

Prise en charge médicale de la récurrence du cancer épithélial de l'ovaire

Patricia Pautier¹, Thibault de la Motte-Rouge², Fabrice Lécuru³, Jean-Marc Classe⁴, Gwenaël Ferron⁵, Anne Floquet⁶, J.E. Kurtz⁷, Gilles Freyer⁸, Anne-Claire Hardy-Bessard⁹

1. Département d'oncologie médicale, institut Gustave-Roussy, Villejuif, France
2. Département de médecine, centre Eugène-Marquis, avenue de la Bataille-Flandres-Dunkerque, Rennes, France
3. Service de chirurgie sénologique, gynécologique et reconstructrice, institut Curie, 26 rue d'Ulm, Paris, France ; Faculté de médecine, Université de Paris, Paris, France
4. Service de chirurgie oncologique, institut de cancérologie de l'Ouest, France ; Faculté de médecine, université de Nantes, Nantes, France
5. Département de chirurgie oncologique, institut Claudius-Regaud - IUCT Toulouse, France ; INSERM CRCT 19 (Oncogenèse des sarcomes), centre de recherches en cancérologie de Toulouse, 2, avenue Hubert-Curien, Toulouse, France
6. Département d'oncologie médicale, Institut Bergonié, 229 cours Agonne, Bordeaux, France
7. Pôle d'oncologie médico-chirurgicale et d'hématologie, ICANS-Europe, Strasbourg, France
8. Service d'oncologie médicale, institut de cancérologie des HCL ; Université Lyon 1, Lyon, France
9. Centre armoricain d'oncologie, CARIO HPCA, 10, rue François-Jacob, Plérin, France

Correspondance :

Patricia Pautier, Département d'oncologie médicale, institut Gustave-Roussy, Villejuif, France.
patricia.pautier@gustaveroussy.fr

Mots clés

Cancer de l'ovaire
Rechute tardive
Rechute précoce
Bévacizumab
Inhibiteurs de PARP
Platine sensible
Platine résistant

Résumé

Les options thérapeutiques disponibles pour le traitement médical du cancer de l'ovaire en rechute se sont élargies au cours des dernières années. Dans la rechute tardive, platine-sensible, le traitement standard reste la polychimiothérapie à base de platine. Le choix entre bévacizumab ajouté à la chimiothérapie puis en traitement de maintenance et inhibiteur de poly-(ADP-riboses) polymérase (PARPi) après réponse à une association à base de platine se discute en fonction des traitements antérieurement reçus, des contre-indications et des caractéristiques de la maladie (biologie, symptômes, etc.). L'ajout de bévacizumab en cas de première rechute platine sensible est à discuter s'il n'a pas été administré en première ligne et il est optionnel (*rechallenge*) en cas d'administration préalable (mais sans autorisation de mise sur le marché [AMM]). Les inhibiteurs des PARP sont indiqués en traitement de maintenance après réponse à la chimiothérapie à base de platine (quelle que soit la ligne de traitement), quel que soit le statut mutationnel *BRCA* et si la patiente n'en a pas reçu antérieurement. Les rechutes précoces sont de mauvais pronostics et les options thérapeutiques sont plus limitées. Elles sont traitées par une monochimiothérapie sans platine avec bévacizumab si non reçu antérieurement. Au-delà de la première rechute précoce, il n'y a pas de standard et il est recommandé de proposer si possible l'accès à un essai thérapeutique. Plusieurs études cliniques évaluant des associations d'immunothérapie à la chimiothérapie et/ou à un antiangiogénique et/ou à une thérapeutique ciblée (comme les PARPi) sont en cours dans les récurrences précoces ou tardives.

Keywords

Ovarian cancer
Late relapse
Early relapse
Bevacizumab
PARP inhibitors
Platinum-sensitive
Platinum-resistant

■ Summary

Medical management of recurrent epithelial ovarian cancer

The panel of therapeutic options available for medical treatment of relapsed ovarian cancer increased over the last years. In late, platinum-sensitive relapse, standard treatment remains platinum-based polychemotherapy. The choice between bevacizumab added to chemotherapy followed by maintenance and inhibitors of poly-(ADP-riboses) polymerases (PARPi) after response to platinum-based therapy should be discussed, taking into account prior treatment, contraindications, and disease characteristics (biology, symptoms...). The addition of bevacizumab at first platinum-sensitive relapse can be considered if it has not been administered in first line, and it is optional (rechallenge) if previously administered (but without Marketing Authorization in this setting). PARPi are indicated for maintenance therapy after response to platinum-based chemotherapy (whatever the treatment line), regardless of BRCA mutational status, in case of no prior administration. Early relapses are associated with poor prognosis and therapeutic options are more limited. They are treated by monochemotherapy without platinum agents, associated with bevacizumab if not administered previously. Beyond first early relapse, there is no standard and inclusion in a clinical trial should be proposed if possible. Several clinical studies assessing associations of immunotherapy and chemotherapy and/or antiangiogenic drugs and/or targeted therapies (such as PARPi) are ongoing in early or late relapse.

Introduction

Le cancer de l'ovaire est responsable de plus de 3 400 décès par an en France métropolitaine pour environ 5 200 nouveaux cas diagnostiqués [1]. Il fait partie des cancers dont le pronostic s'était relativement peu amélioré jusqu'à une période récente, avec une survie globale (SG) à 5 ans qui était passée de 36 % dans la période 1989-1993 à 44 % dans la période 2005-2010 [1]. Les nouvelles thérapies maintenant disponibles et d'autres qui sont à l'étude depuis 2010 vont, on l'espère, modifier le pronostic global de cette pathologie. Le non-respect des recommandations de prise en charge a été identifié comme un facteur associé à une moindre survie [2]. Il est donc important de disposer d'algorithmes décisionnels clairs et simples à utiliser, d'autant plus que de nouveaux traitements sont apparus pour compléter les options à disposition des médecins et permettre dans certains cas une approche plus ciblée. Après le traitement de première ligne, la plupart des patientes progressent dans un délai variable et la prise en charge se complexifie. Depuis les dernières recommandations publiées en 2017, de nouvelles données ont été publiées qui modifient sensiblement les possibilités thérapeutiques [3,4]. Chez les patientes en rechute tardive, de nouveaux PARPi ont obtenu une AMM et élargissent le choix au sein de cette classe thérapeutique. Les résultats de l'étude MITO 16 sur le *rechallenge* par bévacizumab apportent également une nouvelle option de prise en charge chez les patientes prétraitées par l'antiangiogénique. Dans le cas de la rechute précoce, il y a en revanche moins de nouvelles options et le standard reste la monochimiothérapie sans platine avec bévacizumab si la patiente ne l'a pas reçu antérieurement. Nous détaillerons la prise en charge des rechutes tardives ou précoces des tumeurs épithéliales de haut grade de l'ovaire ; pour la prise en charge des tumeurs rares épithéliales ou non épithéliales, nous renvoyons le

lecteur au site des tumeurs malignes rares gynécologiques (TMRG) (www.ovaire-rare.org). Par ailleurs, le traitement chirurgical est détaillé dans l'article du Pr Jean-Marc Classe et al., publié dans ce même numéro [5]. La méthodologie utilisée pour établir le niveau de preuve et le grade des recommandations est celle publiée par la Haute Autorité de Santé (*tableau 1*) [6].

TABLEAU 1
Niveau de preuve et grade des recommandations, d'après HAS 2013 [6]

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 – essais comparatifs randomisés de forte puissance ; – méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; – analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 – essais comparatifs randomisés de faible puissance ; – études comparatives non randomisées bien menées ; – études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 – études cas-témoins. Niveau 4 – études comparatives comportant des biais importants ; – études rétrospectives ; – séries de cas ; – études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Définitions

Le délai entre la fin du dernier cycle de platine et la progression permet traditionnellement de définir à la fois le caractère précoce ou tardif de la rechute (avec un seuil à 6 mois pour différencier les deux types de rechute) et la chimiosensibilité en répartissant les cancers de l’ovaire en 4 catégories selon la durée de cet intervalle sans platine (ISP) [7] :

- réfractaire si la progression survient pendant ou au cours des 4 semaines suivant la fin du traitement avec platine ;
- résistant si l’ISP est compris entre 1 et 6 mois ;
- sensibilité intermédiaire si l’ISP est compris entre 6 et 12 mois ;
- sensible si la rechute survient 12 mois ou plus après la dernière dose.

La catégorisation des patientes est utile pour définir dans les essais cliniques des populations homogènes. Cependant, la cinquième conférence de consensus de Tokyo a précisé que la durée de la réponse au platine est un continuum et qu’au-delà des seuils, il est donc important de préciser la durée exacte de l’ISP [8]. Il a été montré dès 2002 par Pujade-Lauraine et al. que la survie sans progression (SSP), la SG et le taux de réponse augmentaient de façon quasiment linéaire avec l’allongement de l’ISP [9]. D’autre part, l’émergence de nombreux traitements alternatifs au platine amène à considérer la notion plus large d’intervalle sans traitement (IST). Il s’agirait donc maintenant de préciser l’IST par platine, l’IST non platine, voire l’IST biologique.

Les rechutes tardives

Traitement chirurgical

La prise en charge chirurgicale étant détaillée dans un article spécifique, il est simplement rappelé ici que seule la résection complète de la récurrence apporte un bénéfice [10,11]. Il faut par ailleurs que les candidates à la chirurgie de résection soient soigneusement sélectionnées lors de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) spécialisées selon des critères précis, les plus simples d’utilisation étant ceux de l’*Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie* (AGO) : résection complète de la maladie lors de l’intervention initiale, ascite < 500 mL, PS 0-1, chirurgie première et précision d’une chirurgie de cytoréduction complète (CCO). Il ne faut pas hésiter à utiliser les RCP de recours dans les centres spécialisés (niveau 1, grade A). Après chirurgie complète, il est préconisé une chimiothérapie à base de platine pour 6 cures [12] suivie ou non par un traitement de maintenance (bévacizumab ou PARPi) en fonction des traitements reçus en première ligne.

Traitement médical

Les critères de choix du traitement

Plusieurs éléments liés à la patiente (âge, *Performance Status* [PS], statut constitutionnel de *BRCA1* et *BRCA2*, etc.), à la maladie (extension, résection envisageable, statut somatique de *BRCA1* et *BRCA2*, ou autres anomalies moléculaires, etc.), aux traitements antérieurs et aux caractéristiques des traitements envisagés doivent être pris en compte pour orienter le choix du traitement (accord professionnel) (figure 1).

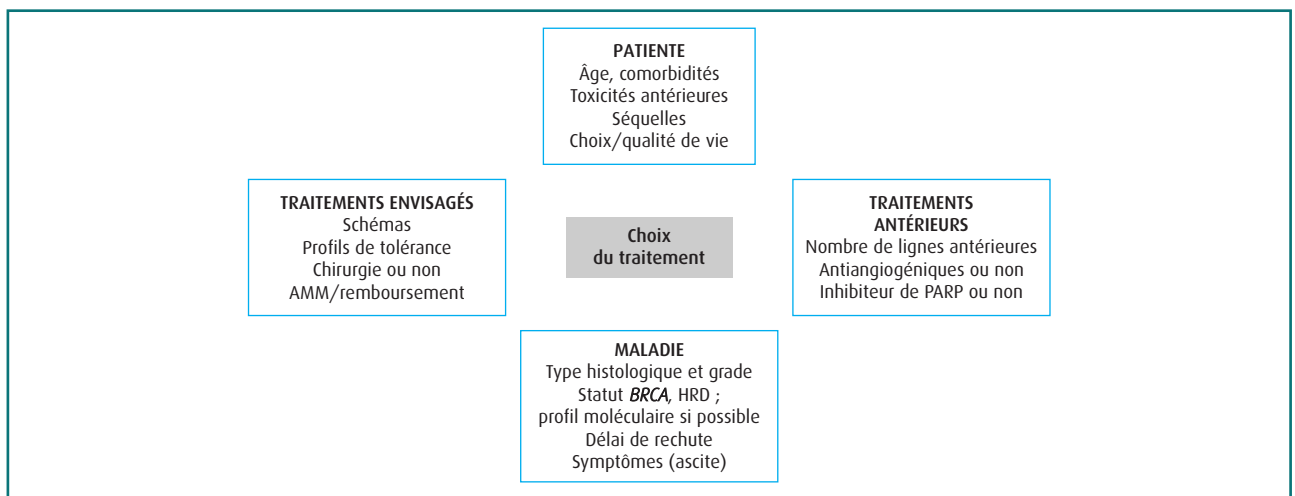


FIGURE 1
Critères de choix du traitement

AMM : autorisation de mise sur le marché ; HRD : défaut de recombinaison homologue ; PARP : poly-(ADP-riboses) polymérases

Les options thérapeutiques

Chimiothérapie

La récidive tardive étant par définition platine-sensible, le traitement standard à la rechute reste une chimiothérapie à base de platine [13]. Selon une méta-analyse publiée en 2013, la polychimiothérapie à base de platine a confirmé sa supériorité par rapport à une monochimiothérapie par platine sur la SSP (*Hazard Ratio* [HR] = 0,68 ; $p < 0,001$) et la survie globale (HR = 0,80 ; $p = 0,05$), y compris dans le sous-groupe avec ISP de 6-12 mois, et chez les patientes au-delà de la deuxième ligne [14]. Les 3 combinaisons qui associent au carboplatine, soit le paclitaxel, soit la gemcitabine, soit la doxorubicine liposomale pégylée (DLP), sont des options validées de niveau 1, grade A. Leur profil de tolérance et les toxicités résiduelles peuvent influencer le choix de l'association (alopécie, myélototoxicité, neurotoxicité, syndrome main-pied, schéma d'administration, etc.). En cas de contre-indication à la polychimiothérapie, une monothérapie par carboplatine demeure une option (accord professionnel). Les résultats de l'étude de phase 3 INOVATYON testant une option sans platine en comparant une association trabectedine-DLP à carboplatine-DLP pour le sous-groupe de patientes avec une rechute entre 6 à 12 mois n'ont pas montré d'amélioration de la survie globale dans le bras expérimental et la toxicité y a été plus importante [15]. Cependant, en cas de contre-indication au platine, l'association trabectedine-DLP est une option pour les rechutes à plus de 6 mois (niveau 1, grade A).

Si la polychimiothérapie à base de platine reste donc la règle pour toutes les patientes, l'indication à un traitement de maintenance (bévécizumab et/ou PARPi) se pose, en fonction du traitement antérieur reçu, de la réponse à la chimiothérapie et de la ligne de traitement (première récidive ou au-delà).

Bévécizumab

L'association du bévécizumab aux polychimiothérapies à base de platine en première récidive platine-sensible chez des patientes ne l'ayant pas reçu en première ligne a fait l'objet de plusieurs études et 3 combinaisons peuvent être recommandées avec un niveau 1, grade A :

- carboplatine + gemcitabine + bévécizumab qui a montré dans l'étude OCEANS une amélioration statistiquement significative de la SSP médiane comparativement au carboplatine + gemcitabine (12,4 mois vs 8,4 mois, HR = 0,48 ; $p < 0,0001$) [16]. Dans cette étude, l'addition de bévécizumab n'a pas amélioré la SG (32,9 mois vs 33,6 mois pour la bithérapie) ;
- carboplatine + paclitaxel + bévécizumab comparée à carboplatine + paclitaxel dans l'étude GOG 213 avec un allongement significatif de la SSP (13,8 mois vs 10,4 mois, HR = 0,61 ; $p < 0,0001$) et une tendance à l'allongement de la SG (42,2 mois vs 37,3 mois, HR = 0,83 ; $p = 0,056$) [17] ;
- carboplatine + DLP + bévécizumab évaluée comparativement à carboplatine + gemcitabine + bévécizumab dans l'étude AGO 2.21 [18]. Le triplet comportant la DLP a montré une amélioration significative de la SSP (13,3 mois vs 11,7 mois, HR = 0,81 ; $p = 0,001$) sans allongement statistiquement significatif de la SG malgré un gain de 5,3 mois. Contrairement aux

deux précédentes, cette combinaison n'a pas d'AMM à ce jour mais est clairement une option à soigneusement considérer, au vu du bénéfice observé par rapport au traitement standard. Après l'étude CALYPSO ayant montré la supériorité d'une combinaison platine-DLP sur l'association platine et paclitaxel, l'étude AGO2.21 conforte la place de la DLP dans les rechutes platine sensibles [19].

Chez les patientes prétraitées par bévécizumab en première ligne, la reprise d'un traitement par bévécizumab en association à la chimiothérapie et en maintenance a été étudiée dans l'essai MITO-16 qui a randomisé 405 patientes en première rechute tardive et PS ≤ 2 à l'échelle de statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), entre polychimiothérapie au choix de l'investigateur (carboplatine + paclitaxel ou carboplatine + gemcitabine ou carboplatine + DLP) avec ou sans bévécizumab, administré de façon concomitante à la chimiothérapie puis en maintenance jusqu'à progression [20]. Le critère principal était la SSP. L'essai est positif avec un gain de 3 mois de SSP dans le bras avec bévécizumab, soit 11,8 mois vs 8,8 mois, HR = 0,51 (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,41-0,65) ; $p < 0,001$. Un retraitement par bévécizumab à la première rechute (niveau 1, grade A) chez les patientes l'ayant déjà reçu en première ligne est donc une option (mais hors AMM).

Inhibiteurs de PARP

Le traitement de maintenance par PARPi après réponse au platine en rechute sensible a été étudié dans 4 essais randomisés contrôlés vs placebo, réalisés dans des populations dont le statut *BRCA* était variable (tableau II). Toutes avaient pour critère principal la SSP.

Les résultats sont concordants et montrent un allongement de la SSP dans la population totale, plus marqué dans la population avec mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* (germinale ou somatique). Les bénéfices semblent similaires pour les 3 PARPi testés (olaparib, niraparib, rucaparib) qui sont tous recommandés en traitement de maintenance avec pour chacun un niveau 1, grade A. Il n'est pas nécessaire de connaître le statut de recombinaison homologue (HR) (déficient ou proficient) de la tumeur pour proposer un PARPi en récidive ; seule la réponse au platine est nécessaire pour l'indication (équivalent à un test fonctionnel). Le statut HR peut être intéressant chez les patientes qui ont bénéficié d'une chirurgie complète puisque la réponse au platine ne pourra pas être évaluée.

AMM et remboursement (novembre 2020)

Le bévécizumab a une AMM en association avec carboplatine/gemcitabine et avec carboplatine/paclitaxel en première récidive platine sensible. Le *rechallenge* par bévécizumab n'a pas d'AMM actuellement.

Le niraparib et le rucaparib ont une AMM en traitement d'entretien après réponse au platine, quel que soit le statut *BRCA*. Le rucaparib est également approuvé en monothérapie chez les patientes avec une mutation de *BRCA* après au moins 2 lignes à base de platine (mais non remboursé en France dans cette deuxième indication). L'olaparib a une AMM et un remboursement en traitement d'entretien après réponse au platine uniquement chez les patientes avec mutation germinale ou somatique de *BRCA*.

TABLEAU II
Études évaluant le traitement de maintenance par PARPi après réponse au platine dans les rechutes tardives

	Study 19 [44,45]	Solo2 [46]	NOVA [47]	ARIEL3 [48]
Méthodologie	Phase 2, DA olaparib vs placebo, randomisation 1:1	Phase 3, DA olaparib vs placebo, randomisation 2:1	Phase 3, DA, niraparib vs placebo, randomisation 2:1	Phase 3, DA, rucaparib vs placebo, randomisation 2:1
Objectif principal	SSP	SSP	SSP	SSP
N	265 (tout statut <i>BRCA</i>)	295 (gBRCAm)	553 (203 gBRCAm et 350 non gBRCAm)	564 (196 gBRCAm et/ou sBRCAm)
SSP (mois), population totale	8,4 vs 4,8, HR = 0,35, $p < 0,001$	19,1 vs 5,5, HR = 0,30, $p < 0,0001$		10,8 vs 5,4, HR = 0,36, $p < 0,0001$
SSP (mois) BRCAm	11,2 vs 4,3	19,1 vs 5,5, HR = 0,30, $p < 0,0001$ (gBRCAm)	21 vs 5,5, HR = 0,27, $p < 0,001$ (gBRCAm)	16,6 vs 5,4, HR = 0,23, $p < 0,0001$ (sBRCAm)
Autres statuts moléculaires	BRCAwt : 7,5 vs 5,5*	NA	Non gBRCAm : 9,3 vs 3,9 HRD+ : 12,9 vs 3,8	LOH- : 6,7 vs 5,4 LOH+ : 9,7 vs 5,4

DA : double aveugle ; gBRCAm : mutation *BRCA* germinale ; BRCAm : mutation *BRCA* ; BRCAwt : *BRCA* sauvage ; LOH : perte d'hétérozygotie ; HRD : défaut de réparation par recombinaison homologue

Il n'y a pas d'indication à réutiliser un inhibiteur de PARP chez les patientes qui en ont reçu en première ligne en maintenance, même en cas de réponse au platine.

Choix thérapeutiques (arbres décisionnels, figures 2, 3 et 4) : Le statut *BRCA* (somatique et/ou constitutionnel) permet d'orienter les choix thérapeutiques. Celui-ci doit donc

impérativement être connu, c'est pourquoi l'étude moléculaire doit être réalisée le plus rapidement possible dans la prise en charge, idéalement dès le diagnostic, sinon dans le cadre d'une filière génétique dite « rapide ». La conduite à tenir dépend ensuite du traitement préalable avec ou sans bévacicumab et avec ou sans PARPi.

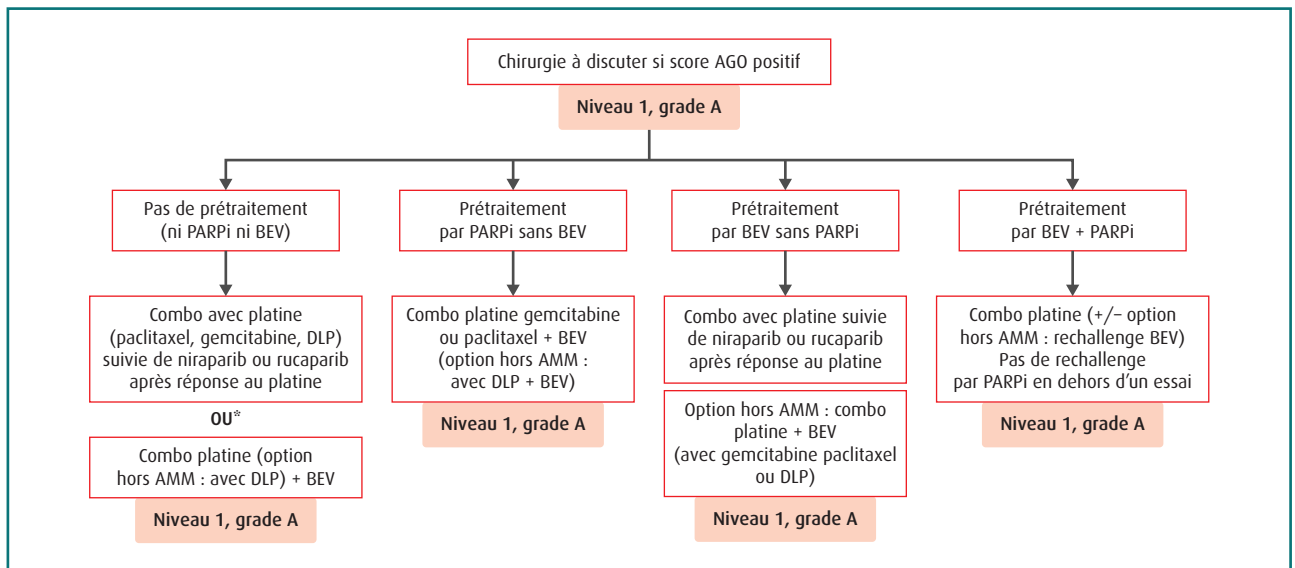


FIGURE 2
Algorithme de traitement d'une première rechute tardive chez des patientes *BRCA* sauvage

*Choix entre bévacicumab et PARPi en fonction des critères détaillés dans le texte
BEV : bévacicumab ; DLP : doxorubicine liposomale pegylée ; PARPi : inhibiteur de PARP

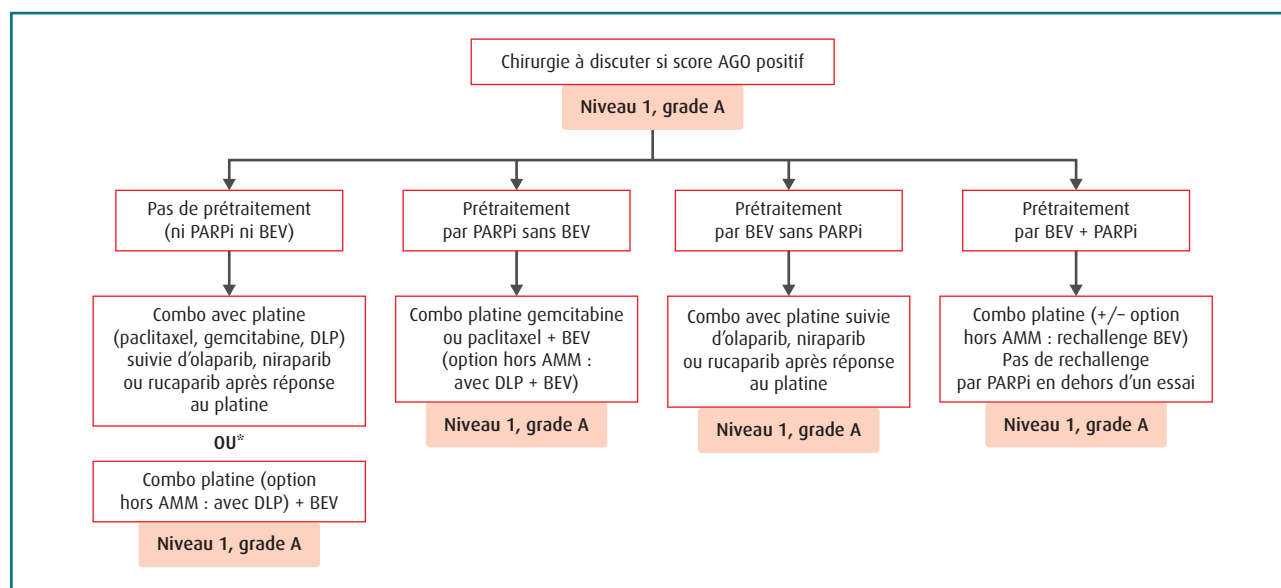


FIGURE 3 **Algorithme de traitement d'une première rechute tardive chez des patientes avec mutation BRCA1 ou BRCA2**

*Choix entre bévacizumab et PARPi en fonction des critères détaillés dans le texte
 BEV : bévacizumab ; DLP : doxorubicine liposomale pegylée ; PARPi : inhibiteur de PARP

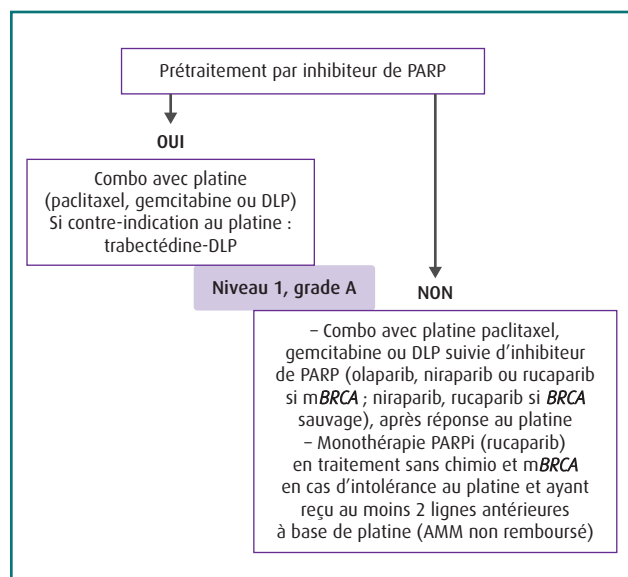


FIGURE 4 **Algorithme de traitement d'une deuxième rechute tardive**

BEV : bévacizumab ; DLP : doxorubicine liposomale pegylée ; PARPi : inhibiteur de PARP

Première rechute tardive

Patientes non prétraitées par bévacizumab ni PARPi

Chez ces patientes, le choix entre un traitement par bévacizumab ou PARPi peut être difficile. Les arguments en faveur de l'administration du bévacizumab sont l'absence de contre-indication aux

antiangiogéniques, l'absence de mutation BRCA somatique et/ou constitutionnelle, et de chirurgie, la présence d'une progression rapide symptomatique avec ascite, la nécessité d'une réponse rapide et importante et le contexte de première rechute tardive. Les arguments en faveur de l'administration de PARPi sont la grande sensibilité au platine avec un ISP prolongé, la présence d'une mutation BRCA somatique et/ou constitutionnelle, l'administration de bévacizumab préalable et le contexte au-delà de la première rechute.

Patientes prétraitées par PARPi mais non prétraitées par bévacizumab

Ces patientes doivent recevoir une chimiothérapie à base de platine associé au bévacizumab en l'absence de contre-indication. Il n'y a pour l'instant pas d'indication, hors essai, à la reprise d'un PARPi chez une patiente déjà traitée par cette classe thérapeutique.

Patientes prétraitées par bévacizumab mais non prétraitées par PARPi

Ces patientes doivent recevoir une chimiothérapie à base de platine et, en cas de réponse, un traitement de maintenance par PARPi : le choix du PARPi dépendra du statut BRCA (si sauvage : rucaparib ou niraparib ; si muté : olaparib, rucaparib ou niraparib) et du profil de toxicité (récupération plaquettaire, bilan hépatique, bilan rénal, etc.).

Patientes prétraitées par inhibiteur de PARP et par bévacizumab

Il n'y a pour l'instant pas d'indication, hors essai, à la reprise d'un PARPi chez une patiente déjà traitée par cette classe

thérapeutique. Un retraitement par bévacizumab à la première rechute (niveau 1, grade A) chez les patientes l'ayant déjà reçu en première ligne est une option (mais hors AMM). Il n'y a pas d'indication à réutiliser un PARPi chez les patientes qui en ont reçu en première ligne en maintenance, même en cas de réponse au platine. Un essai (OREO) pose la question du *rechallenge* par PARPi. On devrait avoir une première partie des résultats congrès de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021.

Deuxième rechute tardive et au-delà

Le bévacizumab n'a pas d'AMM chez les patientes ne l'ayant pas reçu au-delà de la première rechute platine-sensible. On peut en revanche proposer un traitement de maintenance par PARPi après réponse à la chimiothérapie à base de platine chez les patientes n'en ayant jamais reçu.

Les rechutes précoces

Les rechutes précoces surviennent chez des patientes réfractaires ou résistantes au platine. Elles peuvent être primaires ou secondaires et dans ce cas, survenir après une ou plusieurs lignes de traitement par un sel de platine, certaines maladies devenant résistantes après une ou plusieurs rechutes sensibles. Dans ce cas, il est probable que les mécanismes de résistance sont différents de ceux de la rechute primaire. Il n'y a pas d'indication à une chirurgie carcinologique en l'absence d'étude démontrant son efficacité (accord professionnel).

Première rechute précoce

Une chimiothérapie sans platine est utilisée. En monothérapie, plusieurs molécules ont montré une efficacité dans des populations en rechute en première, deuxième, ou troisième lignes :

- la DLP : taux de réponse objective (TRO) compris entre 7,8 et 12 %, SSP médiane de 2,1 à 3,7 mois et SG médiane de 8,9 à 14,1 mois [21-26] ;
- le paclitaxel hebdomadaire : TRO compris entre 20,9 et 35 %, SSP médianes de 3,6 à 6 mois et SG médianes de 13,2 à 19,9 mois [26-29] ;
- le topotécan (schéma 1,5 mg/m²/j, 5 jours/21 jours ou 4 mg/m²/j à J1, J8 et J15 toutes les 4 semaines pour l'étude AURELIA) : TRO compris entre 0 et 15 %, SSP médiane de 2,1 à 4,7 mois et SG médiane de 9,3 à 15,7 mois [23,26,30,31] ;
- la gemcitabine : TRO compris entre 6 et 19 %, SSP médiane de 3,6 à 4,9 mois et SG médiane de 6,2 à 12,7 mois [25,32,33].

Dans les essais comparatifs, aucune chimiothérapie n'a montré de supériorité par rapport à une autre (DLP vs topotécan [22,23], DLP vs gemcitabine [25,34], DLP vs patupilone [21], paclitaxel vs topotécan [30,31], lurbinectédine vs DLP/topotécan/paclitaxel [étude CORAIL, soumise pour publication]). Le choix dépend donc du profil des patientes et des toxicités résiduelles des lignes précédentes (tableau III).

Les polychimiothérapies n'ont pas montré de bénéfice par rapport aux monochimiothérapies dans les quelques études randomisées disponibles (tableau IV).

TABLEAU III
Principales toxicités des chimiothérapies utilisées dans le cancer de l'ovaire en rechute précoce

Toxicité	DLP	Paclitaxel*	Topotécan	Gemcitabine
Hématologique	+		+++	+
Nausées/ vomissements				+
Troubles du transit	+			+
Neurologique		+++		
Musculosquelettique (douleurs articulaires, myalgies)		++		+
Cutanées (syndrome main pied)	+++			
Stomatite	+++			
Alopécie	--	+++	+++	--

*Toxicité variable en fonction du schéma hebdomadaire ou toutes les 3 semaines

Au total, une monochimiothérapie est recommandée (niveau 2, grade B) et les polychimiothérapies ne sont pas recommandées, ce d'autant qu'elles sont plus toxiques que les monothérapies (niveau 1, grade A).

En revanche, l'association de bévacizumab à une monochimiothérapie a démontré un bénéfice clinique dans l'étude AURELIA [35]. Cet essai de phase 3 a randomisé 361 patientes en première ou deuxième rechutes et ISP < 6 mois entre une chimiothérapie au choix de l'investigateur (paclitaxel hebdomadaire, topotécan ou DLP) et la même chimiothérapie + bévacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 2 semaines selon la chimiothérapie choisie. Les patientes pouvaient avoir reçu du bévacizumab antérieurement. Le gain en SSP (critère principal) chez les patientes recevant le bévacizumab a été de 3,3 mois (6,7 mois vs 3,4 mois, HR = 0,48, *p* < 0,001). Le bévacizumab apportait également un bénéfice en termes de réponse et était associé à un profil de tolérance favorable. La qualité de vie pour la symptomatologie gastro-intestinale était meilleure sous bévacizumab [36]. L'addition de bévacizumab à une monochimiothérapie chez les patientes est donc recommandée (niveau 1, grade A), l'AMM est réservée aux patientes non prétraitées par bévacizumab.

Deuxième rechute précoce

En deuxième ou troisième lignes, il n'y a pas de standard ni de recommandation clairement établie. Il convient de trouver un équilibre entre efficacité et toxicité. Le choix entre monochimiothérapie et/ou soins de support est discuté avec la patiente et basé sur l'efficacité attendue, le mode d'administration, la possibilité d'arrêter le traitement pour convenance personnel et les effets secondaires connus, immédiats ou à distance et cumulatifs (accord professionnel). Les soins de support doivent être introduits le plus tôt possible (grade A) [37].

TABLEAU IV
Études comparant monochimiothérapie et polychimiothérapie dans le cancer de l'ovaire en rechute précoce

Étude	Comparaison	Population	Résultats			Niveau de preuve/ grade de la recommandation
			TRO %	SSP, mois	SG, mois	
Buda 2004 [49] Étude phase 3	Paclitaxel vs Paclitaxel + épodoxorubicine Patientes avec ISP ≤ 12 mois	106 dont 79 ISP < 6 mois 106 dont 76 ISP < 6 mois	47 populations totales (60 pour ISP 6-12 mois) 37 populations totales (48 pour ISP 6-12 mois)	6 6	14 12	2B
Sehouli 2007 [50] Étude phase 3	Topotécan vs topotécan/étoposide vs topotécan/gemcitabine Patientes avec ISP < ou > 12 mois	178 dont 59 ISP < 12 mois 177 dont 59 ISP < 12 mois 147 dont 56 ISP < 12 mois	27,8 36,1 31,6	4,5/7 4,5/7,8 4,5/6,3	10,6/17,2 10,6/17,8 10,6/17,2	2B
Lortholary 2012 [28] Étude phase 2	Px hebdo vs Px hebdo + carboplatine vs Px Hebdo + topotécan Hebdo Patientes avec ISP ≤ 6 mois	57 51 57	35 37,3 38,6	3,7 4,8 5,4	19,9 15,5 18,6	2B
Monk 2010 [51] Étude phase 3	DLP vs DLP + trabectédine Patientes avec ISP < ou > 12 mois	335 dont 117 ISP < 6 mois 337 dont 115 ISP < 6 mois	12,2 13,4	3,7 4	NC NC	2B

ISP : intervalle sans platine

Perspectives : thérapies ciblées (hors bévacizumab) et immunothérapie

De nouvelles associations comportant des thérapies ciblées ou une immunothérapie ont été étudiées plus récemment dont certaines semblent prometteuses.

- *Berzosertib*. Une étude randomisée de phase 2 en ouvert a évalué le berzosertib, un inhibiteur sélectif de *Ataxia Telangiectasia and Rad3 Related* (ATR), associé à la gemcitabine comparativement à la gemcitabine seule chez 70 patientes en première ou deuxième ligne de maladie résistante [38]. La SSP médiane était de 22,9 semaines vs 14,7 semaines respectivement (HR = 0,57, IC 95 % : 0,33-0,98 ; $p = 0,044$), malgré un taux de réponse objective plus faible dans le bras bithérapie (3 % vs 11 %). La tolérance était comparable dans les 2 bras.
- *Mirvetuximab soravtansine* (MS). Le MS est composé d'un anticorps ciblant les récepteurs aux folates α (FR α) conjugué au DM4, agent cytotoxique ciblant la tubuline. Dans l'étude de phase 1b FORWARD II, réalisée chez 66 patientes en rechute platine-résistante lourdement prétraitées (médiane de 3 lignes préalables), il a été associé au bévacizumab avec un taux de réponse objective de 39 % et une SSP médiane de 6,9 mois [39]. L'activité clinique semble plus marquée chez les patientes dont l'expression de FR α est intermédiaire ou élevée. On rappelle que les résultats de la phase 3 FORWARD I ayant évalué le MS comparativement à une chimiothérapie

standard dans les cancers de l'ovaire résistants exprimant FR α sont négatifs [40].

- *Pembrolizumab*. Dans une étude de phase 2 non comparative très préliminaire, le pembrolizumab a été associé à la DLP chez 26 patientes (23 évaluable) avec cancer de l'ovaire en rechute résistante, en première ou deuxième ligne [41]. Bénéfice clinique (réponse complète + réponse partielle + maladie stable ≥ 24 semaines) de 52,2 % dont une réponse complète. La durée médiane de réponse était de 10,6 mois, la SSP clinique était de 5,6 mois et la SG de 18,3 mois.
- *Volasertib*. Le volasertib, petite molécule inhibitrice du cycle cellulaire (cholécystokinine [CCK]), a été comparé à une monochimiothérapie au choix de l'investigateur dans une étude de phase 2 randomisée chez des patientes avec cancer de l'ovaire résistant ou réfractaire en échec après 2 ou 3 lignes de traitement [42]. Les résultats sont mitigés avec dans le bras chimiothérapie un taux de contrôle de la maladie à 24 semaines (critère principal) plus élevé (43,1 % vs 30,6 %) et une SSP médiane plus longue (20,6 mois vs 13,1 mois) mais le taux de réponse objective est similaire dans les 2 bras (13 et 14,5 %) et le taux de SSP après un an est plus élevé dans le bras volasertib.
- *Alisertib*. Cet inhibiteur d'Aurora A kinase associé au paclitaxel hebdomadaire a été comparé au paclitaxel hebdomadaire seul dans la partie randomisée d'une étude de phase 1/2 chez 142 patientes dont 18 réfractaires et 71 résistantes

au platine [43]. La SSP médiane (critère principal) était de 6,7 mois dans le bras bithérapie vs 4,7 mois dans le bras paclitaxel seul, HR = 0,75 ; $p = 0,14$. Le TRO était de 60 % et 52 % respectivement.

Conclusion

Des avancées notables ont été réalisées dans le traitement du cancer de l'ovaire en rechute tardive, grâce notamment à la reprise chirurgicale dans certaines indications bien établies, au développement des PARPi et du traitement, voire retraitement par bévacizumab. La décision d'une éventuelle chirurgie doit être prise dans des centres experts. L'algorithme décisionnel en première rechute repose sur le statut *BRCA* et le traitement administré en première ligne. Il reste maintenant à mieux identifier les facteurs de réponse pour encore progresser dans le ciblage des patientes. La situation du cancer de l'ovaire en rechute précoce est différente avec un pronostic qui reste sombre et des options thérapeutiques limitées à une monochimiothérapie sans platine, pouvant être associée au bévacizumab en l'absence de prétraitement. Il est urgent de développer de nouvelles approches thérapeutiques dans cette indication. Plusieurs molécules sont en cours d'étude, en monothérapie ou en association à la chimiothérapie. Certaines ont montré des résultats encourageants dans des études de phase 2 mais il faudra attendre les résultats des essais de phase 3 pour qu'elles puissent entrer éventuellement dans l'arsenal thérapeutique. Quoi qu'il en soit, il faut continuer à insister sur la nécessité d'une concertation pluridisciplinaire impliquant également la patiente pour le choix du traitement et sur l'importance des soins de support qui doivent accompagner la patiente tout au long de son traitement et pas seulement au stade terminal.

Liens d'intérêts

P. Pautier déclare des liens pour des essais cliniques (en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal) avec Onxeo, Pharmamar, Roche ; des essais cliniques (en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude) avec Roche, AstraZeneca, GSK, Tesaro, Clovis et MSD ; des interventions ponctuelles

(activités de conseil) avec Roche, Clovis, AstraZeneca, GSK ; des conférences (invitations en qualité d'intervenant) avec AstraZeneca, Clovis, GSK Tesaro ; des conférences (invitation en qualité d'auditeur : prise en charge frais de déplacement et d'hébergement) avec Roche, GSK, MSD.

T de la Motte Rouge déclare des liens pour des Essais cliniques (en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude) avec Roche, AstraZeneca, Clovis, GSK, MSD ; pour des interventions ponctuelles (activités de conseil) avec Roche AstraZeneca, Clovis, GSK Tesaro, MSD, Pfizer ; pour des conférences (invitations en qualité d'intervenant) avec GSK, AstraZeneca ; pour des conférences (invitations en qualité d'auditeur : prise en charge des frais d'hébergement et déplacement) avec GSK, Pfizer, Roche, MSD.

F. Lécuro déclare des liens d'intérêts pour des essais cliniques (en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal) avec INCA/DRCI Besançon ; pour des essais cliniques (en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude) avec INCA ; pour des interventions ponctuelles (activités de conseil) avec AstraZeneca, GSK Tesaro, Clovis ; pour des conférences (invitations en qualité d'intervenant) avec AstraZeneca, GSK, Tesaro.

JM Classe déclare des liens pour des essais cliniques académiques ; pour des interventions ponctuelles (rapports d'expertise) avec GSK, pour des interventions ponctuelles (activité de conseil) avec Clovis ; pour des conférences (invitation en qualité d'intervenant) avec AstraZeneca.

G. Ferron déclare des liens pour des interventions ponctuelles (activités de conseil) avec AstraZeneca, MSD, GSK Tesaro, Clovis Oncology, Roche et Rand-Biothec ; des conférences (invitations en qualité d'intervenant) avec AstraZeneca, MSD, GSK Tesaro, Clovis Oncology et Olympus Europe.

A. Floquet déclare des liens pour des essais cliniques (en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal) avec AstraZeneca, Clovis Oncology, Immunogen, MSD ; des essais cliniques (en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude) avec AstraZeneca et GSK ; des participations à des congrès avec AstraZeneca, GSK et MSD.

JE. Kurtz déclare des liens pour des essais cliniques (en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude) avec AstraZeneca, Clovis et GSK ; des interventions ponctuelles (activité de conseil) avec Roche, AstraZeneca, Clovis, GSK et MSD.

G. Freyer déclare des liens pour des essais cliniques (en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal) avec GSK, Pierre Fabre, AstraZeneca ; pour des essais cliniques (en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude) avec Roche, AstraZeneca, Clovis, GSK, MSD, Pfizer, Roche ; pour des interventions ponctuelles (activités de conseil) avec Roche, AstraZeneca, Clovis, GSK, Tesaro, MSD, Biogaran ; pour des conférences (invitations en qualité d'intervenant) avec Clovis, GSK ; pour des conférences (invitations en qualité d'auditeur : prise en charge de frais de déplacement et hébergement) avec Roche, Novartis, Pfizer, Amgen.

AC. Hardy Bessard déclare des liens pour des essais cliniques (en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal) avec GSK ; pour des essais cliniques (en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude) avec Lilly, BMS ; pour des conférences (invitations en qualité d'intervenant) avec MSD, AstraZeneca, GSK.

Références

- [1] Institut national du cancer. Les cancers en France. L'essentiel des faits et chiffres. 2019.
- [2] Bristow RE, Powell MA, Al-Hammadi N, Chen L, Miller JP, Roland PY, et al. Disparities in ovarian cancer care quality and survival according to race and socioeconomic status. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(11):823-32.
- [3] Pautier PK, Kalbacher E, de la Motte Rouge T, Bonnetain F, Lesoin A. Cancer de l'ovaire : la rechute précoce. *Bull Cancer* 2017;104:532-8.
- [4] Classe JM, Joly F, Lécuro F, et al. Prise en charge chirurgicale du cancer épithélial de l'ovaire - première ligne et première rechute. Recommandations Saint-Paul-de-Vence 2021. *Bull Cancer* 2021;108(9):S13-S21.
- [5] Floquet A, Berton-Rigaud D, Ferron G, Freyer G, Hardy-Bessard AC, You B. Traitement des rechutes tardives du cancer de l'ovaire. *Bull Cancer* 2017;104:524-31.
- [6] Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. 2013. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf.
- [7] Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: Report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(4):750-5.
- [8] Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, Mirza MR, Lorusso D, Oza AM, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: Recurrent disease. *Ann Oncol* 2017;28(4):727-32.
- [9] Pujade-Lauraine EP, D. Cure, H. et al. Predicting the effectiveness of chemotherapy in patients with recurrent ovarian cancer (ROC): A GINECO study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21 (abstr 829).
- [10] Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Gregg S, et al. Randomized control-

- led phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 2017;35(15 suppl): 5501.
- [11] Zang R, Zhu J, Shi T, Liu J, Tu D, Jiang R, et al. A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOCI/SGOG-OV2. *J Clin Oncol* 2020;38 (abstr 6001).
- [12] Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol* 2020;38 (abstr 6000).
- [13] Cottu PF, Weber A, Lortholary B, et al. Chimiothérapies (à l'exclusion des thérapies ciblées) et cancer de l'ovaire en rechute. *Onko+* 2013;41:33-8.
- [14] Alexandre JJ, Lhomme F, Selle C, et al. Thérapies ciblées dans le cancer de l'ovaire. *Onko+* 2013;41:6-12.
- [15] Colombo NG, A Gadducci, Sehouli J, Biagioli E, Nyvang G, Riniker S, et al. INOVATION study: Randomized phase III international study comparing trabectedin/PLD followed by platinum at progression vs carboplatin/PLD in patients with recurrent ovarian cancer progressing within 6-12 months after last platinum line. *Ann Oncol* 2020;31:S1142-S1215.
- [16] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Ludson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2039-45.
- [17] Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):779-91.
- [18] Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, Rau J, Harter P, Joly F, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(5):699-709.
- [19] Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3323-9.
- [20] Pignata S, Lorusso D, Joly F, Gallo C, Colombo N, Sessa C, et al. Carboplatin-based doublet plus bevacizumab beyond progression versus carboplatin-based doublet alone in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(2):267-76.
- [21] Colombo N, Kutarska E, Dimopoulos M, Bae DS, Rzepka-Gorska I, Bidzinski M, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing patupilone (EPO906) with pegylated liposomal doxorubicin in platinum-refractory or -resistant patients with recurrent epithelial ovarian, primary fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3841-7.
- [22] Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: A randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3312-22.
- [23] Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W; Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95(1):1-8.
- [24] Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Phase 2 trial of liposomal doxorubicin (40 mg/m²) in platinum/paclitaxel-refractory ovarian and fallopian tube cancers and primary carcinoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol* 2000;78(3 Pt 1):369-72.
- [25] Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2811-8.
- [26] Poveda AM, Selle F, Hilpert F, Reuss A, Savarese A, Vergote I, et al. Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3836-8.
- [27] Gynecologic Oncology Group; Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101(3):436-40.
- [28] Lortholary A, Largillier R, Weber B, Gladié L, Alexandre J, Durando X, et al. Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: The CARTAXHY randomized phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Étude des Cancers Ovariens (GINECO). *Ann Oncol* 2012;23(2):346-52.
- [29] Markman M, Hall J, Spitz D, Weiner S, Carson L, Van Le L, et al. Phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum/paclitaxel-refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2365-9.
- [30] ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2183-93.
- [31] ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA, International Topotecan Study Group. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15(1):100-3.
- [32] Lund B, Hansen OP, Theilade K, Hansen M, Neijt JP. Phase II study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(20):1530-3.
- [33] Shapiro JD, Millward MJ, Rischin D, Michael M, Walcher V, Francis PA, et al. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: Responses seen following platinum and paclitaxel. *Gynecol Oncol* 1996;63(1):89-93.
- [34] Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(6):890-6.
- [35] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1302-8.
- [36] Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, King MT, Wenzel L, Lee CK, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1309-16.
- [37] Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, Lyons KD, Hull JG, Li Z, et al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1438-45.
- [38] Konstantinopoulos PA, Cheng SC, Wahner Hendrickson AE, Penson RT, Schumer ST, Doyle LA, et al. Berzosertib plus gemcitabine versus gemcitabine alone in platinum-resistant high-grade serous ovarian cancer: A multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(7):957-68.
- [39] O'Malley DM, Matulonis UA, Birrer MJ, Castro CM, Gilbert D, Vergote I, et al. Phase Ib study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2020;157(2):379-85.
- [40] Moore K, Oza A, Colombo N, Oaknin A, Scambia G, Lorusso D, et al. FORWARD 1 (GOG 3011): A Phase III study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), versus chemotherapy in patients (pts) with platinum-resistant ovarian cancer (PROC). *Ann Oncol* 2019;30:v403. Abstr 9920.
- [41] Lee EK, Xiong N, Cheng SC, Barry WT, Penson RT, Konstantinopoulos PA, et al. Combined pembrolizumab and pegylated liposomal doxorubicin in platinum resistant ovarian

- cancer: A phase 2 clinical trial. *Gynecol Oncol* 2020;159(1):72-8.
- [42] Pujade-Lauraine E, Selle F, Weber B, Ray-Coquard IL, Vergote I, Sufliarsky J, et al. Volasertib Versus Chemotherapy in Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian Cancer: A Randomized Phase II Groupe des Investigateurs Nationaux pour l'Étude des Cancers de l'Ovaire Study. *J Clin Oncol* 2016;34(7):706-13.
- [43] Falchook G, Coleman RL, Roszak A, Behbakht K, Matulonis U, Ray-Coquard I, et al. Alisertib in Combination With Weekly Paclitaxel in Patients With Advanced Breast Cancer or Recurrent Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(1):e183773.
- [44] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366(15):1382-92.
- [45] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(8):852-61.
- [46] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebiski V, Penson RT, Oza AM, 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.
- [47] Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154-64.
- [48] Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, 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.
- [49] Buda A, Floriani I, Rossi R, Colombo N, Torri V, Conte PF, et al. Randomised controlled trial comparing single agent paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer in early progression after platinum-based chemotherapy: An Italian Collaborative Study from the Mario Negri Institute, Milan, G.O.N.O. (Gruppo Oncologico Nord Ovest) group and I.O.R. (Istituto Oncologico Romagnolo) group. *Br J Cancer* 2004;90(11):2112-7.
- [50] Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: Results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3176-82.
- [51] Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3107-14.