

**19<sup>e</sup> colloque 2019**

**Les révolutions thérapeutiques en cancérologie :  
comment les intégrer ?**

---

**De la génétique vers l'épigénétique :  
le ciblage des défauts de réparation de l'ADN  
(inhibiteurs de PARP et déficit de recombinaison homologue  
dans le cancer de l'ovaire)**

**Pierre Combe**

Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris  
Centre d'oncologie et radiothérapie 37, Chambray lès Tours, France

---

## **Abstract**

*Le ciblage du défaut de réparation de l'ADN est un axe thérapeutique majeur en oncologie. Le cancer de l'ovaire constitue le modèle d'analyse du déficit de recombinaison homologue (HRD). L'identification des mutations délétères constitutionnelles ou somatiques de BRCA ou d'autres mutations a enrichi la compréhension du phénotype HRD. Le bénéfice des iPARP (inhibiteurs de poly-ADP ribose polymérase) a été démontré dans le traitement du cancer de l'ovaire BRCA muté. La signature phénotypique composite avec HRD identifie une population de sensibilité intermédiaire avec un bénéfice cliniquement pertinent. La pertinence du bénéfice des iPARP sur les cancers de l'ovaire sans HRD reste très débattue. Le ciblage du déficit HRD par modulation épigénétique, bien que porté par un rationnel et des résultats précliniques encourageants, a eu des résultats cliniques modestes. Le rationnel d'une synergie iPARP et inhibiteurs du point de contrôle immunitaire est fort et les premiers résultats dans la prise en charge de ce cancer très peu sensible aux anti-PD-1/PD-L1 en monothérapie encouragent à poursuivre l'exploration des synergies visant à restaurer une immunogénicité tumorale.*

Le ciblage du défaut de réparation de l'ADN est un axe thérapeutique majeur en oncologie<sup>[1]</sup> et le cancer de l'ovaire constitue le modèle d'analyse du déficit de recombinaison homologue (HRD). L'adénocarcinome mullérien tubaire, ovarien ou péritonéal primitif est scindé en cinq sous-types histologiques avec des physiopathologies distinctes.<sup>[2]</sup> Le déficit de réparation de l'ADN par recombinaison homologue concerne surtout l'adénocarcinome séreux de haut-grade, qui est aussi le sous-type le plus fréquent (70 % des cancers de l'ovaire) et comporte de multiples sous-types moléculaires (mutations *BRCA1* et 2, *TP53*, *NFI*,...).<sup>[3]</sup>

La présentation la plus fréquente du cancer de l'ovaire est celle d'une maladie avancée stade FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) III ou IV (80 % des cas) dont le pronostic est variable selon i) la qualité de la chirurgie de cytoréduction initiale, ii) l'index de carcinose péritonéale évalué radiologiquement et chirurgicalement et iii) le niveau de CA125 utilisé comme marqueur de la cinétique de décroissance, avec l'index KELIM comme pronostic secondaire prédictif d'une chirurgie intervallaire complète pour les patientes non résécables d'emblée. Enfin, l'état nutritionnel, le statut immunitaire et le statut mutationnel BRCA des patientes sont également des critères pronostiques majeurs.

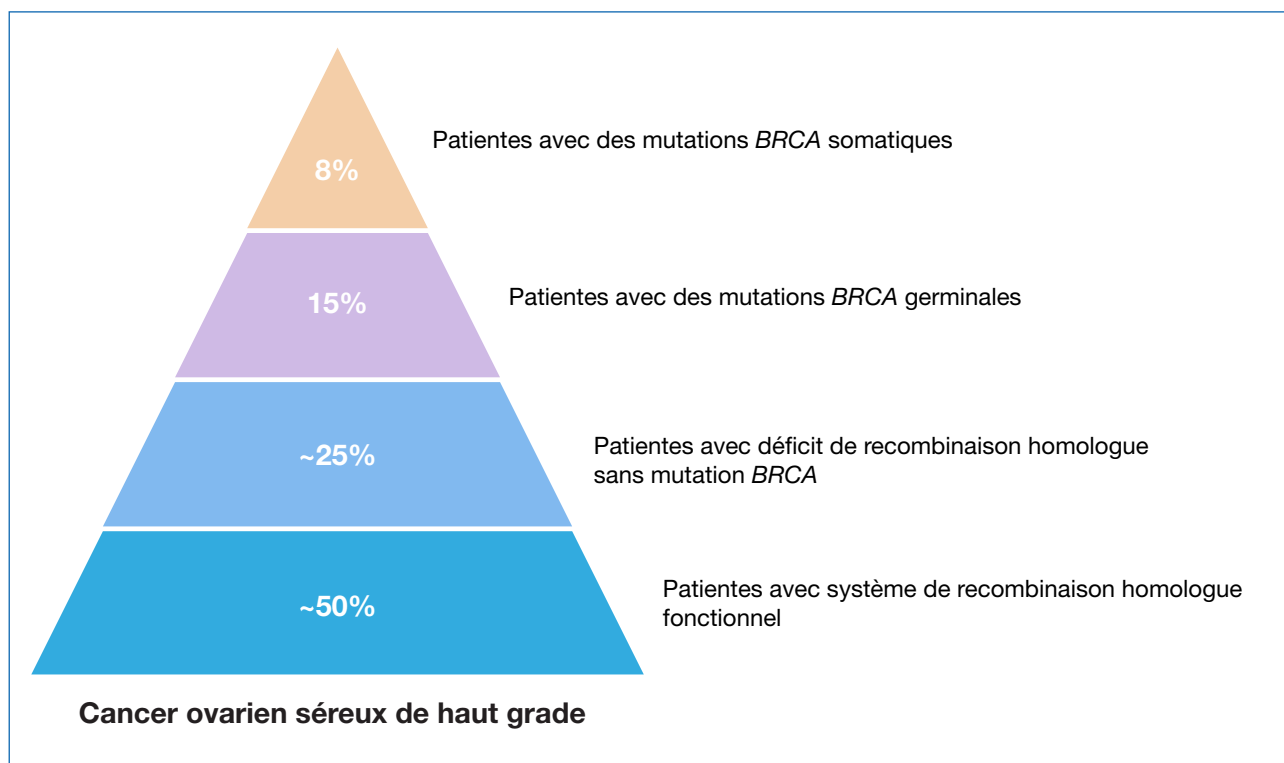
Le cancer de l'ovaire stade FIGO III ou IV est marqué par un taux important de rechutes (environ 80 % dans les 5 ans). Plus de la moitié des patientes présenteront une rechute platine-sensible et une minorité, au pronostic très défavorable, une reprise évolutive d'emblée platine-résistante. Pour autant, de très bonnes réponses sont obtenues pour les patientes sensibles à la première ligne de traitement, notamment avec les inhibiteurs de PARP (*inhibiteurs de poly-ADP ribose polymérase*, iPARP). L'enjeu thérapeutique chez cette population à fort risque de rechute est de cibler au mieux la première ligne de traitement avec les nouvelles thérapies, (iPARP, immunothérapies) et de rechercher des synergies thérapeutiques avant l'apparition de mécanismes de résistance et d'hétérogénéité.

## GÉNÉTIQUE DU CANCER DE L'OVAIRE

La découverte des gènes de prédisposition *BRCA1* et *BRCA2* ayant un impact majeur sur le dépistage et la chirurgie prophylactique du cancer de l'ovaire, débouche désormais sur une approche thérapeutique majeure avec le ciblage par les iPARP.

L'analyse du *Cancer Genome Atlas* en 2011 a confirmé l'importance du HRD dans la physiopathologie de l'adénocarcinome séreux de haut grade ovarien, le scindant en sous-types.<sup>[4]</sup> Le système de réparation par recombinaison homologue comprend une part importante de mutations *BRCA1* et *BRCA2* mais celles-ci ne couvrent pas tout le spectre du déficit de recombinaison homologue. Des méthylations de *BRCA* sont observées et d'autres mutations peu fréquentes sont impliquées dont *RAD51*. Le cancer de l'ovaire séreux de haut grade est démembré en plusieurs entités : les patientes avec des mutations BRCA constitutionnelles ou somatiques sporadiques ; les patientes avec HRD sans mutation BRCA et porteuses d'autres altérations. Une signature composite, avec le test HRD+ Myriad, a permis de stratifier les cancers de l'ovaire selon le statut phénotypique HRD ; ce test a une bonne valeur prédictive de la réponse aux iPARP mais ne retrace pas toutes les anomalies du système de recombinaison homologue. Enfin, la moitié des patientes atteintes de cancers de l'ovaire séreux de haut grade ont un système de recombinaison homologue fonctionnel (**Figure 1**).

**Figure 1.** Génétique de l'adénocarcinome séreux de haut grade ovarien



## iPARP ET CANCER DE L'OVAIRE

Le mode d'action des iPARP s'appuie sur le concept de létalité synthétique qui consiste non pas à réparer en ciblant directement l'anomalie -comme on peut le faire avec les drivers oncogéniques classiques avec des thérapies moléculaires ciblées (EGFR, BRAF, PI3K, ALK, HER2)- mais à aggraver le déficit en ciblant un autre mécanisme de réparation de l'ADN et en augmentant l'instabilité génétique des cellules déficientes, ce qui va aboutir à la mort cellulaire. Si le risque est d'engendrer une instabilité génétique collatérale, notamment des risques de syndrome myélodysplasique, de leucémies secondaires, l'incidence de ces événements hématologiques reste inférieure à 1 %. Toutefois, le principe de précaution a limité l'extension de l'usage des iPARP qui aurait pu être envisagé dans la prévention primaire chez les femmes mutées *BRCA*.

Les iPARP constituent une des révolutions thérapeutiques récentes dans le cancer de l'ovaire. L'essai pivotal SOLO-1 a démontré un gain de médiane de survie sans progression (PFS) supérieur à 3 ans pour les patientes porteuses d'une mutation *BRCA* constitutionnelle ou somatique traitées par olaparib en maintenance de première ligne.<sup>[5]</sup> La population concernée était *BRCA* mutée et ne représentait qu'un quart des cancers de l'ovaire (environ 1000 patientes/an en France) mais l'avancée thérapeutique est majeure pour des patientes qu'il est important de diagnostiquer précocement.

L'étude NOVA a testé le niraparib chez des patientes en maintenance de deuxième ligne platine-sensible après une rechute, et ce quel que soit le statut *BRCA*.<sup>[6,7]</sup> Le bénéfice a été important pour les patientes *BRCA* mutées mais également pour les patientes avec HRD sans mutation *BRCA*. Cependant, pour les patientes sans HRD, qui représentent la moitié des cancers de l'ovaire, le bénéfice est marginal (gain de 3 mois de PFS), avec une pertinence clinique discutable et inférieur à celui du bévacicumab. Une autorisation de mise sur le marché de niraparib pour toutes les patientes expose donc, pour un gain très minime, une population importante à un traitement non dénué de toxicité, notamment hématologique.

Deux essais ont confirmé le bénéfice de la maintenance par iPARP en première ligne de traitement pour des patientes *BRCA* mutée et sans mutation *BRCA* avec HRD. L'essai PAOLA a évalué la combinaison de maintenance bévacizumab/olaparib pour les patientes avec et sans HRD. Les patientes sélectionnées répondaient à une première ligne de traitement de platine et de prise en charge chirurgicale (étaient exclues les patientes de plus mauvais pronostic). L'adjonction d'olaparib au bévacizumab apportait un bénéfice significatif pour les patientes sans mutation *BRCA* avec HRD, avec un gain de médiane de PFS d'environ 1 an.<sup>[8]</sup> En revanche, l'adjonction d'olaparib n'offrait pas un bénéfice supérieur au bévacizumab pour les patientes sans HRD. L'absence de bras contrôle sans bévacizumab dans PAOLA n'a pas permis de trancher formellement sur la synergie olaparib/bévacizumab qui semblait utile aux patientes sans mutation *BRCA* avec HRD pour lesquelles le bénéfice est trois fois inférieur à celui obtenu pour les *BRCA* mutées. Ces résultats incitent à une analyse exploratoire complémentaire afin de mieux cibler les patientes bénéficiant du traitement iPARP et définir des synergies d'optimisation de traitements.

Par ailleurs, ont été beaucoup discuté les critères d'inclusion et du design de l'essai PRIMA qui s'adressait à des patientes à haut risque de rechute et pourtant excluait le traitement standard bévacizumab. Le résultat de cet essai était bon pour les patientes avec HRD (médiane de PFS de 21,9 mois versus 10,4 mois dans le groupe placebo) mais pour les patientes sans HRD, le gain de PFS de moins de 3 mois (8,1 mois versus 5,4 mois dans le groupe placebo) restait inférieur à celui obtenu avec le bévacizumab (4 mois).<sup>[9]</sup>

## RÉGULATION ÉPIGÉNÉTIQUE

Les mécanismes de régulation complexes de l'expression des gènes en épigénétique offrent un champ d'exploration thérapeutique très prometteur. Un des mécanismes consiste en la méthylation de l'ADN par les DNAMethylTransférase (DNMT), avec un effet qui peut être soit répresseur de l'expression si la méthylation s'effectue sur les îlots de séquence dinucléotidiques Cytosine-phosphate-Guanine, soit inducteur en cas de méthylation intragénique. Dans la plupart des cancers, on observe une hypométhylation globale et des hyperméthylations ciblées de l'ADN tumoral. D'autres mécanismes comme la méthylation des histones par les histones méthyl-transférases, l'acétylation ou la déméthylation de l'ADN, ou encore la régulation par miRNA sont des pistes en cours d'exploration. Aujourd'hui, deux inhibiteurs de méthylation de l'ADN, analogues de cytidine/inhibiteurs de DNMT, Vidaza<sup>®</sup> et Dacogen<sup>®</sup> sont utilisés en onco-hématologie, avec des bénéfices assez modestes, mais qui ont fait une preuve de concept de cette approche.

Une approche intéressante est celle des inhibiteurs de DOT1L (pour *disruptor of telomeric silencing 1-like*). DOT1L intervient dans la méthylation de la lysine 79 de l'histone 3 et a un rôle dans la maintenance du système de recombinaison homologue. Un inhibiteur de DOT1L (pinométostat) a été évalué en hématologie et a prouvé la validité du concept avec une efficacité modeste et une bonne tolérance.<sup>[10]</sup> Des données précliniques ont montré que l'inhibition de la DOT1L entraîne une sensibilité accrue aux agents chimiothérapeutiques et aux iPARP (véliparib) ;<sup>[11]</sup> cette piste semble prometteuse pour les patientes avec HRD. Ces inhibiteurs de méthylation d'histone ont un fort potentiel synergique avec les iPARP et les premiers résultats orientent vers une recherche de synergie et un ciblage de la population d'intérêt.

## IMMUNITÉ ET CANCER DE L'OVAIRE

L'impact pronostique du système immunitaire est majeur dans le cancer de l'ovaire et la valeur pronostique de la présence de lymphocytes infiltrant dans ces cancers (*tumor infiltrating lymphocytes*, TILs) est établie,<sup>[12]</sup> avec notamment quelques cas cliniques de patientes à des stades très avancés et en rémission complète. Dans le cancer de l'ovaire, le bénéfice des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (ICI) (anti-PD-1/anti-PD-L1, anti-CTLA-4) en monothérapie est très limité, avec un taux de réponse <10 % qui doit être mis en balance avec les événements indésirables liés au système immunitaire et de potentielles hyper-progressions de la maladie.<sup>[13, 14]</sup> Toutefois, ces faibles taux de réponse ont été obtenus dans des situations pathologiques très avancées et une intervention immunomodulatrice précoce pourrait limiter l'écueil des résistances acquises et

de l'altération immunitaire chez des patientes ayant reçu de nombreuses chimiothérapies. Des traitements en situation néoadjuvante ou adjuvante sont donc en cours d'exploration dans différents essais comme Duo-O<sup>[15]</sup> ou INeOV (*Immunotherapy with Neo-adjuvant chemotherapy for OVarian cancer*, NCT03249142).

Les iPARP pouvant majorer la charge mutationnelle et éventuellement créer de nouveaux antigènes tumoraux, la piste d'une action synergique a été explorée chez des patientes atteintes de cancers de l'ovaire en situation de rechute dans deux essais, MEDIOLA (avec une combinaison olaparib + durvalumab)<sup>[16]</sup> et TOPACIO (niraparib + pembrolizumab)<sup>[17]</sup> qui ont donné des résultats encourageants. D'autres essais en cours comme ATALANTE (NCT02891824), EORTC1508 (NCT02659384) ou FIRST (NCT03602859) testent différentes combinaisons ICI + iPARP et/ou anti-angiogénique.

## CONCLUSION

Le cancer de l'ovaire est une maladie complexe à laquelle on ne peut appliquer un raisonnement binaire ; les 30 % de cancers ovariens non séreux de haut grade (endométrioïde, séreux de bas grade, cellules claires, carcinosarcome, mucineux) ont leurs spécificités physiopathologiques, souvent mal évaluées dans ces essais cliniques, et la minorité de cancers ovariens d'emblée chimio-réfractaires (5 à 10 %) reste une impasse thérapeutique.

Le cancer de l'ovaire constitue le modèle d'analyse du HRD. L'identification des mutations délétères constitutionnelles ou sporadiques somatiques de *BRCA* comme l'exploration d'autres mutations délétères ont enrichi la compréhension du phénotype HRD ; une signature phénotypique HRD composite a une bonne valeur prédictive, mais limite l'analyse plus fine des mécanismes impliqués.

L'enthousiasme pour les iPARP dans le traitement du cancer de l'ovaire de patientes mutées *BRCA* est à pondérer dans le cas des patientes avec HRD sans mutation *BRCA* pour lesquelles une analyse plus fine des mécanismes de résistance s'impose. Il peut aussi y avoir une réticence forte à exposer à ces traitements des patientes sans HRD et sans mutation *BRCA*; il paraît également difficile d'accepter le bénéfice marginal pour les patientes sans HRD.

Une attente est très forte avec les nombreuses synergies thérapeutiques en cours d'exploration clinique comme l'association iPARP et ICI, iPARP et kinases impliquées dans les processus de réparation de l'ADN (*Ataxia telangiectasia mutated*, *Ataxia telangiectasia and Rad3-related*, *Wee1*) mais aussi la synergie iPARP et modulateurs épigénétiques.

---

## RÉFÉRENCES (Les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
- [2] Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004;28:496-504.
- [3] Banerjee S, Kaye SB. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. *Clin Cancer Genome Atlas Research Network* 2013;19:961-8.
- [4] Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609-15.
- [5] Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505.
- [6] Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, Provencher D, Mahner S, Follana P et al. Niraparib maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer after a partial response to the last platinum-based chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA trial. *J Clin Oncol* 2019;37:2968-73.
- [7] Moore KN, Mirza MR, Matulonis UA. The poly (ADP ribose) polymerase inhibitor niraparib: management of toxicities. *Gynecol Oncol* 2018;149:214-20.

- [8] [Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Perol D, Gonzalez-Martin A, Berger R et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med 2019;381:2416-28.](#)
- [9] [Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, DePont CR, Graybill W, Mirza MR et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2019;381:2391-402.](#)
- [10] [Stein EM, Garcia-Manero G, Rizzieri DA, Tibes R, Berdeja JG, Savona MR et al. The DOT1L inhibitor pinometostat reduces H3K79 methylation and has modest clinical activity in adult acute leukemia. Blood 2018;131:2661-9.](#)
- [11] [Kari V, Raul SK, Henck JM, Kitz J, Kramer F, Kosinsky RL et al. The histone methyltransferase DOT1L is required for proper DNA damage response, DNA repair, and modulates chemotherapy responsiveness. Clin Epigenetics 2019;11:4.](#)
- [12] [Maine CJ, Aziz NH, Chatterjee J, Hayford C, Brewig N, Whilding L et al. Programmed death ligand-1 overexpression correlates with malignancy and contributes to immune regulation in ovarian cancer. Cancer Immunol Immunother 2014;63:215-24.](#)
- [13] [Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2015;33:4015-22.](#)
- [14] [Inayama Y, Hamanishi J, Matsumura N, Murakami R, Abiko K, Yamaguchi K et al. Antitumor effect of nivolumab on subsequent chemotherapy for platinum-resistant ovarian cancer. Oncologist 2018;23:1382-4.](#)
- [15] [Harter P, Bidziński M, Colombo N, Floquet A, Rubio Pérez MJ, Kim JW et al. DUO-O: A randomized phase III trial of durvalumab \(durva\) in combination with chemotherapy and bevacizumab \(bev\), followed by maintenance durva, bev and olaparib \(olap\), in newly diagnosed advanced ovarian cancer patients. J Clin Oncol 2019;37:TPS5598.](#)
- [16] [Penson RT, Drew Y, de Jonge MJA, Hong SH, Park YH, Wolfer A et al. MEDIOLA: A phase I/II trial of olaparib \(PARP inhibitor\) in combination with durvalumab \(anti-PD-L1 antibody\) in pts with advanced solid tumours - new ovarian cancer cohorts. Ann Oncol 2018;29 Suppl 8:viii147.](#)
- [17] [Konstantinopoulos PA, Waggoner S, Vidal GA, Mita M, Moroney JW, Holloway R et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma. JAMA Oncol 2019;5:1141-9.](#)
-