

Les nouveaux profils moléculaires dans le Cancer de l'Ovaire peuvent-ils modifier les stratégies thérapeutiques ?

Can new molecular profiles in epithelial ovarian cancer modify therapeutics?

Vincent Lavoué^{1,2,3}, Antoine Rousselin^{1,2}, Sophie Delplanque^{1,2}, Marion Pinsard^{1,2}, Sébastien Henno^{3,4}, Fabrice Foucher¹, Jean Levêque^{1,2,3}, Thibault de la Motte Rouge^{3,5}.

1, Service de Chirurgie gynécologique. CHU de Rennes, France

2, Faculté de médecine, Université de Rennes 1

3, INSERM, Oncogenesis, Stress and Signaling. Rennes, France

4, Service d'anatomo-pathologie, CHU de Rennes, France

5, Service d'oncologie médicale, CRLCC Eugène Marquis, France.

Auteur Correspondant : Vincent Lavoué, vincent.lavoue@chu-rennes.fr. Service de chirurgie gynécologique, Hôpital sud, 16 bd de Bulgarie, 35000 Rennes, France.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Résumé :

Le cancer épithélial de l'ovaire (CEO) touche 4500 femmes par an en France, avec une survie de 30% à 5 ans. Son traitement repose sur une chirurgie lourde et de la chimiothérapie. Environ 15% des CEO sont d'origine génétique principalement par mutation des gènes BRCA 1 et 2. Quatre sous-types histologiques sont décrits (séreux, endométrioïde, à cellules claires et mucineux), correspondant à des voies de carcinogénèses et des mutations moléculaires distinctes. Les CEO séreux de haut grade présentent une mutation des gènes BRCA dans 20 à 30 % des cas. Cette mutation entraînent un déficit de la réparation par recombinaison homologue de l'ADN en cas de cassure double brins, autorisant une meilleure sensibilité aux sels de platine et l'utilisation des inhibiteurs des PARP, protéine impliquée dans la réparation des cassures simple brin de l'ADN. Les inhibiteurs de PARP ont montré leur efficacité chez les patientes mutées BRCA mais cette efficacité reste à démontrer chez les patientes, sans mutation congénitale, atteintes d'un CEO répondant au profil BRCAness. Le profil BRCAness est défini par une tumeur ayant un défaut de la réparation de l'ADN homologue (liée ou non à une mutation de BRCA). Sa définition moléculaire reste non consensuelle mais est nécessaire pour une approche théranostique des inhibiteurs de PARP. Des analyses d'expression génique ont permis de définir quatre sous-groupes de CEO séreux de haut grade : mésenchymateux, prolifératif, différencié et immuno-réactif. Ces quatre sous-types, non mutuellement exclusifs, bien que corrélés au pronostic, ne sont pas encore utilisés en routine clinique.

Abstract:

Epithelial ovarian cancer (EOC) affects 4,500 women a year in France, with a survival of 30% at 5 years. Treatment is based on extensive surgery and chemotherapy. Around 15% of EOCs are due to genetic mutation predisposition essentially with mutated BRCA 1 and 2 genes. Four histological subtypes are described (serous, endometrioid, and mucinous cells to clear), corresponding to different carcinogenesis and distinct molecular mutations. High-grade serous EOCs have a mutation of the BRCA genes in 20-30% of cases. This mutation cause a deficit of repair by homologous recombination of DNA in case of double strand break, allowing greater sensitivity to platinum salts and the use of PARP inhibitors, a protein involved in the repair of single strand breaks of DNA. PARP inhibitors have shown efficacy in patients mutated BRCA but this effectiveness remains to be demonstrated in patients without congenital mutation, but with acquired BRCAness profile EOC. The BRCAness profile is defined by a tumor having a defect in DNA repair counterpart (not limited to BRCA mutation). Molecular definition of BRCAness is still not consensual but is necessary for a theranostic approach for PARP inhibitors. Gene expression analyses have identified four subgroups of high-grade serous CEO: mesenchymal, proliferative, differentiated and immunoreactive. These four subtypes, not mutually exclusive, although correlated with prognosis, are not yet used in clinical routine.

Intoduction

Le cancer épithélial de l'ovaire (CEO) touche une femme sur 60 dans les pays industrialisés [1]. Son incidence de 4617 cas en France représente le 5^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme (données INCa/InVS 2011). Le CEO est la 4^{ème} cause de mortalité par cancer chez la femme, avec 3154 décès par an [2]. Il concerne majoritairement les femmes après la ménopause. Le pronostic du cancer de l'ovaire est mauvais avec une survie à 5 ans de 30% et la majorité des décès intervient dans les 2 premières années après diagnostic. Les trois quarts des patientes atteintes de CEO sont diagnostiqués au stade de carcinose (stade IIIc et IV de la FIGO), c'est-à-dire une diffusion de la maladie tumorale au-delà des ovaires, sur toute la surface du péritoine. Ces patientes au stade IIIc-IV de la maladie ont une survie à 5 ans inférieure à 15%, sans réel gain en terme de survie globale depuis plusieurs décennies [1]. L'effort chirurgical associé à une chimiothérapie par carboplatine et taxol et l'addition des traitements anti-angiogéniques récents comme le bevacizumab ont permis un gain de survie sans récurrence modeste (4 mois) dans le cancer de l'ovaire et sans gain sur la survie globale [3]. Donc cette pathologie nécessite une meilleure connaissance des processus impliqués dans l'échec thérapeutique et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Cette revue de la littérature propose de faire un point sur l'état des connaissances des différents profils moléculaires définis dans la littérature dans le CEO et l'implication de ces profils moléculaires dans la prise en charge actuelles et avenir des patientes atteintes d'un CEO

Histoire naturelle de CEO et syndrome de prédisposition génétique

L'histoire naturelle du cancer de l'ovaire est marqué par une bonne réponse initiale aux traitements proposés (chirurgie et chimiothérapie) pour 80% des patientes, mais 70% d'entre-elles vont présenter une récurrence dans les 2 ans, avec le plus souvent la reconstitution d'une maladie péritonéale diffuse à type de carcinose péritonéale. Quand la récurrence survient moins

de 1 an après la fin de la chimiothérapie, la maladie est considérée comme « résistante aux sels de platine » et quand elle survient à plus de 1 an, elle est considérée comme « sensible aux sels de platine ». La période exacte de survie sans récurrence définissant une maladie sensible aux sels de platine varie dans la littérature [4].

Dix à 15% des CEO s'intègre dans un syndrome génétique de prédisposition aux cancers. Dans 90% des cas, il correspond à une mutation des gènes BRCA 1 et 2. En cas de mutation du gène BRCA1 il existe un risque de 40% de développer un CEO au cours de la vie de la patiente et un risque de 15% en cas de mutation BRCA2. Le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC est responsable de 10% des CEO dans un contexte génétique. Il existe des syndromes plus rares comme le syndrome de Li-Fraumeni en lien avec la mutation du gène de la P53 [5-8].

Les sous-types histologiques de cancer de l'ovaire, correspondances moléculaires et possibles implications thérapeutiques

Les CEO peuvent être classés en quatre histologies : les adénocarcinomes séreux de haut grade (71% des cas) et bas grade (4,1%), endométrioïdes (8,3%), à cellules claires (9,5%) et mucineuses (3,2%) [9]. Cependant depuis les séries rapportant l'histologie tubaire des annexectomies prophylactiques chez les patientes mutées [10], il est proposé une classification dualiste des CEO répondant à 2 voies de cancérogénèse distincte. Les CEO de type I représente 25% des CEO mais sont responsables de 10% des décès, ils sont diagnostiqués la plupart du temps au stade précoce et regroupe quatre type histologiques répondant à des mutations préférentielles : le CEO séreux de bas grade présente des mutations de KRAS, BRAF, HER2, le CEO endométrioïde présente des mutations de PTEN et PI3KCA, le CEO mucineux présente des mutations de KRAS, et les CEO à cellules claires présente des mutations de PI3KCA également. Les CEO de type I ont une grande stabilité génomique et

dans leur cancérogénèse un continuum lésionnel du kyste bénin au borderline puis l'invasion. Les CEO de type II représentent 75% des CE mais sont responsables de 90% des décès par cancer de l'ovaire. Ils sont diagnostiqués à des stades avancés (carcinose), ont une évolution rapide et correspondent aux CEO séreux de haut grade, aux CEO endométrioïdes de haut grade, aux carcinosarcomes et aux carcinomes indifférenciés. Ils ont en commun d'avoir une mutation de la P53 dans 96% des cas et de BRCA 1 ou 2 dans 30 à 50% des cas (selon que l'on considère uniquement BRCA ou l'ensemble du profil BRCAness) [11]. Les CEO de type II présentent une grande instabilité génomique et ont comme précurseur les STIC (Serous Tubal Intra Carcinoma) qui sont des proliférations intra-épithéliales tubaires dont les aspects sont identiques à un carcinome séro-papillaire de haut grade et présentent les mêmes mutations de la P53 [10].

La connaissance des différentes mutations génomiques rattachés aux différentes mutations retrouvés en fonction de l'histologie peut permettre d'appréhender d'autres approches thérapeutiques systémiques ciblant ces mutations. Ainsi les CEO endométrioïdes de bas grade et à cellules claires pourraient bénéficier de thérapie ciblant la voie PI3K/AKT/mTor en utilisant les inhibiteurs de mTor [12]. Les CEO séreux de bas grade et les CEO mucineux pourraient bénéficier d'inhibiteurs de BRAF et KRAS comme le selumetinib et le trametinib [12]. Cependant il existe une grande difficulté pour évaluer ces thérapies ciblées dans ces sous-types histologiques et moléculaires de CEO. En effet, les CEO de type 1 sont moins fréquents que les types 2, sont le plus souvent diagnostiqués au stade précoce, limité aux ovaires et donc à un stade chirurgical, sans traitement adjuvant. Seuls 10% des CEO de type I sont diagnostiqués à un stade plus tardif (carcinose ou atteinte ganglionnaire) et relève d'un traitement systémique adjuvant. Cette rareté empêche ou rend difficile la constitution de cohorte permettant le recrutement d'effectifs suffisants pour réaliser des essais thérapeutiques montrant une efficacité thérapeutique.

Profil BRCAness, définition et impact thérapeutique

Concernant les CEO de type II, ils présentent un déficit des gènes BRCA dans 30 à 40% des cas. Le gène BRCA1 est porté par le chromosome 17 et est retrouvé muté (de façon germinale ou somatique) dans 11,5% des cas ou inactivé par méthylation du promoteur (voie épigénétique) dans 10,5% des cas. Le gène BRCA2 est porté par le chromosome 14 et est retrouvé muté dans 9,2% des cas (de façon somatique ou germinale) [13]. Les patientes porteuses d'un CEO avec BRCA muté ont un meilleur pronostic que les patientes avec des gènes BRCA non mutés (wild type) ou simplement épigénétiquement inactivés [9]. Les gènes BRCA sont impliqués dans la voie de réparation de l'ADN double brin par recombinaison homologue. En cas de dommage à l'ADN (induit par exemple par de la chimiothérapie responsable de dommage à l'ADN comme les sels de platine), les deux voies de réparation de l'ADN peuvent être utilisées : la voie de réparation homologue de cassure double brins et la voie alterne de réparation simple brin reposant sur un groupe de gènes du NHEJ (non-homologous end joining) et du SSA (single-strand annealing) qui utilisent plusieurs enzymes dont PARP (Poly(ADP-ribose) polymérase). En cas de déficit de la voie de réparation double brin induit par exemple par un déficit de l'activité BRCA 1 ou 2, il existe une utilisation préférentielle de la voie de réparation alterne simple brin ce qui entraîne une certaine instabilité génomique par défaut du cadre de lecture et l'apparition de mutations génomiques. Cette instabilité génomique explique l'apparition plus fréquente des cancers en cas de mutation BRCA 1 et 2 par l'émergence de clones cellulaires ayant acquis des mutations activatrices au niveau d'oncogène ou inhibitrice au niveau de gène suppresseur de tumeur. Ce défaut de réparation de l'ADN existe au niveau tumoral dans le CEO compte tenu de gène BRCA non fonctionnel dans 30 à 40% des cancers de l'ovaire, expliquant très probablement le meilleur pronostic des patientes mutée BRCA quand la tumeur est soumise à la pression de

sélection chimiothérapeutique des sels de platine responsables de dommage à l'ADN, dépassant probablement les capacités de réparation de la voie alterne. En effet, l'accumulation de dommages à l'ADN non réparés fait entrer toute cellule en apoptose ou mort cellulaire au-delà d'un certain seuil. Ce défaut de réparation de l'ADN double brin est mise à profit en utilisant les inhibiteurs de PARP tels que l'olaparib qui vont inhiber la voie de réparation à l'ADN simple brin, empêchant toute réparation de l'ADN en présence de sels de platine. Les cellules tumorales vont donc entrer en apoptose devant l'accumulation des dommages à l'ADN non réparés. Ce phénomène est appelé la létalité synthétique. Cette létalité synthétique mise à profit par les inhibiteurs de PARP a été validée en terme de bénéfice clinique pour les patientes porteuses d'une mutation BRCA de manière constitutionnelles (héritées) avec un gain médian significatif de 7 mois de survie sans récurrence [14]. Pour obtenir ce bénéfice, l'olaparib est utilisé en traitement d'entretien d'au moins 9 mois. Les questions actuelles sur les inhibiteurs de PARP sont i) son intérêt thérapeutique pour les patientes mutées d'un point de vue somatique pour BRCA et donc non héréditaire ou pour les patientes avec un simple défaut d'expression de BRCA par un mécanisme épigénétique de méthylation ; ii) son intérêt pour toutes les patientes de profil BRCAness, i.e. les patientes avec un CEO porteur d'une mutation sur une enzyme de réparation de l'ADN double brin (recombinaison homologue) que ce soit BRCA ou non, les autres enzymes identifiées étant BRIP2, CHEK2, RAD51c, PTEN [15, 16]; iii) la caractérisation aisée du profil BRCAness au niveau somatique afin de proposer une approche théranostique au delà des patientes mutées BRCA de manière congénitale. En fonction des séries évaluant le profil moléculaire des CEO séreux de haut grade, 30 à 60% des CEO seraient de profil BRCAness mais la définition du BRCAness n'est pas homogène d'une série à l'autre [11, 15, 17]. Un certain nombre de travaux sont réalisés pour établir des signatures moléculaires pour permettre de prédire le profil BRCAness de manière simple et reproductible en se basant sur l'instabilité génomique [18, 19]. Ces travaux

sont aussi conduits dans le cancer du sein, notamment triples négatifs [20, 21]. La difficulté de ces travaux est que les signatures ne sont pas consensuelles. Des essais thérapeutiques sur le cancer de l'ovaire proposent de contourner cette difficulté de définition sur la signature BRCAness en proposant les inhibiteurs de PARP pour les patientes avec une bonne réponse aux sels de platine et donc à priori un défaut de réparation de l'ADN double brin. C'est le cas par exemple de l'essai Paola en cours d'inclusion en ce moment.

Quatre sous-types de CEO séro-papillaires, potentialité théranostique ?

Les grandes analyses moléculaires du « cancer genome atlas network » portant sur plusieurs centaines de cancers séreux de haut grade ont permis de définir 4 sous-types de profil d'expression différent. Ces analyses ont ainsi défini le sous type mésenchymateux qui expriment des gènes de la composante stromale (fibroblaste, péricyte vasculaire...), le sous type prolifératif qui sur-exprime des facteurs de transcription et de prolifération, le sous type différencié qui exprime des marqueurs de la différenciation, et le sous type immunoréactif qui sur-exprime les gènes des chémokins des lymphocytes T, des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité I et II et le gène PD-L1 (programmed cell death ligand 1) [11]. Cette signature en fonction du profil d'expression génique a d'abord été réalisée sur 1500 gènes puis simplifiée pour réaliser la signature CLOVAR (Classification Ovarian Cancer), basée sur l'expression de 100 gènes [22]. Cette signature est pronostique : par ordre du pronostic le moins favorable au plus favorable, on retrouve le sous type mésenchymateux (19% des cas) avec une survie à 5 ans de 18%, le sous type prolifératif (25% des cas) avec une survie à 5 ans de 22%, le sous type différencié (25% des cas) avec une survie à 5 ans de 40% et le sous type immunoréactif avec une survie à 5 ans de 42% [17]. Cette classification CLOVAR permet un démembrement des cancers de l'ovaire séreux papillaire de haut grade et pourrait avoir un intérêt théranostique dans le futur. En effet, une analyse rétrospective de l'essai ICON7

évaluant le bevacizumab a permis de montrer un gain sur la survie frôlant la significativité ($p=0,053$) pour le sous type mésoenchymateux et par contre aucun gain de survie significatif pour les autres sous-types (Winterhoff, B et al, Journal of clinical oncology (32), 2014, abstract). De même, le sous type de CEO immuno-réactif qui présente une sur-expression de PD-L1 pourrait bénéficier préférentiellement des nouvelles molécules anti-PD1 et anti-PD-L1. Ces anti-PD1 / PD-L1 sont des anticorps permettant une immunothérapie en levant l'immunosuppression tumorale retrouvée dans les cancers et autorisant une amélioration de la survie déjà prouvée dans certains cancers comme le mélanome ou le poumon [23]. Ils apparaissent très prometteurs dans le cancer de l'ovaire dans les essais de phase II [24] et des essais de phase III sont en cours. Il s'agit également d'un traitement d'entretien avec toutes les questions que cela suppose : coût sociétal, leur durée d'utilisation. La classification CLOVAR reste du domaine de la recherche et doit trouver un jour sa place en routine clinique. En effet, l'un des défauts de cette classification est que les différents sous types de CEO séro-papillaires de haut grades ne sont pas mutuellement exclusifs : un même cancer peut appartenir à 2 sous-groupes et cela représente 40% des patientes [17]. Cette particularité fait différer le CEO des cancers du sein pour qui les profils moléculaires définis comme le luminal A ou B ou triple négatif sont mutuellement exclusifs, autorisant une classification rigoureuse, utile pour stratifier les traitements systémiques.

Conclusion

Le CEO reste un cancer agressif, notamment le type II qui se présente au stade diagnostique sous forme de carcinose avec une survie globale à 5 ans qui n'excède pas 20%. Le démembrement des différents sous types moléculaires des CEO a permis de proposer des approches thérapeutiques extrêmement intéressantes comme les inhibiteurs de PARP pour les patientes de type BRCAness ou bientôt les immunothérapies bloquant l'immunosuppression

des cancers. Ces nouvelles molécules permettent d'espérer une amélioration de la survie des patientes atteintes de CEO (qui n'a actuellement pas évolué depuis plusieurs décennies). Il reste toutefois encore un gros de travail de recherche pour améliorer le démantèlement moléculaire de ces CEO pour autoriser d'autres approches de thérapies ciblées et permettre cette médecine personnalisée tant espérée dans le cancer de l'ovaire. Enfin, ces nouvelles molécules comme les inhibiteurs de PARP, les anticorps anti PD1/PD-L1 ou les anti-angiogéniques comme le bévacizumab sont des molécules données en traitement d'entretien. Ces traitements d'entretien vont changer nos paradigmes de traitement dans le cancer de l'ovaire. En effet, à ce jour les approches thérapeutiques dans le CEO reposent sur des traitements systémiques cytotoxiques et chirurgicaux autorisant une réduction tumorale plus ou moins complète. Les traitements d'entretien semblent proposer un contrôle d'une maladie tumorale toujours présente. Les paradigmes des traitements vont donc changer dans le CEO : la définition d'une maladie résistante ou non aux sels de platine basée sur une récurrence à moins ou plus de 6 mois et guidant l'utilisation ou non d'une nouvelle chimiothérapie à base de sels de platine doit en effet évoluer du fait d'une probable amélioration du contrôle de la maladie par ces nouvelles thérapeutiques et donc d'une récurrence plus tardive. De même la notion d'une récurrence tardive potentiellement chirurgicale si unique dans le CEO devra être remise en cause. Enfin, il est possible que ces traitements d'entretien qui contrôlent une maladie tumorale en place remettent en cause dans quelques décennies le dogme chirurgical du résidu tumoral nul dans le cancer de l'ovaire.

Références :

- [1] Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet*. 2014.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61:69-90.
- [3] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365:2484-96.
- [4] Naumann RW, Coleman RL. Management strategies for recurrent platinum-resistant ovarian cancer. *Drugs*. 2011;71:1397-412.
- [5] Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1694-706.
- [6] Chen S, Iversen ES, Friebel T, Finkelstein D, Weber BL, Eisen A, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol*. 2006;24:863-71.
- [7] Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet*. 2009;374:1371-82.
- [8] Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, Bewtra C, Lynch JF, Butts M, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol*. 2009;3:97-137.
- [9] Bashashati A, Ha G, Tone A, Ding J, Prentice LM, Roth A, et al. Distinct evolutionary trajectories of primary high-grade serous ovarian cancers revealed through spatial mutational profiling. *J Pathol*. 2013;231:21-34.
- [10] Kurman RJ, Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol*. 2011;42:918-31.

- [11] Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474:609-15.
- [12] Banerjee S, Kaye SB. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. *Clin Cancer Res*. 2013;19:961-8.
- [13] Yang D, Khan S, Sun Y, Hess K, Shmulevich I, Sood AK, et al. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA*. 2011;306:1557-65.
- [14] 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;15:852-61.
- [15] Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, Garsed DW, George J, Fereday S, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature*. 2015;521:489-94.
- [16] Mendes-Pereira AM, Martin SA, Brough R, McCarthy A, Taylor JR, Kim JS, et al. Synthetic lethal targeting of PTEN mutant cells with PARP inhibitors. *EMBO Mol Med*. 2009;1:315-22.
- [17] Konecny GE, Wang C, Hamidi H, Winterhoff B, Kalli KR, Dering J, et al. Prognostic and therapeutic relevance of molecular subtypes in high-grade serous ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106.
- [18] Wang ZC, Birkbak NJ, Culhane AC, Drapkin R, Fatima A, Tian R, et al. Profiles of genomic instability in high-grade serous ovarian cancer predict treatment outcome. *Clin Cancer Res*. 2012;18:5806-15.
- [19] Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response

and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2014;20:764-75.

[20] Manie E, Popova T, Battistella A, Tarabeux J, Caux-Moncoutier V, Golmard L, et al. Genomic hallmarks of homologous recombination deficiency in invasive breast carcinomas. *Int J Cancer.* 2016;138:891-900.

[21] Popova T, Manie E, Rieunier G, Caux-Moncoutier V, Tirapo C, Dubois T, et al. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation. *Cancer Res.* 2012;72:5454-62.

[22] Verhaak RG, Tamayo P, Yang JY, Hubbard D, Zhang H, Creighton CJ, et al. Prognostically relevant gene signatures of high-grade serous ovarian carcinoma. *J Clin Invest.* 2013;123:517-25.

[23] Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2016;16:275-87.

[24] 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.

Tableau 1. Classification dualiste des cancers épithéliaux de l'ovaire.

	Tumeurs de type I	Tumeurs de type II
Fréquence	25 % des CEO	75 % des CEO
Décès	10 %	90 %
Diagnostic	Stade précoce	Stade avancé (carcinose)
Évolution	Lente	Rapide
Types histologiques	Séreux de bas grade Endométrioïde de bas grade Cellules claires Mucineux	Séreux de haut grade Endométrioïde de haut grade Carcinomes indifférenciés Carcinosarcomes
Mutations	KRAS, BRAF, HER2 (séreux) CTTNB1, PTEN, PI3KCA (endométroïde) KRAS (mucineux) PI3KCA (cellules claires) ARID1A, PPP2R1A	P53 (96 % des séreux de haut grade) BRCA (21 % des cas)
Génomique	Stabilité génomique	Instabilité génomique
Précurseurs	Continuum lésionnel : kyste bénin → borderline → malin	Précurseurs : de novo, STIC

STIC : *serous tubal intraepithelial carcinoma*.

Tableau 2. Les sous-types histologique des cancers épithéliaux de l'ovaire et leur correspondance en termes de mutation génétique préférentiellement identifiée.

Type histologique	Séreux de haut grade	Séreux de bas grade	Mucineux	Endométrioïde	À cellule claire
% de diagnostic dans les CEO	71%	4%	3%	8%	9%
Gènes préférentiellement mutés	<i>P53</i> <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i>	<i>KRAS</i> <i>BRAF</i> <i>HER2</i>	<i>KRAS</i>	<i>PTEN</i> <i>PI3KCA</i>	<i>PI3KCA</i>
Voie de signalisation intracellulaire ciblée	P53 contrôle la mitose et apoptose	Voie MEK/BRAF/KRAS		PI3K/AKT/mTor	
Fonction de la voie de signalisation impliquée	BRCA impliqué dans réparation de l'ADN double brin	Prolifération cellulaire		Régule prolifération cellulaire, motilité cellulaire, survie cellulaire	
Molécule disponible ciblant la voie de signalisation identifiée	Inhibiteur de PARP (olaparib) si profil BRCAness	Selumetinib et le trametinib		Inhibiteur de mTor (ex. : temsirolimus, évérolimus...)	

CEO : cancer épithélial de l'ovaire.

Tableau 3. Quatre sous-types de cancers séreux de haut grade de l'ovaire en fonction de leur profil d'expression.

4 sous-types de cancers séreux de haut grade	Expression élevée	Expression faible	Survie à 5 ans (%)
Mésenchymateux	Gènes de la composante stromale (fibroblaste, péricyte vasculaire...)		18
Prolifératif	Facteurs de Transcription et de Prolifération	Marqueurs de différenciation (MUC16 et MUC1)	22
Différencié	Marqueurs de différenciation (MUC16 et MUC1)	–	42
Immunoréactif	Chemokines des lymphocytes T CMH classe I et II <i>Programmed cell death ligand 1</i> (PD-L1)		45

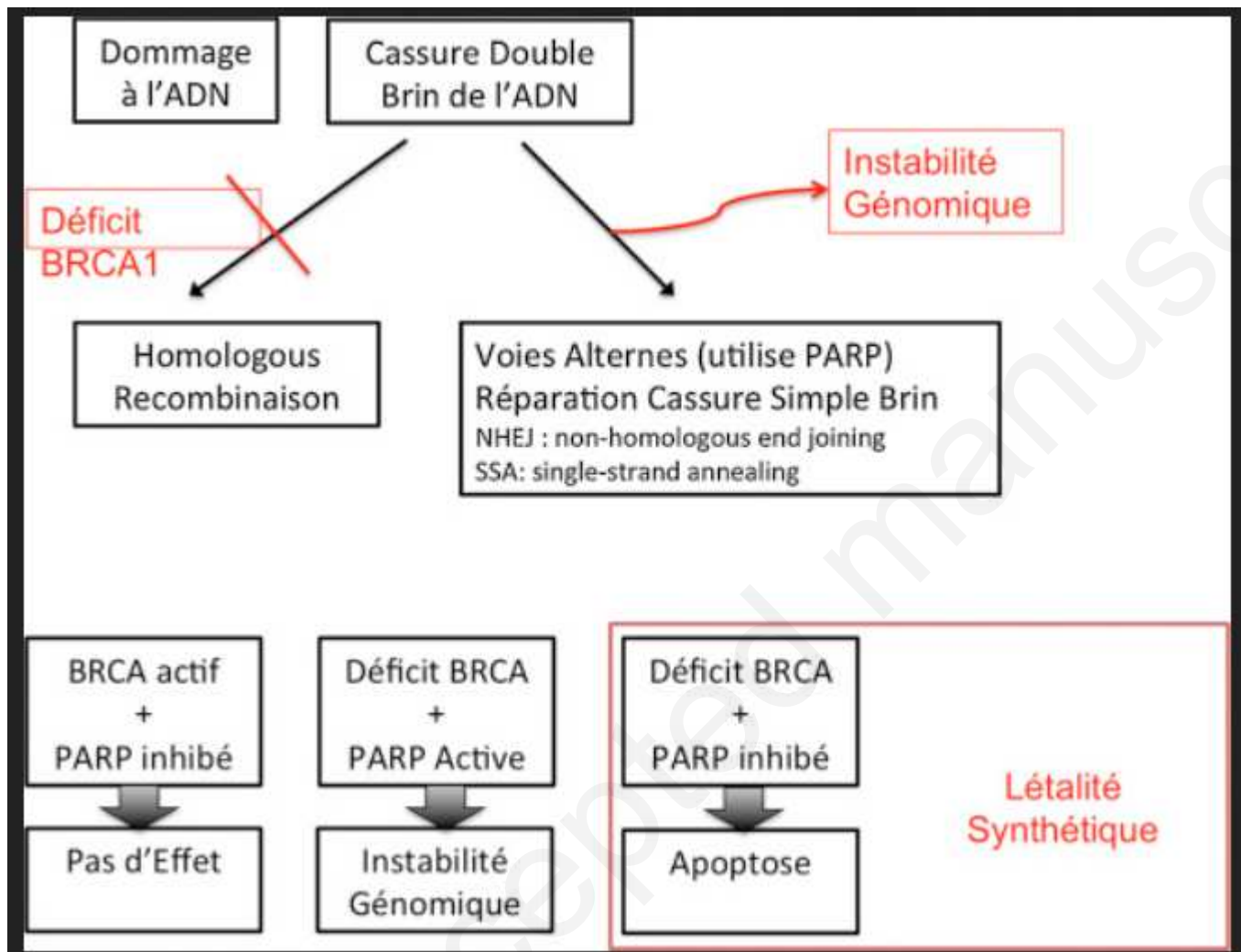


Fig. 1. Schématisation de la létalité synthétique