

# Cancers gynécologiques

## Gynecological cancers

T. de la Motte Rouge\*, F. Derquin\*, C. Lefeuvre\*, V. Lavoué\*\*



T. de la Motte Rouge

Les années 2017 et 2018 sont de grandes années pour les cancers gynécologiques, avec les résultats de plusieurs essais de phase III dans les cancers de l'ovaire, du col et de l'endomètre.

### Cancers de l'ovaire

Notons que les recommandations issues de la 5<sup>e</sup> conférence de consensus du Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg), qui a eu lieu à Tokyo en novembre 2015, ont été publiées en avril 2017. Elles visent à statuer sur les standards et à identifier les questions innovantes à inclure dans les nouvelles générations d'essais cliniques dans le cancer de l'ovaire avancé (1-3).

### Inhibiteurs de PARP

#### ◆ Résultats cliniques

L'année 2017 a confirmé la place majeure des inhibiteurs de PARP dans la prise en charge des cancers de l'ovaire en rechute sensibles aux sels de platine. Après les résultats de l'essai de phase III NOVA (4), le niraparib a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) au niveau européen en traitement d'entretien, chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, du péritoine ou des trompes de haut grade séreux en rechute platinosensible, en réponse après une chimiothérapie à base de platine. La posologie est de 300 mg/j, à prendre sans tenir compte des repas. Ce traitement est également disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte pour les patientes sans mutation de BRCA, en attendant sa mise à disposition pour l'ensemble des patientes, quel que soit le statut mutationnel de BRCA. Il faut noter que, pour les patientes de faible poids corporel, les doses doivent fréquemment être réduites. Ainsi, une dose initiale de 200 mg pour les patientes pesant moins de 58 kg peut être envisagée.

Les résultats de l'étude de phase III SOLO-2 confirment la place de l'olaparib et son AMM chez les patientes BRCA muté en rechute (5).

Enfin – jamais 2 sans 3 ! – l'étude de phase III ARIEL3 évaluant un inhibiteur de PARP en entretien après réponse à une chimiothérapie à base de sels de platine rapporte un bénéfice en survie sans progression (SSP) [6]. Concernant l'efficacité, l'étude est positive par rapport à son objectif principal pour l'ensemble de la population étudiée, indépendamment du statut mutationnel de BRCA et de la présence d'anomalies de réparation par recombinaison homologue (HRD).

#### ◆ Données biologiques

La compréhension des mécanismes des réponses prolongées aux inhibiteurs de PARP est une question importante. Malheureusement, nous ne savons pas comment identifier les patientes dans cette situation pour le moment. En dehors de la réponse complète aux sels de platine et de la présence d'une mutation de BRCA, aucun facteur prédictif d'une longue réponse n'a été retrouvé dans une étude portant sur 265 patientes (7).

L'identification de patientes sans mutation de BRCA chez lesquelles le bénéfice des inhibiteurs de PARP serait important est pourtant un enjeu crucial pour leur développement, notamment chez les patientes sans mutation de BRCA. Remarquons que les tests HRD utilisés dans NOVA (myChoice®) ou dans ARIEL3 (Foundation Medicine LOH®) ne permettent pas de sélectionner suffisamment précisément une population de patientes sans mutation de BRCA avec un bénéfice important d'un inhibiteur de PARP.

D'autres études se sont attachées à comprendre les mécanismes de la résistance aux inhibiteurs de PARP. Il est maintenant démontré, chez certaines patientes porteuses d'une mutation délétère de BRCA, que la présence d'une mutation de réversion avec restauration de la fonction de BRCA au niveau tumoral est corrélée à une résistance aux inhibiteurs de PARP (8, 9). Or, cette réversion mutationnelle peut aussi être recherchée directement sur l'ADN tumoral circulant (9). Bien que particulièrement intéressant, ce concept n'a pas encore été validé en pratique clinique.

\* Département d'oncologie médicale, centre Eugène-Marquis, Rennes.

\*\* Service de gynécologie obstétrique, CHU Sud, Rennes.

# Points forts<sup>+</sup>

- » Chirurgie des cancers de l'ovaire
  - Omission possible du curage lomboaortique dans les cancers avancés opérés d'emblée et sans adénopathie macroscopique ?
  - Bénéfice confirmé de la chirurgie à la rechute chez des patientes sélectionnées.
  - La CHIP doit-elle être utilisée plus fréquemment en routine ?
- » Cancers du col
  - Confirmation du bénéfice observé avec le bévazumab.
- » Cancers de l'endomètre
  - Place de la chimiothérapie adjuvante.

## Mots-clés

Inhibiteurs de PARP  
 Immunothérapie  
 Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP)

## Stratégies thérapeutiques

### ◆ Chirurgie

Plusieurs études importantes ont été présentées cette année dans ce domaine.

#### Étude DESKTOP 3 (10)

Cette étude évalue l'intérêt d'une chirurgie chez des patientes en première rechute platinosensible, sélectionnées selon les critères AGO : bon état général (PS = 0), résection initiale complète et volume de l'ascite inférieur à 500 ml. Au total, 408 patientes ont été randomisées entre chirurgie suivie de chimiothérapie et chimiothérapie d'emblée. Chez ces patientes strictement sélectionnées, une chirurgie complète a été possible dans 72,5 % des cas. La SSP est significativement améliorée, de 5,6 mois (19,6 versus 14 mois ; HR = 0,66 ; p < 0,001), chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie. Ce bénéfice n'est observé que lorsque la chirurgie est complète (figure 1). Cette étude conforte la nécessité d'accueillir les patientes dans des centres experts afin d'offrir une prise en charge chirurgicale d'excellence par une équipe entraînée.

#### Étude LION (11)

Au total, 650 patientes atteintes d'un adénocarcinome de l'ovaire de stade FIGO supérieur ou égal à IIB ont été randomisées entre réalisation d'un curage pelvien et lomboaortique et absence de curage, après résection macroscopique complète de la maladie péritonéale et en l'absence d'adénopathies détectables. D'un point de vue opératoire, la réalisation du curage, accroît la morbidité et la mortalité à 60 jours (3,1 versus 0,9 % ; p = 0,049). Aucune différence n'est notée concernant la survie. Le curage systématique chez des patientes opérées d'emblée, en résection complète péritonéale et sans adénopathies détectables n'apporte donc pas de bénéfice thérapeutique, et s'accompagne même d'une morbidité non négligeable. Cette situation n'est cependant pas si fréquente en pratique, puisque la majorité des patientes sont opérées après une chimiothérapie néo-adjuvante. Dans ce cas, il n'est pas possible pour l'instant de se passer du curage ; mais l'étude de phase III CARACO, menée

en France par J.M. Classe (centre René-Gauducheau, Saint-Herblain), pourrait peut-être permettre de préciser cette question. Enfin, pour les stades précoces, le curage garde toute sa place pour la détermination du stade de la maladie.

#### Place de la coelioscopie dans le bilan de résecabilité et le choix de la stratégie thérapeutique

Bien que cette attitude soit déjà recommandée en France, une étude prospective randomisée réalisée aux Pays-Bas a mis en évidence l'intérêt d'effectuer une laparoscopie lors du bilan diagnostique initial (12). Cette étude avait pour objectif principal de démontrer que la laparoscopie pouvait réduire le nombre de laparotomies "inutiles" (résidu supérieur à 1 cm) en guidant le choix du traitement premier. Les patientes étaient randomisées entre chirurgie première suivie de chimiothérapie et laparoscopie diagnostique.

Dans le bras interventionnel, si l'exploration laparoscopique laissait espérer une cytoréduction avec un résidu inférieur à 1 cm, la chirurgie première était réalisée et suivie d'une chimiothérapie. Dans le cas contraire, 3 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante étaient effectués et suivis d'une chirurgie d'intervalle. Une laparotomie "inutile"

## Highlights

- » Surgery of ovarian cancer
  - Possible omission of lumbar-aortic dissection in advanced cancers without macroscopic lymphadenopathy operated upfront ?
  - Confirmed benefit of surgery at relapse in selected patients.
  - Should HIPEC be used more frequently in routine?
- » Cervical cancer
  - Confirmation of the survival benefit observed with bevacizumab.
- » Endometrial cancer
  - The place of adjuvant chemotherapy

## Keywords

PARP inhibitors  
 Immunotherapy  
 Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

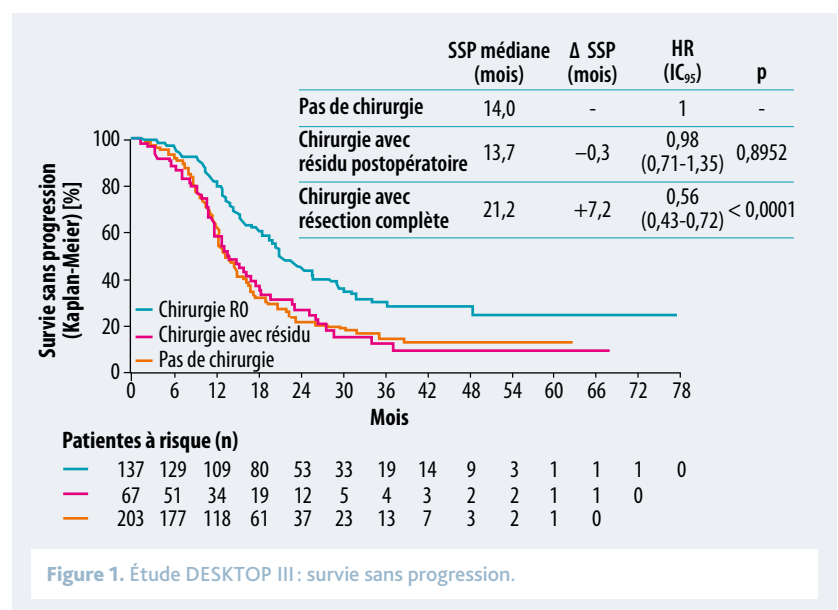


Figure 1. Étude DESKTOP III : survie sans progression.

a été constatée chez 10 % des patientes du bras laparoscopie, contre 39 % dans le bras laparotomie d'emblée (HR = 0,25 ; IC<sub>95</sub> : 0,13-0,47). Une résection complète était plus fréquente dans le bras laparoscopie (41 versus 25 % ; p = 0,006), sans que cela se traduise par une amélioration de la SSP ni de la survie globale (SG). La conclusion de cette étude est que la laparoscopie première permet à la fois d'obtenir une preuve histologique et de sélectionner de manière fiable les patientes pouvant bénéficier d'une résection première.

#### ◆ *Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale*

Dans cette étude de phase III (13), les patientes étaient randomisées en 2 groupes pour subir une chirurgie d'intervalle avec ou sans chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP), après 3 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante. Les résultats sont positifs pour le critère principal, la survie sans récurrence (SSR) [14,2 versus 10,7 mois ; HR = 0,68], ainsi que pour la SG (45,7 versus 33,9 mois ; HR = 0,67). Cette étude relance la question de l'intérêt de la CHIP, mais fait également l'objet de nombreuses critiques :

- la survie est particulièrement faible, notamment pour les patientes du bras contrôle, se comparant défavorablement à la plupart des essais actuels ;
- les hypothèses statistiques initiales de l'essai sont totalement différentes de ce qui a été observé dans l'étude ;
- l'effectif était relativement faible, augmentant le risque de biais (les statuts BRCA et HRD étaient-ils équilibrés entre les 2 bras ?) ;
- le recrutement a été particulièrement lent, sur 9 ans (3,4 patientes par an par centre, en moyenne), ce qui indique probablement une sélection particulière des patientes ;
- enfin, quelle est la portée de ces résultats à l'ère du bévacizumab ? Dans l'étude CHIPASTIN, après une CHIP, le bévacizumab a une toxicité rénale non négligeable (14).

Même si la technique est assez différente, il faut replacer ces résultats dans le contexte des études de chimiothérapie intrapéritonéale. Après la publication de D.K. Armstrong et al. dans le *New England Journal of Medicine* (15), le bénéfice observé initialement n'a finalement pas été confirmé dans un autre essai (GOG252) portant sur un nombre beaucoup plus important de patientes – peut-être notamment du fait de l'utilisation du bévacizumab. Notons d'ailleurs que ces résultats sont connus depuis 2 ans, mais, de manière surprenante, n'ont toujours pas été publiés.

## Cancers du col de l'utérus

### Stratégie thérapeutique

#### ◆ *Prise en charge initiale*

Une étude de phase III réalisée en Inde a comparé une chimiothérapie néo-adjuvante par 3 cycles de carboplatine + paclitaxel suivie d'une chirurgie à une radiochimiothérapie standard chez des patientes atteintes d'un carcinome épidermoïde du col utérin de stade IB2-IIIB (16). L'objectif principal était d'améliorer de 10 % la SSR à 5 ans dans le bras chimiothérapie néo-adjuvante. Initialement, 730 patientes étaient prévues, mais seules 635 ont finalement été incluses sur 12 ans, pour un suivi médian de 58 mois. Environ 55 % des patientes étaient de stade IIB, et une atteinte ganglionnaire radiologique était présente dans environ 15 % des cas.

Au total, 71,8 % des patientes du groupe chimiothérapie néo-adjuvante ont été opérées, et 21,5 % ont reçu une radiochimiothérapie exclusive. Parmi les patientes opérées, 13,3 % ont subi une radiochimiothérapie adjuvante, et 9,8 %, une radiothérapie adjuvante. L'étude est négative sur son critère principal, avec une SSR à 5 ans de 69,3 % dans le bras chimiothérapie néo-adjuvante et de 76,7 % dans le bras radiochimiothérapie (figure 2A). Notons toutefois que la SG était identique dans les 2 bras (figure 2B). La radiochimiothérapie reste, pour l'instant, le standard de traitement. Cependant, étant donné l'absence d'effet sur la SG, la chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une chirurgie reste potentiellement une option valable dans certaines situations particulières (grossesse, préservation de la fertilité). Il faut remarquer que les résultats de l'essai de l'EORTC, qui a posé une question similaire, sont attendus pour 2019.

#### ◆ *Rechutes*

#### Actualisation de l'essai de phase III GOG 240

Lors de l'analyse finale, après 348 décès sur les 452 patientes incluses, le bénéfice en SG obtenu avec le bévacizumab dans les cancers du col avancés persiste (17), avec 16,8 mois dans le groupe bévacizumab, contre seulement 13,3 mois dans le groupe chimiothérapie seule (HR = 0,77 ; IC<sub>95</sub> : 0,62-0,95 ; p = 0,007) [figure 3, p. 188]. Le taux de fistules tout-venant de grade 3 (nécessitant une intervention) est de 6 % chez les patientes ayant reçu le bévacizumab et de 14,5 % si l'on inclut les cas de grade 2 (versus 1,4 % dans le groupe ne recevant pas le bévacizumab) ; il y a eu 3 % de fistules rectovaginales de grade 3 et 8,1 % de tous grades.

Pour mémoire, voici les critiques de la commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS).

► “des réserves sur la robustesse de ces résultats” : ce point semble maintenant obsolète au vu de l’actualisation de l’essai ;

► “de la toxicité accrue, en particulier les fistules rectovaginales, liée à l’adjonction [de bévacicumab]” : finalement, les fistules rectovaginales sont observées dans 8,1% des cas, dont 3% nécessitant une intervention : est-ce vraiment un rapport bénéfice/toxicité défavorable ?

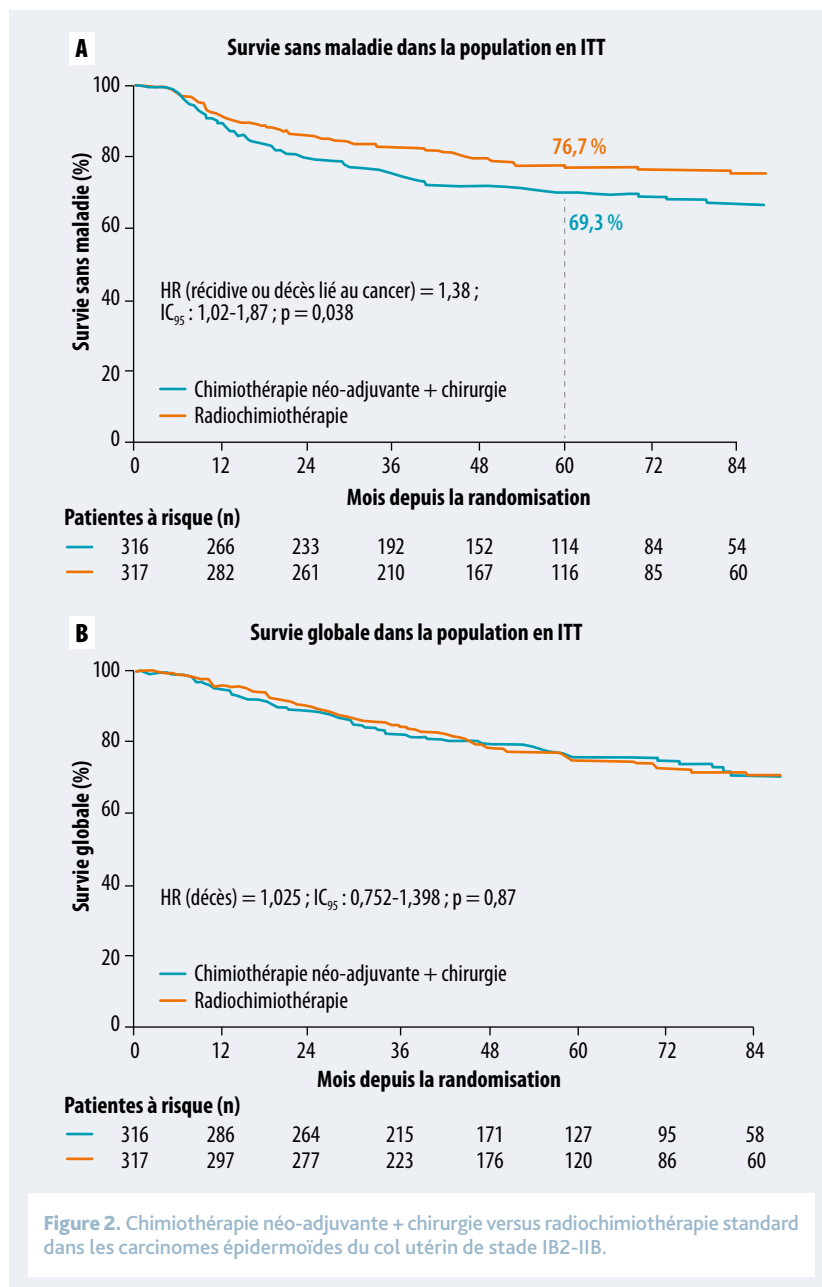
Du fait de la non-inscription du bévacicumab sur la liste en sus, il est impossible de l’utiliser dans l’immense majorité des hôpitaux, car la prise en charge dans le cadre du groupe homogène de séjours ne couvre pas les dépenses induites par l’utilisation d’une molécule onéreuse en dehors de la possibilité de remboursement sur la liste en sus. Cette situation est, au vu du bénéfice de ce traitement et du coût global dérisoire pour la Sécurité sociale (moins de 450 patientes par an sont concernées en France), choquante, et pose la question de l’équité de l’accès aux soins alors que certains traitements dont le bénéfice est plus faible sont remboursés.

### Immunothérapie

Sur ce sujet, seuls des résultats d’essais de phase II sont disponibles, mais ils sont prometteurs. Les taux de réponses au nivolumab ou au pembrolizumab en situation avancée après la première ligne varient de 12 à 20%, et des réponses durables ont été obtenues. Souhaitons que le développement se poursuive rapidement ; mais le cancer du col n’est malheureusement pas une priorité de l’industrie pharmaceutique.

### Données biologiques

La caractérisation moléculaire et génomique d’une série de 228 cancers du col utérin par The Cancer Genome Atlas (TCGA) a été publiée dans *Nature* (18). Globalement, 3 sous-types de cancers du col sont identifiés (2 pour les carcinomes épidermoïdes, 1 pour les adénocarcinomes), et plusieurs nouvelles cibles potentielles ont été identifiées, dont des mutations d’ERBB3 (6%) et des amplifications de PD-L1 ou de PD-L2 (21%). Les adénocarcinomes étant proches, du point de vue moléculaire, des cancers de l’endomètre, la question de les traiter de manière similaire se pose. Par ailleurs, 5% des cancers analysés sont HPV (*Human Papilloma Virus*) négatifs. Ce travail complexe à comprendre et à analyser a le mérite de décrire de nouvelles cibles



et de préciser les mécanismes d’oncogénèse, ce qui devrait permettre d’évaluer des thérapies ciblant les anomalies décrites.

## Cancers de l’endomètre

### Études de phase III

Les résultats de plusieurs études de phase III évaluant différentes stratégies adjuvantes dans les cancers de l’endomètre ont été présentés cette année.

◆ **Essai PORTEC-3 (19)**

Au total, 686 patientes ont été incluses, avec une randomisation 1:1 entre radiothérapie seule (bras contrôle) et radiochimiothérapie (cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> × 2 cycles) suivie de chimiothérapie adjuvante (carboplatine + paclitaxel pendant 4 cycles). La SSR à 5 ans dans le bras contrôle est de 69 %, contre 76 % dans le bras avec chimiothérapie (p = 0,078) ; la SG à 5 ans est de 77 contre 82 %, respectivement (p = NS). L'analyse spécifique de la SSR à 5 ans des patientes de stade III montre un net bénéfice de l'ajout de la chimiothérapie (HR = 0,66), confirmant son intérêt dans cette situation.

◆ **Essai GOG/NRG (20)**

La chimiothérapie adjuvante seule (carboplatine ASC6 + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>) a été comparée à un schéma de radiochimiothérapie suivi de 4 cycles de carboplatine ASC5 + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>. L'objectif principal de cette étude était de montrer un bénéfice en SSR ; 813 patientes ont été incluses.

L'ajout de la radiothérapie permet clairement un meilleur contrôle local, avec moins de rechutes vaginales (HR = 0,36) et pelviennes (HR = 0,43). En revanche, la chimiothérapie adjuvante seule permet un meilleur contrôle à distance ; un excès de rechutes à distance est apparu dans le groupe radiothérapie (HR = 1,36 ; IC<sub>95</sub> : 1,00-1,86). Dans l'ensemble, il n'y a donc pas de différence entre les 2 groupes de patientes concernant la SSR pour l'ensemble des sites de rechute. La rapidité de mise en œuvre d'une chimiothérapie adjuvante semble donc être importante pour diminuer le risque métastatique. Cela conforte le standard français qui propose, en cas de chimiothérapie adjuvante, de réaliser celle-ci avant la radiothérapie pelvienne avec ou sans curiethérapie.

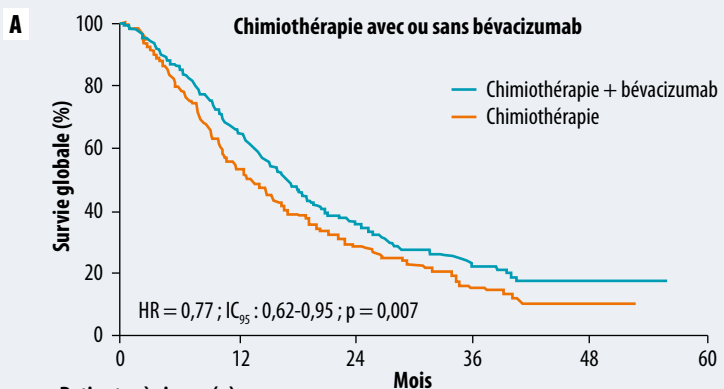
Recommandations de l'ESMO

Une mise à jour des recommandations concernant la prise en charge initiale et celle de la rechute a été publiée par l'ESMO (21). Elle précise les indications chirurgicales et de curage ganglionnaire, de radiothérapie et de chimiothérapie en fonction des stades et des sous-types histologiques.

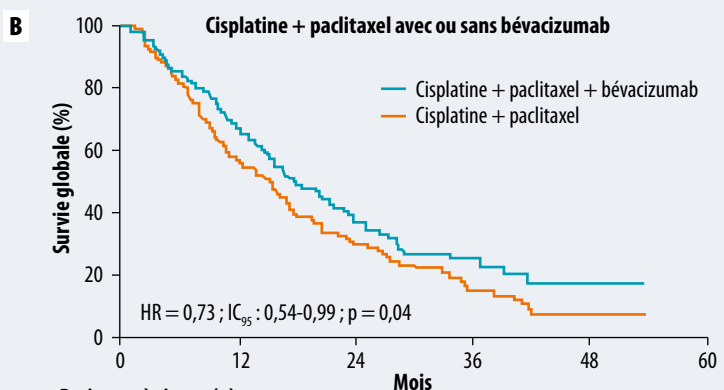
Globalement, pour les carcinomes de type 2 (carcinomes séreux, à cellules claires, indifférenciés ou carcinosarcomes), la chimiothérapie adjuvante est recommandée quel que soit le stade. Pour les carcinomes endométrioïdes, la chimiothérapie est recommandée à partir du stade III et peut se discuter dans certains cas de stade II (grade 3, embolies lymphatiques et vasculaires en l'absence de stadification ganglionnaire).

Immunothérapie

Les résultats de la cohorte "endomètre" traitée par pembrolizumab dans l'essai de phase Ib multicohorte KEYNOTE-028 ont été publiés (22). L'expression de PD-L1 de 75 patientes a été évaluée : 36 (48,0 %) présentaient une tumeur positive. Finalement, 24 (32,0 %) patientes ont été incluses. Trois réponses partielles (12,5 %) ont été observées, dont 2 étaient encore en cours au moment de la clôture de la base. La maladie de 3 autres patientes (12,5 %) a été stabilisée pendant au moins 6 mois.



Patientes à risque (n)		(censurées)					
—	227	142	75	30	6	0	
(0)	(0)	(9)	(12)	(31)	(51)	(57)	
—	225	114	54	17	2	0	
(0)	(0)	(9)	(18)	(35)	(45)	(47)	



Patientes à risque (n)		(censurées)					
—	115	73	41	16	3	0	
(0)	(0)	(6)	(6)	(18)	(29)	(32)	
—	114	63	31	11	1	0	
(0)	(0)	(3)	(8)	(16)	(21)	(22)	

Figure 3. Bénéfice en survie globale obtenu avec le bévécizumab dans les cancers du col avancés.

## Conclusion

L'année 2017 a vu les résultats de nombreux essais de phase III dans les tumeurs gynécologiques, qui viennent préciser les stratégies thérapeutiques chirurgicales et médicamenteuses.

L'immunothérapie est une piste intéressante dans les cancers gynécologiques. Les essais de phase III sont lancés dans les cancers de l'ovaire. Espérons qu'en 2018, ce sera également le cas pour les cancers du col et de l'endomètre. ■

*T. de la Motte Rouge déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche, AstraZeneca, Tesaro, MSD.*

*F. Derquin, C. Lefebvre, V. Lavoué déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.*

## Références bibliographiques

- Karam A, Ledermann JA, Kim JW et al. Fifth ovarian cancer consensus conference of the gynecologic cancer intergroup: first-line interventions. *Ann Oncol* 2017;28(4):711-7.
- McGee J, Bookman M, Harter P et al. Fifth ovarian cancer consensus conference: individualized therapy and patient factors. *Ann Oncol* 2017;28(4):702-10.
- Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D et al. Fifth ovarian cancer consensus conference of the gynecologic cancer intergroup: recurrent disease. *Ann Oncol* 2017;28(4):727-32.
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154-64.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation

- (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274-84.
- Coleman RL, Oza AM, Lorusso D et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10106):1949-61.
  - Lheureux S, Lai Z, Dougherty BA et al. Long-Term responders on olaparib maintenance in high-grade serous ovarian cancer: clinical and molecular characterization. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4086-94.
  - Lheureux S, Bruce JP, Burnier JV et al. Somatic BRCA1/2 recovery as a resistance mechanism after exceptional response to poly (ADP-ribose) polymerase inhibition. *J Clin Oncol* 2017;35(11):1240-9.

- Christie EL, Fereday S, Doig K et al. Reversion of BRCA1/2 germline mutations detected in circulating tumor DNA from patients with high-grade serous ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(12):1274-80.

- Du Bois A, Vergote I, Ferron G et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *ASCO® 2017: abstr. 5501.*

Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

Bulletin à découper et à renvoyer complété et accompagné du règlement à : EDIMARK SAS - 44, rue de Prony - 75017 Paris

OFFRE SPÉCIALE : RÉTROSPECTIVE + de 40% DE REMISE -  Oui, je m'abonne

### Votre tarif pour 1 AN d'abonnement (11 numéros):

(Cochez la case qui vous correspond)

- Collectivité ou particulier **162 € TTC** au lieu de ~~297 €~~
- Étudiant\* **130 € TTC**

\* Merci de bien vouloir joindre la copie de votre carte d'étudiant

### Votre tarif pour 2 ANS d'abonnement (22 numéros):

(Cochez la case qui vous correspond)

- Collectivité ou particulier **270 € TTC** au lieu de ~~594 €~~
- Étudiant\* **221 € TTC**

\* Merci de bien vouloir joindre la copie de votre carte d'étudiant

\*\* Offre valable jusqu'au 31 décembre 2018

+ de 40% de remise \*\*

50% de remise \*\*

Port offert (GRATUIT) 20 € TTC / 30 € TTC

### Vous devez régler :

- VOTRE TARIF (inscrivez celui que vous avez coché)  € TTC
- Frais de port (par avion) :  
Votre revue vous sera envoyée :  
 En France / DOM-TOM  
 En Europe, Afrique  
 En Asie, Océanie, Amérique
- TOTAL, FRAIS DE PORT INCLUS (= 1 + 2)  € TTC

### Vous réglez par (cochez):

- Carte bancaire VISA, EUROCARD/MASTERCARD

N° | | | | | | | | | | | | | | | | | | Date d'expiration | | | | |

Date:  N° CVV | | | |

Signature: (obligatoire) (Trois derniers chiffres au dos de votre carte bancaire)

- Chèque à l'ordre de EDIMARK
- Virement bancaire à réception de la facture (réservé aux collectivités)

## à La Lettre du Cancérologue

LON

Vous êtes:

Raison sociale: .....  
(si collectivité: association, administration, société...)

M., Mme, Mlle: .....

Prénom: .....

Pratique:  hospitalière  libérale  autre: .....  
(cochez)

E-mail (indispensable pour bénéficier de nos services Internet: archives, newsletters...):

Votre adresse postale: .....

.....

Ville: .....

Code postal: ..... Pays: .....

Tél.: ..... Fax: .....

En cas de réabonnement, de changement d'adresse ou de demande de renseignements, merci de joindre votre dernière étiquette-adresse.

Les informations recueillies à partir de ce formulaire font l'objet d'un traitement informatique destiné exclusivement au service abonnement de la société EDIMARK SAS pour la gestion de votre abonnement. Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, d'un droit à la portabilité des données vous permettant de récupérer à tout moment les données liées à votre compte. Vous pouvez accéder aux informations vous concernant en vous adressant à [abonnements@edimark.fr](mailto:abonnements@edimark.fr). Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.

A raison d'un document incomplet, nous pourrions user de la possibilité de rejeter votre demande d'abonnement.  
 En cochant la case ci-contre, Je reconnais avoir pris connaissance des conditions visées ci-dessus et j'accepte que mes données puissent être utilisées par la société EDIMARK.

## Références bibliographiques

11. Harter P, Sehouli J, Lorusso D et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms - a prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. ASCO® 2017: abstr. 5500.
12. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2017;35(6):613-21.
13. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;378(3):230-40.
14. Gouy S, Ferron G, Glehen O et al. Results of a multicenter phase I dose-finding trial of hyperthermic intraperitoneal cisplatin after neoadjuvant chemotherapy and complete cytoreductive surgery and followed by maintenance bevacizumab in initially unresectable ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016;142(2):237-42.
15. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354(1):34-43.
16. Gupta S, Maheshwari A, Parab P et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018. [Epub ahead of print]
17. Tewari KS, Sill MW, Penson RT et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017;390(10103):1654-63.
18. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017;543(7645):378-84.
19. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(3):295-309.
20. Matei D, Filiaci VL, Randall M et al. A randomized phase III trial of cisplatin and tumor volume directed irradiation followed by carboplatin and paclitaxel vs. carboplatin and paclitaxel for optimally debulked, advanced endometrial carcinoma. ASCO® 2017: abstr. 5505.
21. Colombo N, Creutzberg C, Querleu D, Barahona M, Sessa C; ESMO Guidelines Committee. Appendix 5: endometrial cancer: eUpdate published online 8 June 2017 ([www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers](http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers)). *Ann Oncol* 2017;28(suppl\_4):iv153-iv156.
22. Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer: results from the KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2535-41.