie et la coelioscopie concernant la stadification ganglionnaire (niveau de preuve B2).

Les données concernant la différence de durée opératoire entre les deux modalités thérapeutiques sont contradictoires, cependant la durée opératoire semble tout de même plus élevée en cas de coelioscopie (niveau de preuve C).

La durée du séjour à l'hôpital s'avère significativement plus courte en cas de coelioscopie (niveau de preuve B2).

Les données de la littérature concernant l'exérèse de l'ovaire et la stadification par coelioscopie simultanément sont actuellement insuffisantes pour recommander cette prise en charge en Standard.

STADES IA, IB ET IC : PLACE DE LA CHIRURGIE CONSERVATRICE

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARD

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

✓ OPTIONS

Une chirurgie conservatrice peut être proposée chez la femme désirant une grossesse, pour les stades IA grades 1, cancers non à cellules claires et si la patiente est parfaitement compliant à une surveillance régulière :

- annexectomie unilatérale et inspection de l'ovaire controlatéral, biopsie de l'ovaire restant uniquement en cas d'anomalie macroscopique ;
- conservation de l'utérus dont la cavité doit être vérifiée par hystéroscopie et curetage ;
- stadification complète sous réserve des conditions d'opérabilité ;
- surveillance régulière basée sur l'examen clinique, les marqueurs et une imagerie systématique (échographie abdomino-pelvienne) ;
- une annexectomie controlatérale (associée éventuellement à une hystérectomie) après l'obtention des enfants désirés ou après 40 ans en l'absence de grossesse est recommandée après discussion avec la patiente.

Concernant les stades IA grade 2, cancers non à cellules claires, les données de la littérature ne permettent pas actuellement de conclure de manière définitive sur la prise de risque carcinologique du traitement conservateur.

ARGUMENTAIRE

STADES IA, IB ET IC : PLACE DE LA CHIRURGIE CONSERVATRICE

1. RESULTAT DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 2, 3 et 4. Cinq nouvelles références ont été sélectionnées :

- 1 étude rétrospective comparative [ZANETTA1997] ;
- 4 études rétrospectives non comparatives [MORICE2001A] [MORICE2005] [RASPAGLIESI1997] [SCHILDER2002].

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les nouvelles données identifiées depuis 1997 sont présentées dans l'annexe 1.

2.1. Étude rétrospective comparative

Zanetta *et al.* ont comparé la chirurgie conservatrice (bras A, N = 56) et la chirurgie radicale (bras B, N = 43) au cours d'une étude incluant 99 patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stades IA à IC [ZANETTA1997]. Lors de cette étude, la chirurgie est apparue comme un facteur pronostique indépendant sur la survie sans récurrence significative (chirurgie conservatrice *vs* chirurgie radicale, $p = 0,036$). La chirurgie n'est pas apparue comme un facteur indépendant sur la survie globale (chirurgie conservatrice *vs* chirurgie radicale, $p = 0,124$). Le grade est apparu quant à lui comme un facteur indépendant sur la survie sans récurrence et sur la survie globale (grade 2-3 *versus* grade 1, respectivement $p = 0,007$ et $p = 0,030$). Au cours de cette même étude, le nombre de récurrences s'est avéré identique entre les deux bras (5 récurrences dans chaque bras). Les auteurs ont rapporté 13 cas de grossesses menées à terme et 4 cas d'avortements spontanés.

2.2. Études rétrospectives non comparatives

Morice *et al.* ont évalué la place de la chirurgie conservatrice dans la prise en charge de 31 patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stades précoces [MORICE2001A]. Les auteurs ont rapporté des taux de survie globale et sans récurrence à 5 ans plus élevés pour les stades IA par rapport au reste de la population étudiée. La survie sans récurrence à 5 ans s'est avérée plus importante pour les stades IA (grade 1) par rapport aux stades IA (grade 2) (respectivement 89 % *vs* 71 %). Il a été observé des cas de récurrence chez toutes les patientes atteintes d'un cancer de stade strictement supérieur à IA. Trois cas de grossesses menées à terme et 1 cas d'avortement ont été rapportés.

Dans l'étude multicentrique française publiée en 2005 par Morice *et al.*, les taux de survie globale et sans récurrence à 5 ans se sont également avérés plus importants pour les stades IA par rapport au reste de la population étudiée [MORICE2005]. De même, la survie sans récurrence à 5 ans s'est également avérée plus importante pour les stades IA (grade 1) par rapport aux stades IA (grade 2) (respectivement 92 % vs 70 %). Lors de cette même étude, 11 cas de récurrence ont été rapportés par les auteurs. Il a été observé des cas de récurrence chez toutes les patientes atteintes de cancer de stade strictement supérieur à IA. Huit cas de grossesses menées à terme ont été rapportés au cours de cette étude.

Dans l'étude menée par Raspagliesi *et al.* sur 10 patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stade IA à IIIC pour lesquelles une chirurgie conservatrice a été réalisée, aucun cas de récurrence n'a été observé au terme d'une période de suivi médian de 70 mois [RASPAGLIESI1997]. Au cours de cette étude, les auteurs ont rapporté 2 cas de grossesses menées à terme.

Schilder *et al.* ont évalué la place de la chirurgie conservatrice dans la prise en charge de 52 patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stades IA et IC [SCHILDER2002]. Les auteurs ont rapporté des taux de survie estimée à 5 et 10 ans de 98 % et 93 % respectivement. Au cours de cette étude, 5 cas de récurrence ont été observés dont 3 concernaient l'ovaire controlatéral. Vingt cas de grossesses menées à terme et 5 cas d'avortement spontanés ont été rapportés.

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

En cas de chirurgie conservatrice, la survie des patientes s'avère plus longue pour les stades IA de grade 1 par rapport aux stades IA de grade 2 (niveau de preuve B2). Concernant les stades IA grade 2, cancers non à cellules claires, les données de la littérature ne permettent pas actuellement de conclure de manière définitive sur la prise de risque carcinologique du traitement conservateur.

La recommandation de la chirurgie de totalisation (après obtention des grossesses ou après 40 ans en absence de grossesse) repose sur des données extrêmement peu importantes. Néanmoins, considérant la possibilité de récurrences tardives potentiellement létales rapportées sous forme de cas cliniques, les experts préconisent de recommander cette chirurgie pour diminuer le risque de récurrence.

STADES IIA A IV : EXÉRÈSE COMPLÈTE vs EXÉRÈSE INCOMPLÈTE

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARDS

Les meilleures chances de survie prolongée sont conférées aux patientes dont l'exérèse chirurgicale est initiale et complète (résidu nul).

L'exérèse et la stadification complètes sont indispensables lorsqu'elles ne présentent pas de difficultés opératoires (stades II, IIIA et certains stades IIIB).

Les chirurgies incomplètes laissant un résidu supérieur à 1 cm ne sont pas recommandées sauf à titre symptomatique.

L'exérèse et la stadification complètes nécessitent des compétences et des moyens techniques pour l'obtention de ce résultat.

ARGUMENTAIRE

STADES IIA À IV : EXÉRÈSE COMPLÈTE VS EXÉRÈSE INCOMPLÈTE

1. RESULTAT DE LA SELECTION 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 :

- 1 méta-analyse [BRISTOW2002] ;
- 1 étude prospective non comparative [EISENKOP2003] ;
- 1 étude rétrospective comparative [EISENHAUER2006] ;
- 6 études rétrospectives non comparatives [ALETTI2006] [ALETTI2006A] [CHI2006] [STOECKLE2004] [WIMBERGER2007] [SKIRNISDOTTIR2007].

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les nouvelles données identifiées depuis 1997 sont présentées dans l'annexe 1.

2.1. Méta-analyse

La méta-analyse de Bristow *et al.* publiée en 2002 a évalué l'impact de la cytoréduction maximale sur la survie des patientes atteintes d'un carcinome ovarien de stade avancé [BRISTOW2002]. Cette analyse a inclus 53 études publiées entre 1989 et 1998 avec un total de 6 885 patientes. Vingt-et-une études sont incluses dans le document initial de 1997 [ADAMS1989] [NGAN1989] [OMURA1989] [MANGIONI1989] [GURNEY1990] [CREASMAN1990] [CONTE1991] [GERSHENSON1992] [SWENERTON1992] [HAKES1992] [ALBERTS1993] [PERREN1993] [BERTELSEN1993] [KIRMANI1994] [TAYLOR1994] [MCGUIRE1995] [ALBERTS1996] [CONTE1996] [WADLER1996] [MEERPOHL1997] [BOLIS1997]. Les auteurs ont rapporté un impact statistiquement significatif de la cytoréduction maximale (résidu tumoral ≤ 3 cm) sur la survie médiane des patientes atteintes de carcinomes ovariens de stade avancé. En effet, une augmentation de 10 % de la proportion de patientes, pour lesquelles une cytoréduction maximale a été réalisée, est associée à une augmentation de la durée de survie médiane de 5,5 % ($p < 0,001$).

Au cours de cette même étude, il a été mis en évidence une interaction négative significative entre la proportion de patientes de stades IV et le pourcentage de cytoréduction maximale ($p < 0,001$). L'augmentation du pourcentage de patientes de stade IV n'a pas d'impact significatif sur la survie médiane ($p = 0,495$). Les augmentations de la dose-intensité et de la dose cumulée de sels de platine administrés ne se sont pas avérées être des facteurs impactant de manière significative sur la survie médiane (respectivement $p = 0,911$ et $p = 0,377$). Les auteurs ont rapporté une absence d'effet de l'augmentation de l'âge médian des patientes sur la survie médiane (augmentation de 1 an de l'âge médian des patientes : $p = 0,371$). Il a également été observé une diminution significative du nombre de cycles de chimiothérapie au cours du temps (10 cycles en 1989 vs 6 cycles en 1998, $p < 0,002$).

2.2. Étude prospective non comparative

Dans l'étude d'Eisenkop *et al.* menée sur 408 patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stade IIIC, le résidu tumoral est apparu comme un facteur pronostique indépendant sur la survie statistiquement significatif ($p = 0,001$) [EISENKOP2003].

2.3. Étude rétrospective comparative

Dans l'étude d'Eisenhauer *et al.* publiée en 2006, aucune différence significative n'a été rapportée en termes de survie globale entre les patientes en cas de cytoréduction étendue + chimiothérapie (bras A, $N = 57$) et les patientes pour lesquelles une cytoréduction non étendue (résidu ≤ 1 cm) + chimiothérapie (bras B, $N = 122$) ont été réalisées :

- pas de résidu visible : (A) *vs* (B) ($p = 0,95$) ;
- 0,1 cm - 1,0 cm : (A) *vs* (B) ($p = 0,81$).

Les auteurs ont également mis en évidence le stade, la présence d'ascite et la nature de la cytoréduction comme étant des facteurs pronostiques indépendants sur la survie significatifs (respectivement, $p < 0,001$, $p = 0,04$ et $p < 0,001$) [EISENHAUER2006].

2.4. Études rétrospectives non comparatives

Le résidu tumoral est également apparu comme un facteur pronostique indépendant sur la survie dans l'étude d'Aletti *et al.* incluant 194 patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stade IIIC ($p = 0,001$) [ALETTI2006]. Au cours de cette même étude, il a été mis en évidence une différence significative de survie à 5 ans entre les patientes pour lesquelles une cytoréduction radicale a été réalisée et les patientes pour lesquelles une cytoréduction non radicale a été effectuée ($p < 0,001$). Aucune différence significative n'a été rapportée en termes de taux de survie globale spécifique à 5 ans pour les patientes en cas de cytoréduction optimale (que ce soit *via* une cytoréduction agressive ou *via* une cytoréduction non agressive).

Dans une seconde étude d'Aletti *et al.* menée sur un échantillon plus large (stade IIIC : $N = 194$, stade IV : $N = 50$) [ALETTI2006A], le résidu tumoral a également été rapporté comme un facteur pronostique indépendant sur la survie ($p = 0,001$). Au cours de cette même étude, la réalisation d'une chirurgie diaphragmatique est également apparue comme un facteur pronostique indépendant sur la survie ($p = 0,0009$). Les auteurs ont également rapporté une différence significative de survie à 5 ans entre les patientes en cas de chirurgie diaphragmatique par rapport à une absence de chirurgie diaphragmatique ($p < 0,0005$).

Le résidu tumoral est également apparu comme un facteur pronostique indépendant sur la survie dans l'étude de Chi *et al.* incluant 465 patientes [CHI2006]. Les auteurs ont également mis en évidence la présence d'ascite et l'âge comme étant des facteurs pronostiques indépendants sur la survie (respectivement $p = 0,047$ et $p < 0,001$). Lors de cette même étude, il a été observé une différence de survie médiane globale en fonction de la taille du résidu tumoral. Les auteurs ont rapporté une différence significative ($p < 0,01$) entre les trois catégories suivantes : pas de résidu *vs* résidu ≤ 1 cm *vs* résidu > 1 cm. La différence de survie médiane globale entre les patientes pour lesquelles le résidu est $\leq 0,5$ cm et les patientes

pour lesquelles le résidu est compris entre 0,6 et 1 cm est proche de la significativité ($p = 0,06$).

L'étude menée par Stoeckle *et al.* sur 433 patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stades III et IV confirme elle aussi l'impact d'une chirurgie complète sur la survie [STOECKLE2004]. En effet, lors de cette étude, la réalisation d'une chirurgie complète est apparue comme un facteur pronostique indépendant significatif sur la survie ($p = 0,003$). Lors de cette même étude, la taille résiduelle n'a pas été mise en évidence comme étant un facteur pronostique significatif sur la survie. Le stade, l'âge, la période durant laquelle le traitement a été réalisé, le grade, la présence d'ascite ainsi que le type histologique ont été identifiés comme étant également des facteurs pronostiques indépendants sur la survie ($p < 0,05$).

Wimberger *et al.* ont évalué l'impact de plusieurs facteurs pronostiques sur les résultats de la chirurgie et l'impact de la chirurgie sur la survie de 761 patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stades IIB-IV [WIMBERGER2007]. Les auteurs ont rapporté une diminution de la probabilité de réaliser une chirurgie complète en cas de volume tumoral préopératoire important, de stade élevé, de mauvais *performance status*, d'âge avancé et de présence de carcinose péritonéale. Les auteurs ont également rapporté un impact significatif du type de procédures chirurgicales sur la réalisation d'une chirurgie complète ($p = 0,007$). Lors de cette même étude, l'impact de ce facteur pronostique s'est avéré significatif sur la survie globale après ajustement des autres facteurs pronostiques ($p = 0,012$).

Dans l'étude menée par Skirnisdottir *et al.* sur 447 patientes atteintes de carcinomes ovariens de stades III-IV, l'obtention d'un résidu < 2 cm après chirurgie a un impact significatif sur la survie globale ($p = 0,000001$) [SKIRNISDOTTIR2007]. Le type de chirurgiens (généralistes *vs* spécialistes) est apparu comme un facteur pronostique indépendant significatif sur les résultats de la chirurgie. En effet, un résidu tumoral < 2 cm a été obtenu dans 36 % des cas lorsque la chirurgie était réalisée par un chirurgien gynécologue spécialisé en oncologie et dans 4 % des cas lorsque la chirurgie était réalisée par un chirurgien généraliste. Lors de cette même étude, l'âge des patientes, le stade et le grade sont apparus, au même titre que la taille tumorale résiduelle, comme des facteurs pronostiques indépendants significatifs sur la survie globale (respectivement, $p = 0,0001$; $p = 0,004$; $p = 0,002$ et $p = 0,000001$). Les auteurs ont rapporté une survie globale médiane de 18 mois avec un taux de survie globale à 5 ans de 16 %.

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

Le résidu tumoral apparaît comme un facteur indépendant sur la survie des patientes (niveau de preuve B2). Les meilleures chances de survie prolongée sont conférées aux patientes dont l'exérèse chirurgicale est initiale et complète (résidu nul) (niveau de preuve B2).

STADES IIA A IV : CURAGE PELVIEN ET PARA-AORTIQUE *vs* EXPLORATION PELVIENNE ET PARA-AORTIQUE OU ABSTENTION D'UNE CHIRURGIE

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARD

Considérant l'intérêt majeur de la durée de survie sans récurrence dans cette pathologie, si l'intervention permet une réduction tumorale péritonéale complète, une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique est recommandée si les conditions générales de la patiente le permettent.

ARGUMENTAIRE

STADES IIA À IV : CURAGE PELVIEN ET PARA-AORTIQUE vs EXPLORATION PELVIENNE ET PARA-AORTIQUE OU ABSTENTION D'UNE CHIRURGIE

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 2, 3 et 4. Deux nouvelles références ont été sélectionnées :

- 1 essai randomisé de phase III [PANICI2005] ;
- 1 étude rétrospective non comparative [CHAN2007].

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les nouvelles données identifiées depuis 1997 sont présentées dans l'annexe 1.

2.1. Essai randomisé de phase III

Panici *et al.* ont évalué le rôle de la lymphadénectomie systématique aortique et pelvienne au cours d'un essai randomisé incluant 427 patientes atteintes de carcinomes ovariens de stade avancé [PANICI2005]. Au cours de cette étude multicentrique, les protocoles de chimiothérapie sont apparus comparables entre les deux bras évalués en termes de schéma thérapeutique et de fréquence de prescription (94 % en cas d'absence de lymphadénectomie aortique et pelvienne systématique (bras A, N = 211) vs 96 % en cas de lymphadénectomie aortique et pelvienne systématique (bras B, N = 216)). Le nombre médian de ganglions réséqués a été plus élevé en cas de lymphadénectomie aortique et pelvienne systématique. Les auteurs ont rapporté significativement plus d'atteintes ganglionnaires en cas de réalisation d'une lymphadénectomie aortique et pelvienne systématique ($p < 0,001$).

Au terme d'un suivi médian de plus de 5 ans (68,4 mois), il a été mis en évidence un risque ajusté de première rechute significativement plus faible en cas de lymphadénectomie ($p = 0,01$). En revanche, au cours de cette même étude, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux bras concernant le risque de décès ($p = 0,85$). Malgré une durée opératoire médiane plus longue, des pertes sanguines médianes plus importantes, des recours à des transfusions plus fréquents en cas de lymphadénectomie, la durée des séjours à l'hôpital ainsi que le nombre de complications intraopératoires ont été similaires dans les deux bras. En revanche, le nombre de patientes ayant présenté des complications périopératoires et postopératoires s'est avéré statistiquement plus élevé en cas de lymphadénectomie ($p = 0,014$).

Les auteurs ont rapporté une survie médiane sans progression plus longue en cas de lymphadénectomie ($p = 0,022$). Les deux bras ont présenté des survies médianes globales similaires ($p = 0,768$). Il a été mis en évidence un impact significatif de la présence d'un résidu tumoral sur la survie sans progression et sur la survie globale (respectivement $p < 0,001$ et $p = 0,002$). Au cours de cette même étude, les auteurs ont rapporté 159 cas de résection complète (résidu nul) parmi les 427 patientes incluses dans l'étude (N = 79 (A), N = 80 (B)) [PANICI2005].

2.2. Étude rétrospective non comparative

Chan *et al.* ont mené une étude évaluant le rôle thérapeutique potentiel de la lymphadénectomie chez 13 918 patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stades III-IV [CHAN2007]. Les auteurs ont rapporté une augmentation significative de la survie sans récurrence à 5 ans parallèlement à l'augmentation du nombre de ganglions prélevés ($p < 0,001$). Cette association a également été mise en évidence chez les patientes pour lesquelles une atteinte ganglionnaire avait été révélée ($p = 0,002$), mais ne s'avère pas significative chez les patientes pour lesquelles l'atteinte ganglionnaire concerne plus de cinq ganglions. Les auteurs ont également rapporté une augmentation de la survie globale pour les stades IIIC, en cas d'atteinte ganglionnaire avérée, parallèlement à une augmentation du nombre de ganglions prélevés ($p = 0,023$). Au cours de cette étude, la lymphadénectomie ainsi que l'atteinte ganglionnaire ont été rapportées comme des facteurs pronostiques indépendants sur la survie après ajustement sur l'âge, l'année du diagnostic, le stade et le grade (respectivement, $p = 0,001$ et $p < 0,005$).

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

Il existe un impact significatif de la réalisation d'une lymphadénectomie systématique aortique et pelvienne sur la survie médiane sans progression des patientes (niveau de preuve B1). Néanmoins, la réalisation d'une lymphadénectomie systématique n'a pas d'impact significatif sur la survie médiane globale (niveau de preuve B1).

STADES IIA A IV : CHIMIOTHÉRAPIE PREMIÈRE + CHIRURGIE D'INTERVALLE *vs* CYTORÉDUCTION D'EMBLÉE EN CAS DE CARCINOSE IMPORTANTE

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARD

Effort chirurgical initial, chaque fois que possible, permettant une résection complète (résidu nul).

✓ OPTIONS

Si la chirurgie initiale ne permet pas une réduction complète du volume tumoral sans risque chirurgical ou sans séquelles excessives, une chimiothérapie peut être réalisée pour 2 ou 3 cures avec objectif de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle (cf. recommandations « TRAITEMENTS ADJUVANTS ET TRAITEMENTS DE CONSOLIDATION - CANCER DE L'OVAIRE » disponibles en version intégrale sur le site internet de l'INCa à l'adresse suivante : www.e-cancer.fr).

La cytoréduction après 6 cycles ne peut être envisagée que si la cytoréduction complète après 2 ou 3 cures n'est pas possible.

ARGUMENTAIRE

STADES IIA À IV : CHIMIOTHÉRAPIE PREMIÈRE + CHIRURGIE D'INTERVALLE vs CYTORÉDUCTION D'EMBLÉE EN CAS DE CARCINOSE IMPORTANTE

1. RESULTAT DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 2, 3 et 4. Huit nouvelles références ont été sélectionnées :

- 1 méta-analyse [BRISTOW2006] ;
- 1 essai randomisé de phase III [ROSE2004] ;
- 2 études prospectives comparatives [GIANNOPOULOS2006] [LEE2006] ;
- 1 étude prospective non comparative de phase II [RECCHIA2001] ;
- 3 études rétrospectives comparatives [TATE2005] [KAYIKCIOGLU2001] [HOU2007].

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les nouvelles données identifiées depuis 1997 sont présentées dans l'annexe 1.

2.1. Méta-analyse

La méta-analyse de Bristow *et al.* publiée en 2006 a évalué la survie des patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stades avancés traitées par chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine et par chirurgie d'intervalle [BRISTOW2006]. Cette analyse a inclus 21 études publiées entre 1989 et 2005 avec un total de 835 patientes. Aucune étude n'est incluse dans le document initial de 1997. Les auteurs ont rapporté une association significative entre la réalisation d'une chirurgie maximale et la survie médiane. Une augmentation de 10 % de la proportion de patientes dans chaque cohorte ayant subi une chirurgie d'intervalle maximale est associée à une augmentation de la durée de survie médiane de 1,9 mois ($p < 0,027$). Lors de cette même étude, il a été mis en évidence un impact significatif d'un traitement par chimiothérapie à base de taxanes sur la survie médiane des patientes. En effet, une augmentation de 10 % de la proportion de patientes recevant un tel traitement est associée à une augmentation de la durée de survie médiane de 1,6 mois ($p < 0,005$). Néanmoins, il a été observé qu'après trois cycles de chimiothérapie préopératoire, chaque cycle supplémentaire était associé de manière significative à une diminution de la durée de survie médiane des patientes de 4,1 mois ($p = 0,046$). Lors de cette même étude, d'autres variables, influençant de façon significative la survie médiane des patientes, ont été mises en évidence comme la proportion de patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stade IV ou encore l'année de publication des études. En effet, une augmentation de 10 % de la proportion de patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stade IV est associée à une baisse de la survie médiane de 2,3 mois ($p = 0,002$). En revanche, une augmentation de 1 an de l'année de publication des études est associée à une augmentation de la durée de survie médiane de 1,1 mois ($p = 0,004$).

2.2. Essai randomisé de phase III

Rose *et al.* ont comparé une chirurgie (seconde cytoréduction) suivie d'une chimiothérapie (paclitaxel + cisplatine) (bras A, N = 216) à une chimiothérapie seule (paclitaxel + cisplatine) (bras B, N = 208) chez 424 patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stade III et IV initialement opérées, ayant toutes un résidu > 1 cm et ayant eu 3 cycles de chimiothérapie adjuvante (paclitaxel + cisplatine) avant randomisation [ROSE2004]. Les patientes pour lesquelles une progression était observée ont été exclues de la randomisation. Les auteurs ont rapporté des durées médianes de progression équivalentes entre les deux bras (10,5 mois (A), 10,7 mois (B)). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux bras concernant le risque de progression ou de décès. Lors de cette même étude, les durées médianes de survie entre les deux bras se sont également avérées équivalentes. Aucune différence significative n'a été rapportée entre les deux bras concernant le risque relatif de décès.

2.3. Études prospectives comparatives

Giannopoulos *et al.* ont également comparé une chimiothérapie néoadjuvante (sels de platine + paclitaxel) suivie d'une cytoréduction puis d'une chimiothérapie adjuvante (sels de platine + paclitaxel) (bras A, N = 35) à une cytoréduction d'emblée suivie d'une chimiothérapie adjuvante (sels de platine + paclitaxel) (bras B, N = 29) chez 64 patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stade IIIc et IV [GIANNOPOULOS2006]. Les patientes pour lesquelles une atteinte péritonéale étendue, une atteinte ganglionnaire au-dessus des vaisseaux rénaux gauches, une atteinte du muscle diaphragmatique ou une atteinte d'au moins 2 segments du tube digestif a été constatée ou les patientes ayant un score de performance de 2 ou 3 ont été incluses dans le bras A, induisant un biais pour la comparaison des deux modalités thérapeutiques. Au cours de cette étude, il n'a pas été observé de différence significative concernant la réalisation d'une cytoréduction optimale entre les deux bras ($p = 0,061$). Davantage de lymphadénectomies pelviennes ont été rapportées au sein du bras B par rapport au bras A ($p = 0,001$). Au cours de cette étude, la chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une cytoréduction a été associée à une morbidité plus faible par rapport à une cytoréduction d'emblée. En effet, le recours à une admission aux soins intensifs, la perte sanguine médiane ainsi que la durée du séjour à l'hôpital ont été significativement moins élevés au sein du bras A par rapport au bras B (respectivement $p < 0,001$; $p = 0,043$ et $p = 0,005$) [GIANNOPOULOS2006].

Dans l'étude menée par Lee *et al.* comparant une chimiothérapie néoadjuvante (cisplatine + paclitaxel) suivie d'une chirurgie d'intervalles et d'une chimiothérapie adjuvante (paclitaxel + cisplatine en cas de réponse complète ou topotécan + carboplatine en cas de stabilité ou de progression) (bras A : N = 18) et une cytoréduction d'emblée suivie d'une chimiothérapie adjuvante (paclitaxel + cisplatine) (bras B : N = 22) sur 40 patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stades IIIc-IV, les résultats préliminaires rapportent une absence de significativité dans les différences de survie sans récurrence et de survie globale entre les deux schémas thérapeutiques (respectivement $p = 0,48$ et $p = 0,61$) [LEE2006]. Les auteurs ont rapporté significativement plus de cas de résidus tumoraux post-chirurgicaux ≤ 2 cm dans le bras A par rapport au bras B ($p = 0,04$). La perte sanguine moyenne a été significativement plus faible dans le bras A par rapport au bras B ($p = 0,04$).

2.4. Étude prospective non comparative de phase II

Recchia *et al.* ont évalué la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante chez 34 patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stade IV non résécables d'emblée [RECCHIA2001]. La chimiothérapie incluait carboplatine, cyclophosphamide et épirubicine durant la première partie de l'étude (01/1993 - 10/1996) puis paclitaxel et carboplatine durant la seconde partie de l'étude (10/1996 - 04/2000). À l'issue de la chimiothérapie, une chirurgie était réalisée. Lors de cette étude, les auteurs ont rapporté une survie actuarielle médiane de 28 mois. Les taux de survie à 1 et 2 ans ont été respectivement de 94 % et de 62 %. Au cours de cette même étude, le taux de réponse globale a été de 82 % (réponse pathologique complète = 26 %, réponse partielle = 56 %).

2.5. Études rétrospectives comparatives

Dans l'étude de Tate *et al.* évaluant l'association entre une diminution du taux de CA 125 et le pronostic de 50 patientes atteintes d'adénocarcinomes sévères de stade IIIc traitées par chimiothérapie néoadjuvante majoritairement à base de cisplatine, suivie d'une chirurgie, la survie à 3 ans de l'ensemble des patientes a été de 59,3 % [TATE2005]. Au cours de cette étude, après stratification sur le taux de CA 125 (Bras A : réponse : coefficient de régression (CR) $\geq -0,039$; B pas de réponse : CR $< -0,039$), la différence entre les deux bras concernant l'absence de résidu tumoral après la chimiothérapie néoadjuvante ne s'est pas avérée significative. La différence entre les deux bras concernant l'obtention d'une réponse pathologique complète après chimiothérapie néoadjuvante ne s'est également pas avérée significative.

Kayikçioğlu Lu *et al.* ont comparé la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie (bras A, N = 45) et une chirurgie d'emblée suivie d'une chimiothérapie adjuvante (bras B, N = 158) chez 203 patientes atteintes de carcinomes ovariens de stades IIIc et IV [KAYIKCIOGLU2001]. Au cours de cette étude, la chimiothérapie néoadjuvante était constituée de l'association cyclophosphamide/farmorubicine/platine (N = 14) ou de l'association paclitaxel/platine (N = 31). La chimiothérapie adjuvante était également constituée de l'association cyclophosphamide/farmorubicine/platine (N = 80) ou de l'association paclitaxel/platine (N = 78). Les deux bras se sont avérés significativement différents en termes d'âge des patientes, de score de performance et de stades (respectivement $p = 0,01$, $p < 0,001$, $p = 0,03$). La chimiothérapie néoadjuvante a été réalisée uniquement chez des patientes médicalement inaptes pour une chirurgie d'emblée (score de performance de 2 ou 3), ou en cas de chirurgie d'emblée impossible (effusion pleurale importante, présence de multiples sites métastatiques) induisant un biais pour la comparaison des deux modalités thérapeutiques. Au cours de cette étude, les auteurs n'ont pas mis en évidence de différences significatives en termes de survie à 5 ans et de survie médiane. En revanche, il a été identifié significativement moins de patientes présentant des résidus tumoraux après chirurgie dans le bras A par rapport au bras B ($p < 0,001$).

Hou *et al.* ont également comparé la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie (bras A, N = 63) et une chirurgie d'emblée suivie d'une chimiothérapie adjuvante (bras B, N = 109) chez 172 patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stades IIIc et IV [HOU2007]. Au cours de cette étude, la chimiothérapie néoadjuvante était constituée de l'association carboplatine/paclitaxel (N = 37) ou de l'association carboplatine/cyclophosphamide (N = 26). La

chimiothérapie adjuvante était constituée quant à elle des associations platine/taxane (N = 103), paclitaxel/ifosfamide (N = 2), carboplatine/cyclophosphamide (N = 1), carboplatine/topotécan (N = 2) ou d'étoposide (N = 1). Les deux bras se sont avérés significativement différents en termes de stades ($p < 0,05$). En effet, le bras B comportait davantage de patientes atteintes de stades IIIc (N = 87, 79,8%) tandis que le bras A comportait une majorité de patientes atteintes de stade IV (N = 34, 54 %). La chimiothérapie néoadjuvante a été réalisée uniquement chez des patientes atteintes de comorbidités, d'atteintes extra-abdominales ou chez des patientes pour lesquelles un résidu ≤ 1 cm après cytoréduction intra-abdominale était impossible, induisant un biais pour la comparaison des deux modalités thérapeutiques. Au cours de cette étude, la durée opératoire, la perte sanguine estimée, le recours à des unités transfusionnelles et la durée du séjour à l'hôpital se sont avérés significativement moins élevés en cas de chimiothérapie néoadjuvante (respectivement $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,03$ et $p < 0,0001$). Les patientes pour lesquelles un résidu ≤ 1 cm après cytoréduction a été obtenu ont été significativement plus nombreuses au sein du bras A par rapport au bras B ($p < 0,001$). Les auteurs ont rapporté une différence significative en termes de survie globale en faveur de l'association carboplatine/paclitaxel par rapport à l'association carboplatine/cyclophosphamide au sein du bras A ($p = 0,008$). La différence de survie sans progression observée entre les deux associations de chimiothérapie n'a pas atteint le seuil de significativité ($p = 0,08$).

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

Il n'existe pas de différence en termes de survie médiane globale et survie sans récurrence entre la réalisation d'une cytoréduction d'emblée et la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie d'intervalles (niveau de preuve B2).

En absence de résultats des essais en cours, la réalisation d'une chimiothérapie première ne doit pas se substituer à un effort chirurgical initial permettant la réalisation d'une résection complète sur le plan macroscopique.

STADES IIA A IV : ÉVALUATION DE LA RÉSÉCABILITÉ PAR COELIOSCOPIE *vs* LAPAROTOMIE

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARD

La laparotomie exclusivement exploratrice devrait être évitée sauf en cas de situation d'urgence, de masse ovarienne symptomatique ou d'exploration coelioscopique impossible.

✓ OPTION

La réalisation de biopsies par voie coelioscopique peut éventuellement compléter l'évaluation de la résécabilité (fondée sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie).

ARGUMENTAIRE

STADES IIA À IV : ÉVALUATION DE LA RÉSECABILITÉ PAR COELIOSCOPIE vs LAPAROTOMIE

Le terme résécabilité correspond à :

- la recherche de localisations susmésocoliques ou mésentériques non résécables ;
- la recherche de lésions dont la résection est faisable mais au prix d'un inconfort majeur pour les patientes.

1. RESULTAT DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 2, 3 et 4. Deux nouvelles références ont été sélectionnées :

- 1 étude prospective comparative [ANGIOLI2006] ;
- 1 étude prospective non comparative [FAGOTTI2005].

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

Les nouvelles données identifiées depuis 1997 sont présentées dans l'annexe 1.

2.1. Étude prospective comparative

Angioli *et al.* ont étudié l'évaluation de la résécabilité par coelioscopie chez 87 patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stades IIIc et IV [ANGIOLI2006]. Il n'a été rapporté aucune complication périopératoire majeure lors de l'évaluation par coelioscopie. Lors de cette étude, l'évaluation de la résécabilité par coelioscopie a permis d'éviter une laparotomie exploratrice dans 39 % des cas. La durée médiane de l'évaluation a été de 30 minutes [25-50] et la perte sanguine médiane a été de 50 ml [10-200]. À l'issue des 87 évaluations, les auteurs ont rapporté une complication intraopératoire (3 %).

2.2. Étude prospective non comparative

Fagotti *et al.* ont également étudié le rôle de la coelioscopie dans l'évaluation de la résécabilité chez 64 patientes atteintes de cancer de l'ovaire (stades III-IV : N = 42, stades I-II : N = 9) [FAGOTTI2005]. Au cours de cette étude, une évaluation clinico-radiologique puis une coelioscopie suivies d'une laparotomie ont été réalisées chez l'ensemble des patientes. Le taux d'exactitude globale de la coelioscopie dans l'évaluation de la résécabilité a été de 90 %. Aucun cas de non résécabilité diagnostiqué par coelioscopie n'a été infirmé par la laparotomie (valeur prédictive négative (VPN) = 100 %). Une cytoréduction optimale a été réalisée dans 87 % des cas jugés complètement résécables par la coelioscopie (valeur prédictive positive (VPP) = 87 %). Aucune complication liée aux procédures chirurgicales n'a été rapportée par les auteurs.

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur la place de l'évaluation de la résécabilité par coelioscopie chez les patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stades avancés.

CLASSIFICATION

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

STADES FIGO	DESCRIPTION	CATEGORIES 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

Philippe Morice, chirurgien, Institut Gustave Roussy, Villejuif (coordonnateur scientifique)

Emile Daraï, chirurgien, Hôpital Tenon, Paris

Eric Leblanc, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille

Jean-Pierre Lefranc, chirurgien, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Denis Querleu, chirurgien, Institut Claudius Regaud, Toulouse

François Planchamp, méthodologiste, Institut national du cancer

Comité associé

Hubert Crouet, chirurgien, Centre François Baclesse, Caen

Jacques Dauplat, chirurgien, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Pierre Kerbrat, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes

Marc Le Taillandier, chirurgien, Centre hospitalier, Gonesse

Jean Levêque, chirurgien, Centre hospitalier régional, Rennes

Philippe Rauch, chirurgien, Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy

Marc Le Taillandier, chirurgien, Centre hospitalier, Gonesse

Frédéric Selle, oncologue médical, Hôpital Tenon, Paris

Richard Villet, chirurgien, Hôpital des Diaconesses, 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
Séverine Alran, chirurgien, Institut Curie, Paris
Pierre Azuar, chirurgien, Centre hospitalier, Grasse
Cécile Blanc-Fournier, pathologiste, Centre François Baclesse, Caen
Jérôme Blanchot, chirurgien, Clinique mutualiste La Sagesse, Rennes
Philippe Bougoux, oncologue médical, Hôpital Bretonneau, Tours
Damienne Castaigne, chirurgien, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Jean-Marc Classe, chirurgien, Centre René Gauducheau, Nantes
Pierre Collinet, chirurgien, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille
Joëlle d'Anjou, pathologiste, Centre Henri Becquerel, Rouen
Alain Danino, chirurgien, Centre hospitalier, Chauny
Jean Derrien, gynécologue, Cabinet médical, Lyon
Pierre-François Dupré, gynécologue, Hôpital Morvan, Brest
Hubert Elie, pathologiste, Centre Hospitalier Louis Pasteur, Cherbourg-Octeville
Raffaëlle Fauvet, chirurgien, Centre hospitalier universitaire, Amiens
Gwenael Ferron, chirurgien, Institut Claudius Regaud, Toulouse
Alain Fignon, chirurgien, Clinique de l'Alliance, Saint-Cyr-sur-Loire
Eric Fondrinier, chirurgien, Centre Paul Papin, Angers
Fabrice Foucher, gynécologue, Centre Eugène Marquis, Rennes
Pierre Germain, chirurgien, Hôpital Laënnec, Quimper
Jean-Paul Guastalla, oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon
Claude Hopfner, pathologiste, Centre hospitalier, Troyes
Bernard Huynh, gynécologue, Institut Curie, Paris
Anne Janin, pathologiste, Hôpital Saint-Louis, Paris
Jean-Léon Lagrange, radiothérapeute, Hôpital Henri Mondor, Créteil
Michel Lallement, chirurgien, Centre Antoine Lacassagne, Nice
Jacques Lansac, chirurgien, Hôpital Bretonneau, Tours
François-Xavier Laurent, chirurgien, Centre hospitalier, Saint-Nazaire
Fabrice Lecuru, chirurgien, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris
Delphine Lerouge, radiothérapeute, Centre François Baclesse, Caen
Bernard Maria, gynécologue, Centre hospitalier intercommunal, Villeneuve-St-Georges
Pierre Mééus, chirurgien, Centre Léon Bérard, Lyon
Zohar Merad-Boudia, oncologue médical, Hôpital Duchenne, Boulogne-sur-Mer
Eliane Mery-Lamarche, pathologiste, Institut Claudius Regaud, Toulouse
Jean-Louis Misset, oncologue médical, Hôpital Saint-Louis, Paris
François-Xavier Montbarbon, radiothérapeute, Centre Léon Bérard, Lyon
Claude Nos, chirurgien, Institut Curie, Paris
Patricia Pautier, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Daniel Raudrant, chirurgien, Hôpital Hôtel-Dieu, Lyon
Isabelle Ray-Coquard, oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon
Sylvie Rozan-Rodier, pathologiste, Centre hospitalier du Moenchsberg - Émile Muller, Mulhouse
Jacques Salvat, chirurgien, Hôpitaux du Léman, Thonon-les-Bains
Suzy Scholl, oncologue médical, Institut Curie, Paris
Eberhard Stöeckle, chirurgien, Institut Bergonié, Bordeaux
Christophe Tournigand, oncologue médical, Hôpital Saint-Antoine, Paris
Véronique Verrielle, pathologiste, Centre Paul Papin, Angers
Éric 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

- [ADAMS1989] Adams M, Kerby IJ, Rocker I, Evans A, Johansen K, Franks CR. A comparison of the toxicity and efficacy of cisplatin and carboplatin in advanced ovarian cancer. The Swons Gynaecological Cancer Group. *Acta Oncol* 1989;28(1):57-60.
- [ALBERTS1993] Alberts DS, Dahlberg S, Green SJ, Garcia D, Hannigan EV, O'Toole R et al. Analysis of patient age as an independent prognostic factor for survival in a phase III study of cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in stages III (suboptimal) and IV ovarian cancer. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1993;71(2 Suppl):618-27.
- [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.
- [ALETTI2006] Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):77-85.
- [ALETTI2006A] Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100(2):283-7.
- [ANGIOLI2006] Angioli R, Palaia I, Zullo MA, Muzii L, Mancini N, Calcagno M et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100(3):455-61.
- [BERTELSEN1993] Bertelsen K, Jakobsen A, Stroyer J, Nielsen K, Sandberg E, Andersen JE et al. A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecol Oncol* 1993;49(1):30-6.
- [BOLIS1997] Bolis G, Favalli G, Danese S, Zanaboni F, Mangili G, Scarabelli C et al. Weekly cisplatin given for 2 months versus cisplatin plus cyclophosphamide given for 5 months after cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(5):1938-44.
- [BRISTOW2006] Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1070-6.
- [BRISTOW2002] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248-59.
- [CHAN2007A] Chan JK, Munro EG, Cheung MK, Husain A, Teng NN, Berek JS et al. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 2007;109(1):12-9.
- [CHAN2007] Chan JK, Urban R, Hu JM, Shin JY, Husain A, Teng NN et al. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918 patients. *Br J Cancer* 2007;96(12):1817-22.
- [CHI2005] Chi DS, bu-Rustum NR, Sonoda Y, Ivy J, Rhee E, Moore K et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging of apparent stage I ovarian and fallopian tube cancers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(5):1614-9.
- [CHI2006] Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, bu-Rustum NR et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006;103(2):559-64.
- [CONTE1991] Conte PF, Bruzzone M, Carnino F, Chiara S, Donadio M, Facchini V et al. Carboplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide: a randomized trial in stage III-IV epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;9(4):658-63.
- [CONTE1996] Conte PF, Bruzzone M, Carnino F, Gadducci A, Algeri R, Bellini A et al. High-dose versus low-dose cisplatin in combination with cyclophosphamide and epidoxorubicin in suboptimal ovarian cancer: a randomized study of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *J Clin Oncol* 1996;14(2):351-6.
- [CREASMAN1990] Creasman WT, Omura GA, Brady MF, Yordan E, DiSaia PJ, Beecham J. A randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin with or without bacillus Calmette-Guerin in patients with suboptimal stage III and IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;39(3):239-43.
- [EISENHAUER2006] Eisenhauer EL, bu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Poynor EA, Aghajanian C et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1083-90.

- [EISENKOP2003] Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2003;90(2):390-6.
- [FAGOTTI2005] Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo VR, Bifulco G, Testa AC et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):729-35.
- [GERSHENSON1992] Gershenson DM, Mitchell MF, Atkinson N, Silva EG, Kavanagh JJ, Morris M et al. The effect of prolonged cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in patients with optimal epithelial ovarian cancer: "maintenance" therapy reconsidered. *Gynecol Oncol* 1992;47(1):7-13.
- [GHEZZI2007] Ghezzi F, Cromi A, Uccella S, Bergamini V, Tomera S, Franchi M et al. Laparoscopy versus laparotomy for the surgical management of apparent early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105(2):409-13.
- [GIANNOPOULOS2006] Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Taylor A, Ngeh N, Thomas H. Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27(1):25-8.
- [GURNEY1990] Gurney H, Crowther D, Anderson H, Murphy D, Prendiville J, Ranson M et al. Five year follow-up and dose delivery analysis of cisplatin, iproplatin or carboplatin in combination with cyclophosphamide in advanced ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 1990;1(6):427-33.
- [HAKES1992] Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, Jones WB, Markman M, Rubin SC et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;45(3):284-9.
- [HOU2007] Hou JY, Kelly MG, Yu H, McAlpine JN, Azodi M, Rutherford TJ et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol* 2007;105(1):211-7.
- [KAYIKCIOGLU2001] Kayikcioglu F, Kose MF, Boran N, Caliskan E, Tulunay G. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(6):466-70.
- [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.
- [LE2002] Le T, Adolph A, Krepart GV, Lotocki R, Heywood MS. The benefits of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002;85(2):351-5.
- [LEBLANC2004] Leblanc E, Querleu D, Narducci F, Occelli B, Papageorgiou T, Sonoda Y. Laparoscopic restaging of early stage invasive adnexal tumors: a 10-year experience. *Gynecol Oncol* 2004;94(3):624-9.
- [LECURU2006] Lecuru F, Desfeux P, Camatte S, Bissery A, Blanc B, Querleu D. Impact of initial surgical access on staging and survival of patients with stage I ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):87-94.
- [LECURU2004] Lecuru F, Desfeux P, Camatte S, Bissery A, Robin F, Blanc B et al. Stage I ovarian cancer: comparison of laparoscopy and laparotomy on staging and survival. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25(5):571-6.
- [LEE2006] Lee SJ, Kim BG, Lee JW, Park CS, Lee JH, Bae DS. Preliminary results of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in patients with advanced epithelial ovarian cancer who are inadequate for optimum primary surgery. *J Obstet Gynaecol Res* 2006;32(1):99-106.
- [MAGGIONI2006] Maggioni A, Benedetti PP, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95(6):699-704.
- [MANGIONI1989] Mangioni C, Bolis G, Pecorelli S, Bragman K, Epis A, Favalli G et al. Randomized trial in advanced ovarian cancer comparing cisplatin and carboplatin. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(19):1464-71.
- [MCGUIRE1995] McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman ML et al. Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1589-99.
- [MEERPOHL1997] Meerpohl HG, Sauerbrei W, Kuhnle H, Schumacher M, Pflleiderer A. Randomized study comparing carboplatin/cyclophosphamide and cisplatin/cyclophosphamide as first-line treatment in patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer and small volume disease. *German Ovarian Cancer Study Group (GOCA)*. *Gynecol Oncol* 1997;66(1):75-84.
- [MORICE2003B] Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 2003;197(2):198-205.

[MORICE2005] Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querleu D, Blanchot J et al. Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Société Française d'Oncologie Gynécologique). *Hum Reprod* 2005;20(5):1379-85.

[MORICE2001A] Morice P, Wicart-Poqué F, Rey A, El-Hassan J, Pautier P, Lhomme C et al. Results of conservative treatment in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2001;92(9):2412-8.

[NGAN1989] Ngan HY, Choo YC, Cheung M, Wong LC, Ma HK, Collins R et al. A randomized study of high-dose versus low-dose cis-platinum combined with cyclophosphamide in the treatment of advanced ovarian cancer. Hong Kong Ovarian Carcinoma Study Group. *Chemotherapy* 1989;35(3):221-7.

[OMURA1989] Omura GA, Bundy BN, Berek JS, Curry S, Delgado G, Mortel R. Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1989;7(4):457-65.

[PANICI2005] Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(8):560-6.

[PERREN1993] Perren TJ, Wiltshaw E, Harper P, Slevin M, Stein R, Tan S et al. A randomised study of carboplatin vs sequential ifosfamide/carboplatin for patients with FIGO stage III epithelial ovarian carcinoma. The London Gynaecologic Oncology Group. *Br J Cancer* 1993;68(6):1190-4.

[RAMIREZ2006] Ramirez PT, Slomovitz BM, McQuinn L, Levenback C, Coleman RL. Role of appendectomy at the time of primary surgery in patients with early-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):888-90.

[RASPAGLIESI1997] Raspagliesi F, Fontanelli R, Paladini D, di Re EM. Conservative surgery in high-risk epithelial ovarian carcinoma. *J Am Coll Surg* 1997;185(5):457-60.

[RECCHIA2001] Recchia F, De FS, Rosselli M, Saggio G, Carta G, Rea S. Primary chemotherapy in stage IV ovarian cancer. A prospective phase II study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22(4):287-91.

[ROSE2004] Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351(24):2489-97.

[SCHILDER2002] Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87(1):1-7.

[SKIRNISDOTTIR2007] Skirnisdottir I, Sorbe B. Prognostic factors for surgical outcome and survival in 447 women treated for advanced (FIGO-stages III-IV) epithelial ovarian carcinoma. *Int J Oncol* 2007;30(3):727-34.

[SPIRTOS2005] Spirtos NM, Eisekop SM, Boike G, Schlaerth JB, Cappellari JO. Laparoscopic staging in patients with incompletely staged cancers of the uterus, ovary, fallopian tube, and primary peritoneum: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(5):1645-9.

[STOECKLE2004] Stoeckle E, Paravis P, Floquet A, Thomas L, Tunon de LC, Bussières E et al. Number of residual nodules, better than size, defines optimal surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(5):779-87.

[SWENERTON1992] Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, Roy M, Krepart G, Carmichael J et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1992;10(5):718-26.

[TATE2005] Tate S, Hirai Y, Takeshima N, Hasumi K. CA125 regression during neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic factor for survival in patients with advanced ovarian serous adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;96(1):143-9.

[TAYLOR1994] Taylor AE, Wiltshaw E, Gore ME, Fryatt I, Fisher C. Long-term follow-up of the first randomized study of cisplatin versus carboplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994;12(10):2066-70.

[TOZZI2004] Tozzi R, Kohler C, Ferrara A, Schneider A. Laparoscopic treatment of early ovarian cancer: surgical and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):199-203.

[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.

[WADLER1996] Wadler S, Yeap B, Vogl S. Randomised trial of initial therapy with melphalan versus cisplatin-based combination chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 77, 733-742. 1996.

[WIMBERGER2007] Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du BA. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007;106(1):69-74.

[ZANETTA1997] Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(9):1030-5.

[ZANETTA1998] Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Torri V et al. The accuracy of staging: an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. *Ann Oncol* 1998;9(10):1097-101.



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 : diffusion@institutcancer.fr
