

Effacité d'un programme de soutien infirmier à l'intention de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant qui reçoivent un traitement à base de doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx[®]/Doxil[®])

par N. Grenier, V. Lebel, M. Gill, T. Mullen, K. Mitchinson, K. Sebborn et J.-F. Pouliot

Abrégé

La doxorubicine liposomale pégylée (DLP) est devenue l'option de rechange la plus courante chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire chez qui la thérapie à base de platine a échoué. Dans certains cas, les effets secondaires comme l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) peuvent mener à une exposition sous-optimale au médicament et à l'arrêt du traitement. Une étude prospective à étiquetage en clair menée dans plusieurs centres au Canada a évalué les effets d'un programme d'éducation et de soutien administré par le personnel infirmier sur la fidélité et la tolérance au traitement parmi 112 femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant. Le traitement moyen des patientes consistait en quatre cycles de DLP d'une durée de quatre semaines chacun, soit le nombre de cycles recommandé pour évaluer l'efficacité de la DLP. Les effets secondaires étaient courants, mais 75 % des patientes ont réussi à compléter plus de trois cycles, et 59 % ont complété plus de 4 cycles de chimiothérapie à base de DLP. Grâce à l'intervention infirmière proactive, l'incidence des toxicités de grade 3/4 associées à la DLP, comme l'EPP et la mucosite, a diminué substantiellement. Il se peut que l'intervention infirmière permette à un plus grand nombre de patientes de recevoir une chimiothérapie selon l'échéancier recommandé, une situation qui reproduit les conditions de l'étude clinique dans laquelle l'efficacité du médicament a été établie.

Le cancer de l'ovaire est l'une des premières causes de décès dû au cancer parmi les femmes au Canada. On dénombre chaque année quelque 2 271 nouveaux diagnostics et 1 457 décès. Globalement, le

taux de survie relatif de cinq ans est de 45 %. L'âge médian au moment du diagnostic est de 63 ans; au décès, l'âge médian est de 71 ans (Société canadienne du cancer, 2005; base de données Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER], 2005).

La gestion comprend la chirurgie et une chimiothérapie combinant le platine et les taxanes. Cependant, environ 50 % des patientes en phase avancée connaîtront une récurrence. Le choix d'une chimiothérapie de deuxième ligne est basé sur la sensibilité initiale de la tumeur au platine. On peut attaquer de nouveau les tumeurs sensibles au platine (réponse > 6 mois) au moyen d'un agent de platine seul ou en combinaison. L'essai ICON-4/AGO-OVAR-2.2 (International Collaborative Ovarian Neoplasm / Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie) a révélé qu'une combinaison platine-taxanes pourrait prolonger de 10 % l'intervalle d'un an sans progression (par rapport à la chimiothérapie au platine conventionnelle) chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible au platine (Ozols, 2002; Parmar et coll., 2003).

On traite habituellement les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire résistant au platine (réponse < 6 mois) au moyen de doxorubicine liposomale pégylée (DLP), de topotécan, d'étoposide, de gemcitabine ou de vinorelbine. La DLP (Caelyx[®]/Doxil[®]) est une formulation de doxorubicine contenue dans des liposomes; le médicament est enrobé de polyéthylène glycol (d'où le terme PÉGYLÉ) afin d'accroître sa demi-vie et de promouvoir un ciblage plus précis de la tumeur. L'utilisation de la DLP est homologuée au Canada pour le traitement du cancer de l'ovaire avancé chez les patientes n'ayant pas obtenu de bons résultats lors de la chimiothérapie de première ligne standard à base de platine et de paclitaxel. La DLP est également approuvée pour la monothérapie parmi les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique qui présentent un risque accru de problèmes cardiaques. Finalement, la DLP est approuvée pour le traitement du sarcome de Kaposi lié au sida chez les patients qui n'ont pas obtenu de bons résultats de la chimiothérapie systémique en combinaison ou qui ne peuvent tolérer un tel traitement. La dose recommandée est habituellement de 50 mg/m² toutes les quatre semaines, bien que certaines analyses indiquent qu'une dose de 40 mg/m² peut être tout aussi efficace et présenter un meilleur profil d'effets secondaires. Le traitement est habituellement administré jusqu'à la progression de la maladie. Quoique que le nombre de cycles prévus ne soit pas fixe, on recommande que les patients reçoivent au moins quatre cycles de DLP avant d'évaluer l'efficacité du traitement (Gabizon et Martin, 1997; Rose et coll., 2001; Campos et coll., 2001).

Deux études de phase II de la DLP chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire réfractaire au platine/paclitaxel ont obtenu un taux global de réponse de 17-25 %. Un essai de phase III chez des femmes résistantes ou sensibles au platine a révélé qu'une dose de DLP de 50 mg/m² administrée comme infusion d'une heure toutes les quatre semaines était tout aussi efficace qu'une dose de topotécan de 1,5 mg/m² administrée comme infusion de 30 minutes pendant cinq jours toutes les trois semaines. De plus, une analyse de la survie à long terme a révélé que les patientes traitées à la DLP affichaient une période de survie

N. Grenier, inf, CHUM – Hôpital Notre-Dame, Montréal, Québec

V. Lebel, BScInf, CHUM – Hôpital Notre-Dame, Montréal, Québec

M. Gill, inf, le Centre de cancérologie Tom Baker, Calgary, Alberta

T. Mullen, inf, CSIO(C), le Centre de cancérologie Juravinski, Hamilton, Ontario

K. Mitchinson, inf, CSIO(C), Hôpital Royal Victoria, Barrie, Ontario

K. Sebborn, BSc(RT), CCRP, Centre régional de cancérologie de London, Ontario

Jean-François Pouliot, PhD, Schering Canada Inc. Pointe-Claire, Québec

Jean.francois.pouliot@spcorp.com

Source de financement
Schering Canada Inc.

médiane significativement plus longue que les femmes traitées au topotécan. On a observé la différence la plus significative dans le sous-ensemble de patientes atteintes d'un cancer sensible au platine (Muggia et coll., 1997; Gordon et coll., 2000; Gordon et coll., 2001; Gordon et coll., 2004).

La DLP est relativement moins toxique que le topotécan ou la doxorubicine conventionnelle. Cependant, ses effets secondaires, comme l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) ou le syndrome d'enflure douloureuse des mains et des pieds (SEDMP) peuvent mener à une exposition sous-optimale au médicament et à l'arrêt du traitement (Gordon et coll., 2001; Gabizon, 2001).

Pour les patients atteints d'un cancer, les médecins et infirmières constituent les principales sources d'information sur les médicaments et leurs effets secondaires. Comme Gordon et Butler (2003) l'ont signalé, les infirmières en oncologie jouent un rôle vital lorsqu'elles

aident les patients à prendre des décisions en matière de traitement, lorsqu'elles fournissent de l'information sur les effets secondaires des médicaments et lorsqu'elles agissent à titre de porte-parole des patients en vue d'assurer leur qualité de vie (Nair et coll., 2000; Gordon et Butler, 2003).

L'hypothèse suivante a été posée : un programme de soutien infirmier pourrait peut-être améliorer les résultats des traitements en réduisant la survenue et/ou la gravité des événements indésirables liés à la DLP. Il s'agirait d'un programme d'éducation à l'intention des patientes portant sur les toxicités potentielles et la façon de les gérer. Toutes les infirmières participant au programme ont assisté à une séance de formation afin de passer en revue le protocole de l'étude et de discuter des éventuels événements indésirables liés à la DLP. Les participantes ont reçu des trousseaux d'enseignement au patient, qui comprenaient un livret sur l'EPP, un journal de surveillance des symptômes, une liste d'indices permettant de réduire le risque d'EPP (tableau 1) et de produits visant à réduire au minimum les symptômes de l'EPP (p. ex. crème pour les mains, crème pour les pieds, semelles intérieures à coussin amortisseur). La séance de formation fournissait des instructions sur la façon de remplir les formulaires de rapport de cas qui devaient être soumis à tous les deux cycles.

Conception

On a recruté dans huit centres canadiens un total de 112 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire qui avaient fait une récurrence après une ou plusieurs séries préalables de traitements de chimiothérapie à base de platine. On a administré la DLP en tant que thérapie de deuxième, troisième ou quatrième ligne chez 54 %, 33 % et 9 % des patientes, respectivement. La plupart des patientes (85 %) ont reçu une combinaison de paclitaxel et de platine comme thérapie de première ligne. L'âge médian des femmes était de 62 ans (étendue de 32 à 87 ans). La dose moyenne de DLP était de 40,7 mg/m² (étendue de 35 à 50 mg/m²) tous les 28 jours pour une moyenne de 4,01 cycles (étendue de 1 à 13 cycles). On a administré la DLP en tant que monothérapie chez 101 patientes (90,2 %), tandis que 11 femmes ont reçu une combinaison de DLP et de cisplatine ou de carboplatine.

Avant le début du traitement à base de DLP, les infirmières en oncologie ont expliqué à chaque patiente le protocole de chimiothérapie et ses effets secondaires possibles et ont obtenu son consentement éclairé. Les infirmières remettaient aux patientes un livret intitulé « Information for Patients Receiving Caelyx » (Information pour les patients sous Caelyx) contenant des explications sur le cancer de l'ovaire, le fonctionnement de la chimiothérapie, les effets secondaires

Tableau 1. Information fournie aux patientes pour les aider à gérer les effets secondaires

Syndrome d'enflure douloureuse des mains et des pieds :

- N'exposez pas votre peau à de l'eau très chaude.
- Évitez de porter des chaussures serrées ou à talons hauts.
- Évitez tout exercice vigoureux qui pourrait causer un traumatisme aux pieds.
- Gardez les mains et les pieds à découvert.
- Ne vous frottez pas la peau vigoureusement.
- Après une douche ou un bain, séchez-vous délicatement sans vous frotter la peau.
- N'utilisez pas de débarbouillettes abrasives.
- Trempez-vous les mains et/ou les pieds dans des bassines d'eau froide chaque fois que possible.
- Restez au frais.
- Prenez des bains d'eau fraîche ou allez nager (dans de l'eau non chlorée).

Nausée/vomissements :

- Parlez à votre médecin au sujet des médicaments permettant de prévenir ou contrôler la nausée et les vomissements.
- Brossez-vous souvent les dents.
- Mangez et buvez lentement.
- Buvez suffisamment d'eau.
- Mangez de plus petits repas plus fréquents.
- Reposez-vous un peu après avoir mangé.
- Grignotez des aliments secs.
- Évitez d'ingérer des liquides durant les repas.
- Évitez les visions, odeurs et sons désagréables.
- Évitez les odeurs fortes.
- Portez des vêtements amples.
- Évitez les aliments sucrés, frits, gras et épicés.
- Demandez à quelqu'un de cuisiner pour vous.

Fatigue :

- Prenez des pauses ou des siestes fréquentes.
- Prenez une période de repos après chaque période d'activité.
- Participez à un programme d'exercice planifié.
- Conservez votre énergie pour des activités qui vous sont importantes. Mettez les autres tâches de côté ou demandez à quelqu'un de les faire pour vous.
- Mangez. Les aliments vous donnent de l'énergie. Tentez de manger des aliments aussi nutritifs que possible.
- Demandez à votre médecin si vous êtes anémique. Si vous l'êtes, il existe des médicaments qui peuvent vous aider.
- Pratiquez des techniques de relaxation comme la méditation, la visualisation ou la prière afin de vous détendre et de vous ressourcer.
- Évitez la caféine l'après-midi et le soir.

Tableau 2. Gradation de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (adaptation de Gordon et coll., 2000)

Grade	Signes cliniques	Notes
1	• Érythème, enflure ou desquamation bénins	N'interfèrent pas avec les activités quotidiennes
2	• Érythème, enflure ou desquamation; petites ampoules ou ulcérations (< 2 cm)	Interfèrent avec les activités quotidiennes, mais ne les empêchent pas
3	• Ampoules, enflures ou ulcération	Interfèrent avec la marche ou d'autres activités normales. Impossible de porter des vêtements ordinaires
4	• Menace vitale • Processus diffus ou local causant des complications infectieuses	Patient alité ou nécessitant une hospitalisation

possibles liés au traitement et la façon de gérer ou prévenir l'EPP (tableau 1). On demandait aux patientes d'aviser immédiatement l'infirmière en oncologie, le médecin ou le pharmacien si elles constataient l'apparition de symptômes clés comme des changements sur la peau des mains et des pieds, l'essoufflement ou des douleurs à la poitrine, des plaies buccales, de la fièvre ou d'autres signes d'infection. On a utilisé un système de gradation normalisé pour évaluer la gravité de l'EPP (voir tableau 2) (Gordon et coll., 2000).

Le livret d'information contenait en outre un journal de surveillance des symptômes, dans lequel les patientes devaient consigner quotidiennement les médicaments qu'elles prenaient (y compris les médicaments en vente libre et les médecines douces). Elles consignaient également les résultats des analyses sanguines, la gravité des effets secondaires, leurs humeurs et les questions à poser au médecin ou à l'infirmière lors de la visite suivante. Les effets secondaires énumérés dans le livret d'autosurveillance comptaient la nausée, les vomissements, les plaies buccales, les réactions cutanées, la diarrhée, la fièvre, la perte d'appétit, la fatigue et la perte de cheveux. On attribuait à chaque symptôme une note de 1 (moyen) à 3 (grave), selon la deuxième version de l'échelle CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du National Cancer Institute. L'infirmière examinait les entrées de journal à chaque visite de suivi, expliquait de

nouveau les mesures de prévention et/ou de traitement des effets secondaires et réitérait qu'il était important de remplir les fiches quotidiennes et de ne pas interrompre la thérapie. On fixait des rendez-vous de suivi toutes les quatre semaines, de façon à les faire coïncider avec les rendez-vous d'infusion des patientes. On demandait à ces dernières de contacter entre les visites l'infirmière ou d'autres employés de la clinique, au besoin.

Tous les deux cycles, l'infirmière assignée à chaque patiente examinait le dossier médical et remplissait un formulaire de rapport de cas. Toutes les infirmières participant à la recherche ont pris part à une réunion de formation avant le début de l'étude afin d'assurer l'uniformité de la façon d'examiner les dossiers et de préparer les rapports de cas. Les formulaires de rapport de cas comprenaient des données démographiques et de l'information sur la maladie et les antécédents de traitement, le protocole de DLP et l'état clinique actuel. Les formulaires de rapport de cas étaient soumis à des fins d'analyse des données lors de l'arrêt de la thérapie à base de DLP ou après le sixième cycle de traitement.

Résultats

Au total, 111 des 112 patientes (99,1 %) ont reçu le journal avant le début de l'étude. Quarante-vingt-deux patientes (82 %) avaient

rempli le journal à la fin du premier cycle, 54 patientes sur 63 (86 %) à la fin du quatrième cycle, et 21 patientes sur 30 (70 %) à la fin du sixième cycle. Plus de 95 % des patientes ont suivi les conseils de l'infirmière concernant la gestion d'effet secondaire.

Soixante-dix-huit patientes (69,6 %) ont signalé au moins un événement indésirable. Parmi ces patientes, le nombre moyen de tels incidents était de 3,3. Les événements gradés communs comprenaient la toxicité cutanée (50 %), la mucosité (38 %) et de faibles numérations globulaires (15 %) (figure 1). Trente-quatre des 112 patientes (30,4 %) ont présenté à elles seules 62 événements indésirables graves (tous des grades 3/4, toutes causes confondues). Vingt patientes sont décédées, principalement en raison de la progression de la maladie. Aucun des décès n'était lié à l'administration de la DLP. Les événements indésirables graves (grades 3/4) qui étaient possiblement liés à la DLP comprenaient la fatigue (25 %), la nausée et les vomissements (10 %), la toxicité cutanée (5 %), la mucosité (3 %) et les numérations globulaires faibles (2 %). La toxicité cutanée était la raison la plus courante d'un retard ou d'une réduction des doses de DLP

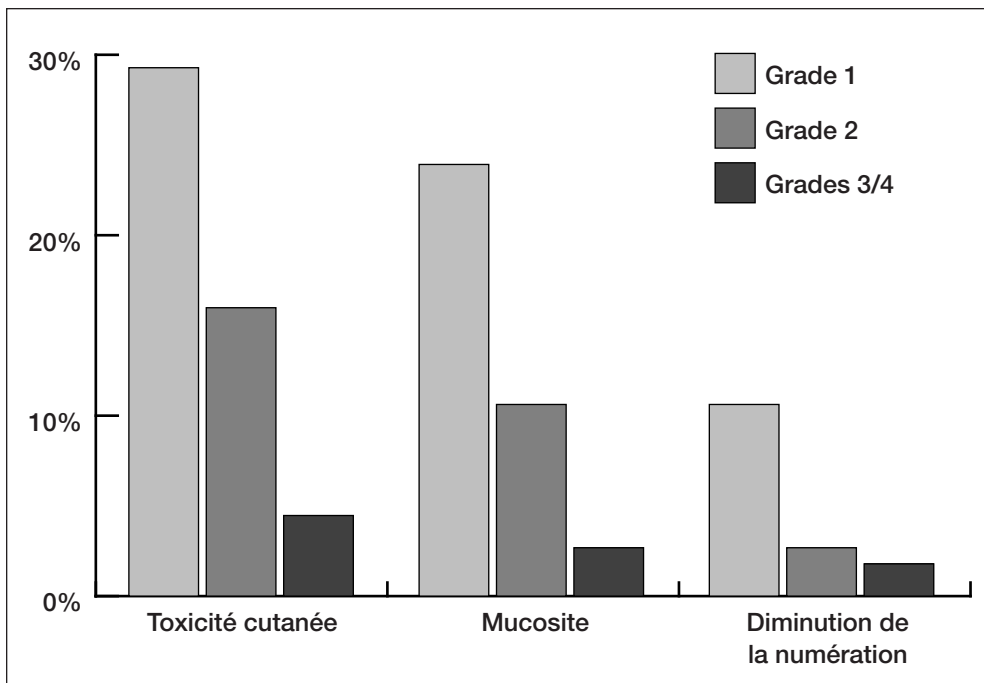


Figure 1. Fréquence des effets secondaires indésirables gradés et potentiellement liés aux médicaments chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire qui reçoivent un traitement de DLP après avoir obtenu de mauvais résultats lors de traitements antérieurs de chimiothérapie à base de platine

Tableau 3. Impact d'événements indésirables sur le dosage de la DLP parmi 112 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant

	s.o.		Aucun		Retarder/réduire la dose		Arrêter la thérapie	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Diminution de la numération globulaire	50	44,6	58	51,8	4	3,6	0	0,0
Toxicité cutanée	34	30,4	67	59,8	8	7,1	3	2,7
Mucosite	39	34,8	72	64,3	1	0,9	0	0,0
Fatigue	19	17,0	87	77,7	1	0,9	5	4,5
Nausée/vomissements	28	25,0	77	68,8	3	2,7	4	3,6

administrées (7 %) ou de l'arrêt de la thérapie (3 %) (tableau 3). On a relevé 15 hospitalisations. La cause la plus courante de ces cas d'hospitalisation était la nausée et les vomissements (8 %).

On a géré la toxicité hématologique chez cinq patientes (4,5 %) au moyen de facteurs de croissance hématopoïétiques (p. ex. facteurs de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages, érythropoïétine) ou d'une transfusion sanguine. Les interventions médicales et/ou infirmières pour les événements indésirables graves comprenaient la modification de la dose de DLP et l'utilisation de la crème Udder Balm (vitamines A, D et E, lanoline et aloès), de pyridoxine/vitamine B6 ou de dexaméthasone pour l'EPP; l'utilisation d'un rince-bouche médicamenteux pour la mucosite; et l'utilisation d'antiémétiques (p. ex. prochlorpérazine, granisétron, ondansétron, diphénhydramine) pour la nausée et les vomissements.

Les infirmières ont renforcé l'éducation des patientes et ont examiné les entrées de journal des 87 sur 92 patientes qui ont tenu leur journal (94,5 %) à la fin du premier cycle, des 47 sur 54 patientes (87,0 %) qui l'ont tenu à la fin du quatrième cycle et des 19 sur 21 patientes (90,5 %) qui l'ont tenu à la fin du sixième cycle.

Le cancer de l'ovaire récidivant étant une maladie hétérogène, le traitement ne prévoit pas un nombre fixe de cycles. Le traitement se poursuit généralement jusqu'à la progression de la maladie. Cependant, il est recommandé d'administrer aux patientes au moins quatre cycles avant d'évaluer l'efficacité du traitement. Au total, 51 des 112 patientes (45,5 %) ont reçu de 1 à 3 cycles de DLP, 55 patientes (49,1 %) en ont reçu de 4 à 8 cycles, et 5 patientes (4,5 %) en ont reçu 9 cycles ou plus. Une des patientes (0,8 %) n'a pas réussi à terminer un seul cycle de traitement. Le nombre moyen de cycles était de 4,01, et la durée médiane du traitement était de 84 jours.

On a dû arrêter le traitement chez sept patientes (6,3 %) en raison d'événements indésirables, dont les réactions cutanées (n = 3), l'occlusion intestinale (n = 2), la fatigue (n = 1) et l'épanchement pleural (n = 1); quatre de ces cas (3,6 %) étaient peut-être liés à la DLP. On a compté trois cas de cardiotoxicité, dont une patiente qui présentait signes/symptômes d'une insuffisance cardiaque globale.

La réponse clinique, déterminée à partir d'un examen et/ou d'une évaluation radiologique, était améliorée ou stable chez 70 des 107 patientes (65,4 %) évaluées à la fin du second cycle, chez 42 des 79 patientes (54,2 %) évaluées à la fin du quatrième cycle et chez 25 des 37 patientes (67,5 %) évaluées à la fin du sixième cycle (tableau 4).

Discussion et conclusions

Dans cette étude, la fréquence des événements indésirables associés à l'utilisation de la doxorubicine liposomale pégylée

(Caelyx®/Doxil®) était comparable à celle qui avait été rapportée lors d'un essai de phase III. Cependant, durant le programme d'intervention infirmière, l'incidence de toxicités de grade 3/4 a marqué une baisse significative. Dans l'étude de Gordon et coll., 117 des 239 patients (49 %) ont développé de l'EPP (tous les grades), qui a été évaluée au moyen des mêmes critères de toxicité; 55 de ces cas (22,8 %) étaient de grade 3/4. Dans notre étude, 59 des 112 patientes (52,7 %) ont développé de l'EPP, dont 4 (3,5 %) étaient de grade 3/4. Dans le même ordre d'idées, l'incidence des cas de mucosite de grade 3/4 est passée de 8,3 % dans l'étude de phase III à 3 % dans la présente étude (Gordon et coll., 2001).

L'amélioration de la gestion d'effet secondaire signalée dans le cadre du programme d'intervention infirmière était associée à un taux d'interruption légèrement plus faible. Dans l'étude de Gordon et coll. (2001), l'EPP était l'événement indésirable le plus commun et on le gérait avant tout en réduisant la dose ou en retardant l'administration des doses. Le traitement avait dû être interrompu chez neuf patientes (3,8 %). Dans notre étude, les patientes avaient déjà reçu des traitements lourds au préalable, et le traitement a dû être interrompu chez trois patientes (3 %) en raison de l'EPP. Aucune interruption n'a été nécessaire dans le sous-groupe de patientes recevant de la DLP en combinaison avec une thérapie à base de platine.

Bien que cette étude indique que l'éducation aux patients peut réduire la gravité des effets secondaires entraînant une limitation d'efficacité du traitement, elle présente certaines limites par rapport à une étude clinique standard. La population à l'étude était hétérogène et comprenait des patientes qui recevaient des traitements de deuxième, troisième et quatrième ligne. Ainsi, il se peut que la maladie de ces patientes ait été plus avancée que la maladie des patientes participant à l'étude de Gordon et coll. (2001). De plus, les réactions des patientes à la chimiothérapie sont hautement variables, et des effets secondaires ont été observés malgré une intervention infirmière optimale.

Ce programme d'intervention infirmière visait à éduquer les patientes au sujet des effets secondaires possibles et de l'importance d'une prévention et d'une gestion efficaces. Il se peut que ce programme ait contribué à réduire la gravité de l'EPP et de la mucosite chez les patientes qui recevaient des traitements à base de DLP. La tolérabilité accrue observée lorsque l'effet secondaire étaient gérés de façon ciblée pourrait permettre aux cliniciens d'optimiser la durée de la chimiothérapie à base de DLP et d'améliorer la qualité de vie des femmes atteintes d'un cancer ovarien épithélial récidivant. ♣

Tableau 4. Réaction clinique selon la durée de la thérapie chez 107 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant qui ont complété au moins deux cycles de traitement à base de DLP

À la fin du	Amélioration		Stabilité		Progression	
	N	%	N	%	N	%
cycle 2 (n = 107)	10	9,3 %	60	56,1 %	37	34,6 %
cycle 4 (n = 79)	15	19,0 %	27	34,2 %	37	46,8 %
cycle 6 (n = 37)	10	27,0 %	15	40,5 %	12	32,4 %
cycle 8 (n = 13)	2	15,4 %	6	46,2 %	5	38,5 %
cycle 10 (n = 5)	2	40,0 %	1	20,0 %	2	40,0 %

Références

- Campos, S.M., Penson, R.T., Mays, A.R., Berkowitz, R.S., Fuller, A.F., Goodman, A., et al. (2001). The clinical utility of liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, **81**, 206-212.
- Gabizon, A., & Martin, F. (1997). Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin. Rationale for use in solid tumours. *Drugs*, **54**(Suppl. 4), 15-21.
- Gabizon, A.A. (2001). Pegylated liposomal doxorubicin: Metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. *Cancer Invest*, **19**, 424-436.
- Gordon, A.N., Granai, C.O., Rose, P.G., Hainsworth, J., Lopez, A., Weissman, C., et al. (2000). Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*, **18**, 3093-3100.
- Gordon, A.N., Fleagle, J.T., Guthrie, D., Parkin, D.E., Gore, M.E., & Lacave, A.J. (2001). Recurrent epithelial ovarian carcinoma: A randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*, **19**, 3312-3322.
- Gordon, A.N., & Butler, J. (2003). Chemotherapeutic management of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol Nurs*, **19**(3, Suppl. 1), 3-18.
- Gordon, A.N., Tonda, M., Sun, S., & Rackoff, W., on behalf of the Doxil Study 30-39 investigators. (2004). 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. *Gynecologic Oncol*, **95**, 1-8.
- Muggia, F.M., Hainsworth, J.D., Jeffers, S., Miller, P., Groshen, S., Tan, M., et al. (1997). Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol*, **15**, 987-993.
- Nair, M.G., Hickok, J.T., Roscoe, J.A., & Morrow, G.R. (2000). Sources of information used by patients to learn about chemotherapy side effects. *J Cancer Educ*, **15**, 19-22.
- National Cancer Institute. **Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database**. Retrieved January 10, 2006, from <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
- Ozols, R.F. (2005). Update on the management of ovarian cancer. *Cancer J*, **8**(Suppl. 1), S22-S30.
- Parmar, M.K., Ledermann, J.A., Colombo, N., du Bois, A., Delaloye, J.F., Kristensen, G.B., et al. (2003). Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: The ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*, **361**, 2099-2106.
- Rose, P.G., Maxson, J.H., Fusco, N., Mossbruger, K., & Rodriguez, M. (2001). Liposomal doxorubicin in ovarian, peritoneal, and tubal carcinoma: A retrospective comparative study of single-agent dosages. *Gynecol Oncol*, **82**, 323-328.
- Société canadienne du cancer/Institut national du cancer du Canada. (2005). **Statistiques canadiennes sur le cancer 2005**. Toronto, Canada. www.cancer.ca. Récupéré le 19 décembre 2005.