



HAL
open science

Les avancées actuelles de l'immunothérapie dans le cancer de l'ovaire

Olivia Le Saux, Bertrand Dubois, Marc-Henri Stern, Magali Terme, Eric Tartour, Jean-Marc Classe, N. Chopin, Olivier Trédan, Christophe Caux, Isabelle Ray-Coquard

► **To cite this version:**

Olivia Le Saux, Bertrand Dubois, Marc-Henri Stern, Magali Terme, Eric Tartour, et al.. Les avancées actuelles de l'immunothérapie dans le cancer de l'ovaire. *Bulletin du Cancer*, 2020, 107, pp.465 - 473. 10.1016/j.bulcan.2019.11.015 . hal-03490307

HAL Id: hal-03490307

<https://hal.science/hal-03490307>

Submitted on 20 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Les avancées actuelles de l'immunothérapie dans le cancer de l'ovaire

Current advances in immunotherapy in ovarian cancer

**Olivia Le Saux^{1,2*}, Bertrand Dubois², Marc-Henri Stern^{3,4}, Magali Terme^{5,6},
Eric Tartour^{5,6,7}, Jean-Marc Classe⁸, Nicolas Chopin⁹, Olivier Trédan⁹,
Christophe Caux², Isabelle Ray-Coquard⁹**

¹ Service d'oncologie médicale, Hospices Civils de Lyon, 165 chemin du grand Revoyet, 69495 Pierre-Bénite, olivia.le-saux@chu-lyon.fr

² Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, INSERM 1052, CNRS 5286, Centre Léon Bérard, Université Claude Bernard Lyon I, 69008 Lyon, France.

³ Institut Curie, Université de recherche PSL, Inserm U830, DNA repair and uveal melanoma (D.R.U.M.), Equipe labellisée par la Ligue nationale contre le cancer, Paris, 75248, France

⁴ Département de biologie des tumeurs, Institut Curie, Paris, France

⁵ INSERM U970, PARCC (Paris-Cardiovascular Research Center), Paris, France

⁶ Faculté de Médecine, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

⁷ Service d'immunologie biologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France

⁸ Département de Chirurgie Carcinologique, Institut de Cancérologie de l'ouest, Saint-Herblain, Loire Atlantique, France. jean-marc.classe@ico.unicancer.fr.

⁹ Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69008 Lyon

*** Pour correspondance :** Olivia Le Saux

Service d'oncologie médicale, Hospices Civils de Lyon, 165 chemin du grand Revoyet, 69495 Pierre-Bénite, olivia.le-saux@chu-lyon.fr

Résumé

Les cancers ovariens expriment des antigènes tissu-spécifique fortement immunogènes. L'infiltration immunitaire qui en résulte est un facteur pronostique majeur. Il existe donc un rationnel biologique fort pour le développement de l'immunothérapie dans le cancer ovarien. Cependant, sur les données d'essais de phase I et II, l'efficacité d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire anti-PD-1 et anti-PD-L1 reste limitée en monothérapie chez des patientes lourdement pré-traitées. À l'heure actuelle, l'identification de biomarqueurs prédictifs de réponse et résistance constitue un des grands axes de recherche. Une autre approche afin de rendre les tumeurs de l'ovaire immunogènes est d'évaluer l'association des anti-PD-1, anti-PD-L1 à d'autres thérapeutiques. Plusieurs études de combinaison ont été rapportées. Les résultats en association avec la chimiothérapie (anthracyclines ou association carboplatine paclitaxel) sont décevants (études JAVELIN). L'association aux inhibiteurs de PARP, anti-angiogénique et inhibiteur de CTLA-4 semble prometteuse. D'autres thérapeutiques immunitaires comme les thérapies cellulaires (transfert adoptif de lymphocytes intra-tumoraux, CAR T cells ou vaccins à partir de cellules dendritiques) pourraient constituer l'avenir de l'immunothérapie dans le cancer de l'ovaire.

Mots-clés : Tumeurs de l'ovaire, thérapeutique, immunothérapie.

Abstract

Ovarian cancers express highly immunogenic tissue-specific antigens. The resulting immune infiltration is a major prognostic factor. There is therefore a strong biological rationale for the development of immunotherapy in ovarian cancer. However, based on Phase I and II clinical trials data, the efficacy of anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint inhibitors (ICPIs) remains limited in monotherapy in heavily pre-treated patients. Currently, the identification of predictive biomarkers of response and resistance is one of the major areas of research. Identifying effective combination of anti-PD-1 or anti-PD-L1 with other anticancer agents is another clinical need. Several combinations were evaluated. The association of ICPIs with chemotherapy (anthracyclines or carboplatin + paclitaxel) is disappointing (JAVELIN studies). The association with PARP inhibitors, anti-angiogenic agents and CTLA-4 inhibitors seems promising. Other immune therapies such as cell therapies (adoptive transfer of intra-tumor lymphocytes, CAR T cells or vaccines from dendritic cells) could be the future of immunotherapy in ovarian cancer but only early phase studies clinical data is available at this time.

Keywords: Ovarian tumors, therapeutics, immunotherapy.

Depuis les années 1985, la prise en charge des cancers de l'ovaire a profondément évolué. Les sels de platines puis les taxanes ont imposé leur place en première ligne, associés à une chirurgie complète des lésions de carcinose péritonéale [1-8]. Puis les thérapies ciblées sont

entrées dans la danse avec le bévacizumab et les inhibiteurs de PARP [9-15]. L'arrivée de l'immunothérapie a profondément modifié la prise en charge des cancers permettant des réponses tumorales jusqu'alors inespérées dans plusieurs types tumoraux comme le mélanome, le cancer du poumon, du rein, de la vessie et les cancers des voies aéro-digestives supérieures. Cependant ces réponses durables ne concernent que 25 % des patients environ [16]. Cette revue a pour objectifs d'identifier la place actuelle de l'immunothérapie dans le cancer de l'ovaire et de dégager les grandes voies d'évolution de celle-ci.

Quel rationnel pour l'immunothérapie dans le cancer de l'ovaire ?

Environ 40 % des cancers épithéliaux de l'ovaire expriment des antigènes de la famille *cancer testis* comme NY-ESO-1 ou LAGE-1 qui sont associés à une réponse immunitaire humorale [17]. Cette expression représente une cible intéressante pour l'immunothérapie du fait d'une expression tissu-spécifique et de son immunogénicité. L'immunogénicité de la tumeur entraîne une infiltration par des lymphocytes (TILs) qui produisent de l'IFN γ et induisent l'expression de PD-L1 sur les cellules épithéliales tumorales. Une méta-analyse de dix études évaluant l'impact des lymphocytes infiltrant les tumeurs (TILs) sur la survie de 1 815 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire a montré, qu'en médiane, 62 % des tumeurs de l'ovaire étaient infiltrées par des TILs intra-épithéliaux CD8+ (19,4%-81,4%) [18]. La présence de TILs PD-1+ varie considérablement entre les types de cancer, de 0 % dans les chondrosarcomes myxoïdes extra-squelettiques jusqu'à 93 % dans le cancer de l'ovaire [19]. D'autre part, l'expression simultanée de cellules tumorales PD-L1+ et de TILs PD-1 + est fréquente (36 %) [19]. Cette infiltration est le signe d'une réponse immunitaire active contre les cellules tumorales ovariennes, comme en attestent les données de survie accrue en présence de TILs (HR : 2.14, 95 % IC[1,71-2,92]) [18, 20] notamment lorsqu'ils sont intra-épithéliaux [21].

Les cancers de l'ovaire présentent fréquemment une déficience dans le système de recombinaison homologue (HRD) avec ou sans mutation de *BRCA1* ou *BRCA2*. Ces tumeurs présentent des taux de néo-antigènes, qui sont issus de mutations géniques créant des néo-épitopes par altération de la séquence protéique, significativement supérieurs aux tumeurs non déficientes ainsi qu'une expression de PD-1 et PD-L1 sur les cellules immunitaires et tumorales plus importante en immunohistochimie par rapport aux tumeurs non mutées [22, 23]. La voie PD-1/PD-L1 pourrait donc être une bonne cible pour restaurer l'immunité anti-tumorale.

État des lieux de l'immunothérapie dans le cancer de l'ovaire

Les données préliminaires de l'immunothérapie en monothérapie dans le cancer de l'ovaire restent à l'heure actuelle assez décevantes [24-27] (Tableau 1). En effet, les taux de réponse objective, qui sont autour de 10 à 20 %, restent assez faibles. Cependant, ces traitements ont surtout été évalués chez des patientes lourdement pré-traitées avec une charge tumorale importante sans critères particuliers de sélection. Néanmoins, des réponses prolongées ont tout de même été rapportées, jusqu'à 16,6 mois pour une patiente traitée par atézolizumab [27].

Les cancers de l'ovaire présentent une charge mutationnelle inférieure [28] et restent moins infiltrés que les mélanomes ou les cancers de la vessie par exemple, qui présentent à la fois des cellules tumorales PD-L1+ et des TIL PD-1 + dans plus de 50 % des cas [19]. Des mécanismes de résistance potentiels aux anti-PD-1/PD-L1 comme la co-expression de PD-1 avec des molécules de co-stimulation inhibitrices (Tim-3, Lag-3) par les TIL de l'ovaire ont été décrits [29, 30]. Cette co-expression entraîne une perte de la fonctionnalité des lymphocytes T [31] et est associée à un mauvais pronostic et parfois à une résistance au traitement par anti-PD-1 dans d'autres types de tumeurs [32, 33].

Des biomarqueurs prédictifs de la réponse thérapeutique sous inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (IPCI) sont-ils disponibles à l'heure actuelle dans le cancer de l'ovaire ?

Des paramètres liés à la tumeur (antigènes tumoraux, néo-antigènes, expression de PD-L1, déficience en recombinaison homologe, statut BRCA...) et au micro-environnement tumoral (TILs, signature T, expression de PD-1...) pourraient être des biomarqueurs prédictifs de l'efficacité des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire [34]. Nous allons discuter de l'impact de ceux-ci dans la situation spécifique du cancer de l'ovaire en commençant par les paramètres tumoraux puis ceux liés au micro-environnement tumoral.

Paramètres liés à la tumeur

Dans l'analyse intermédiaire de l'étude KEYNOTE-100 évaluant le pembrolizumab chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire en rechute [25], le taux de réponse objective augmentait avec l'expression de PD-L1 : 10.2 % pour les patientes présentant un score combiné positif (CPS) ≥ 1 et 17.1 % en cas de CPS ≥ 10 (le CPS étant le pourcentage de cellules tumorales et de cellules immunitaires exprimant le PD-L1 par rapport au nombre total de cellules tumorales). Cependant, il y avait des réponses dans le groupe de patientes avec un CPS < 1 : 5,0%. L'étude JAVELIN a rapporté des résultats concordants avec des taux de réponse objective non significativement différents entre les patientes ayant une expression de PD-L1 positive dans plus de 1 % des cellules tumorales et les patientes ayant une expression de PD-L1 négative, même s'ils étaient supérieurs dans le groupe PD-L1+ (11,8% vs 7,9 %) [35]. Une des explications reste l'évaluation hétérogène de l'expression de PD-L1 selon le clone d'anticorps utilisé pour l'évaluation, le seuil de positivité mais également le score utilisé (score évaluant l'expression des cellules tumorales seules ou score combinant l'évaluation avec les cellules immunitaires infiltrantes) [36]. Une autre explication serait la discordance de

l'expression de PD-L1 entre la tumeur primitive ovarienne et les métastases appariées présentes dans près de 30 % des cas [37].

Un autre potentiel biomarqueur tumoral prédictif est la charge mutationnelle. Les mutations de gènes de réparation de l'ADN (mutations délétères de gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN présentées par les tumeurs présentant un phénotype microsatellitaire instable – MSI ou mutations de gènes impliqués dans la recombinaison homologue comme BRCA) entraînent une instabilité génomique et une fréquence de mutation accrue. Ces mutations accrues sont associées à une augmentation des néo-antigènes qui induisent une réponse immunitaire contre les néo-épitopes induisant à leur tour le recrutement de lymphocytes T spécifiques au site tumoral. L'adénocarcinome endométrioïde de l'ovaire est le sous-type histologique avec la plus forte prévalence de tumeurs avec instabilité des microsatellites (MSI-H) et une forte charge mutationnelle [38]. Selon les cohortes, la proportion d'adénocarcinomes endométrioïdes de l'ovaire MSI-H varie de 9,3 % à 19,2 % [39]. D'autres tumeurs avec phénotype microsatellitaire stable présentent tout de même une forte charge mutationnelle par le biais d'altérations génomiques de *BRCA1*, *POLE*, *ARID1A*, *TP53*, *MLL2*, *KRAS*. Ces tumeurs pourraient être de bons candidats aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire comme cela a été attesté suite à l'approbation par la FDA du pembrolizumab pour les tumeurs MSI-H. Les cancers de l'ovaire présentent fréquemment des mutations de *BRCA1* ou *2* que ce soit au niveau germlinal ou somatique. Les cancers sévères de haut grade de l'ovaire (HGSOC) mutés *BRCA1* ou *BRCA2* présentent une charge mutationnelle plus élevée [40] et une signature mutationnelle unique avec un nombre élevé d'insertions/délétions pouvant atteindre 50 paires de bases [41]. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que ces tumeurs pourraient héberger plus de néo-antigènes spécifiques de la tumeur, et, par conséquent, présenter une infiltration accrue par des TILs et une expression de PD-1 et/ou PD-L1. L'équipe de Strickland a montré que les tumeurs *BRCA1* ou *BRCA2*

mutées présentaient plus de néo-antigènes par rapport aux tumeurs ne présentant pas de déficience de la voie de recombinaison homologue. Cette charge en néo-antigènes était associée à une expression plus élevée de gènes immunitaires en lien avec la cytotoxicité tumorale (voie du récepteur des lymphocytes T, de l'IFN-gamma et du récepteur du TNF). En immunohistochimie, les tumeurs mutées *BRCA1* ou *BRCA2* présentaient une augmentation significative des TILs CD3 + et CD8 +, ainsi qu'une expression élevée de PD-1 et de PD-L1 dans les cellules immunitaires associées à la tumeur [22]. Cette donnée pourrait avoir des implications thérapeutiques. Cependant, une analyse rétrospective de 103 patientes traitées au MSKCC pour un cancer de l'ovaire par IPCIs n'a pas montré d'impact du statut BRCA sur la survie [42]. Le fait que les tumeurs *BRCA* mutées ne présentent pas des taux de réponse supérieurs à l'immunothérapie pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité intra-tumorale induite par l'instabilité génomique résultant des mutations de BRCA. Les mutations sous clonales et l'hétérogénéité néo-antigénique qui en résulte influenceraient la sensibilité aux IPCIs comme rapporté par l'équipe de McGranahan dans les cancers du poumon non à petites cellules [43]. D'une façon plus générale, les tumeurs déficientes pour la voie de recombinaison homologue (HRD) présentent une plus forte infiltration en TILs par rapport aux tumeurs non déficientes avec un impact pronostique positif sur la survie [44]. Cependant, comme BRCA, HRD n'était pas associé à la réponse au pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-100 (1-sided $p = 0,65$) [45].

Paramètre lié au micro-environnement tumoral

L'étude KEYNOTE-100 s'est également attachée à évaluer un profil d'expression de 18 gènes reflétant une activation des lymphocytes T au sein du micro-environnement tumoral (T cell-inflamed GEP) en plus des biomarqueurs tumoraux que sont l'expression de PD-L1 et la charge mutationnelle (BRCA, HRD) que nous avons détaillées plus haut. Ce profil génique était associé à une réponse au pembrolizumab (1-sided $p = 0,03$; $n = 83$) [45].

Paramètres mixtes

Une évaluation de plus de 300 échantillons tumoraux dans 22 sous-types tumoraux différents issus des essais cliniques KEYNOTE a montré que la charge mutationnelle tumorale et le profil d'expression génique T présentaient une utilité prédictive commune pour identifier les répondeurs et les non-répondeurs au pembrolizumab [46]. Ces deux éléments étaient des facteurs prédictifs indépendants de la réponse au pembrolizumab et ont démontré une faible corrélation.

Outre la sélection des patientes par le biais de biomarqueurs, une autre sélection envisageable est clinique et envisage de ne proposer un traitement de type immunothérapie qu'à des patientes non pré-traitées. Les données pré cliniques démontrent que le système immunitaire est corrompu par la progression de la maladie et par les régimes de chimiothérapie antérieurs [47]. Dans la situation précise du cancer de l'ovaire, se pose alors la question d'une administration après une chirurgie de cytoréduction complète en adjuvant ou en néo-adjuvant dans le cadre d'une chirurgie intervallaire. Deux essais précoces ont comparé dans deux sous-types tumoraux différents l'administration néo versus adjuvante des IPCIs [48, 49]. Dans le glioblastome, la probabilité de décès est diminuée dans le bras néoadjuvant comparativement au bras adjuvant avec un hazard ratio pour la survie globale de 0,39 (IC95 % 0,17–0,94; P = 0,04, log-rank test) [48]. Les données dans le mélanome sont concordantes suggérant qu'afin d'optimiser la réponse immunitaire sous IPCIs, la présence d'antigènes tumoraux et donc de lésions tumorales est nécessaire afin de permettre une expansion clonale des lymphocytes T [48,49]. Une administration en néo-adjuvant de l'immunothérapie serait alors particulièrement prometteuse.

[Combiner différentes stratégies thérapeutiques ou utiliser différents modes d'action en immunothérapie anticancéreuse \(vaccination, thérapies cellulaires\) peuvent-ils permettre de rendre le cancer de l'ovaire sensible à l'immunothérapie ?](#)

À l'heure actuelle, plusieurs stratégies de combinaisons thérapeutiques ont été évaluées, certaines avec des résultats déjà disponibles, d'autres toujours en cours. Nous allons nous concentrer sur les études ayant présenté leurs résultats.

La première stratégie, avec pour exemple l'association des IPCIs avec la chimiothérapie, vise à augmenter l'immunogénicité en augmentant la libération d'antigènes tumoraux. La chimiothérapie aurait également pour conséquence d'augmenter l'infiltration par les TILs ainsi que l'expression de PD-L1 [50]. Malheureusement, même si l'étude de phase III JAVELIN 200 testant la combinaison avelumab + doxorubicine liposomale pégylée chez des patientes ayant un cancer épithélial de l'ovaire en rechute platine résistante ou réfractaire a montré un certain niveau d'activité de l'association, celle-ci n'a pas atteint son objectif principal en termes d'amélioration significative de la survie globale dans une population non sélectionnée [51]. Les analyses exploratoires suggèrent une amélioration de la PFS et de la survie globale chez les patientes ayant des tumeurs PD-L1+. Par ailleurs, l'étude de phase III randomisée JAVELIN 100 dans le cancer de l'ovaire évaluant la combinaison avélumab + chimiothérapie par carboplatine paclitaxel (trois bras : chimiothérapie seule, chimiothérapie suivie d'avélumab en maintenance et chimiothérapie et avélumab en concomitant suivi d'avélumab seul) a été prématurément interrompu pour futilité suite à une analyse intermédiaire. L'étude Néopembrov (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03275506), actuellement en cours d'analyse, est une étude de phase II multicentrique randomisée, ouverte, évaluant l'ajout du Pembrolizumab à une chimiothérapie standard, vs chimiothérapie seule, en traitement néoadjuvant chez des patientes présentant un adénocarcinome de l'ovaire non éligible à une chirurgie d'emblée. Ce protocole original en néoadjuvant, permettant l'accès au tissu tumoral et aux échantillons de sang avant tout traitement et après anti-PD1, offre l'occasion unique d'identifier i) des biomarqueurs prédisant les réponses cliniques et ii) les voies et cibles contribuant à la résistance aux anti-PD1.

La deuxième stratégie, avec pour exemple l'association avec les thérapies anti-angiogéniques, vise à augmenter le recrutement des cellules T au niveau du site tumoral. Le bévacizumab en association au nivolumab a été évalué chez 38 patientes (20 platine-sensibles, 18 platine-résistantes) [52]. Le taux de réponse objective global était de 28 %, 40 % chez les platine sensibles et 16,7 % pour les platines résistantes, suggérant des résultats prometteurs chez les patientes platine sensibles. Atalante et Imagyn050 sont deux études de phase III pour lesquelles le recrutement est terminé qui pourront nous renseigner sur l'apport de la combinaison chimiothérapie + anti-angiogénique + IPCI (Tableau 2).

La troisième stratégie, avec pour exemple l'association avec les inhibiteurs de PARP, vise à activer les lymphocytes T. Les dommages causés à l'ADN par les inhibiteurs de PARP entraînent une accumulation d'ADN cytosolique qui active la voie STING et stimule la production d'interféron de type I. Une première étude de phase II a évalué chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire en rechute platine sensible mutées *BRCA* en germinal, ayant reçu en médiane deux lignes de traitements antérieurs (1-6), l'association durvalumab + olaparib [53]. Le taux de réponse objective était important de 63 % mais dans une population *BRCA* mutée pour laquelle les inhibiteurs de PARP sont déjà très efficaces même en monothérapie [53-55]. Dans l'étude de phase II OvCa rapportée à l'ESMO en 2018, des taux de réponse objective de 14 % et de contrôle de la maladie de 53 % étaient rapportés chez 35 patientes (*BRCAm* 17 %, *BRCAwt* 83 %) en majorité platine résistantes (86 %) ayant reçu 3,5 lignes de thérapies antérieures en médiane [56]. L'étude TOPACIO évaluant en phase I/II, l'association pembrolizumab + niraparib a rapporté des taux de réponse objective de 25 %, des taux de contrôle de la maladie de 68 % chez 62 patientes ayant reçu deux lignes de chimiothérapie antérieures (1-5) en majorité platine résistantes (64 %) voire platine réfractaires (19 %). Les taux de réponse objective et de contrôle de la maladie atteignaient respectivement 45 et 73 % dans la cohorte des 11 patientes mutées *BRCA* en somatique. La durée de réponse était de

9,3 mois [57]. Ces résultats semblent prometteurs dans cette population platine-résistante de mauvais pronostic.

L'association des trois thérapies précédemment citées : inhibiteurs de PARP, anti-angiogéniques et IPCIs a également été évaluée dans une étude de phase précoce. L'étude de phase I associant le durvalumab, un anti-PD-L1, à l'olaparib (D+O) (un inhibiteur de PARP) ou au cediranib (D+C) (un inhibiteur des récepteurs à activité tyrosine kinase pour le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) [58], a évalué 19 patientes suivies pour des cancers de l'ovaire (n=14) ou des cancers du sein triple négatifs, cancers du col et léiomyosarcome utérin (n=5) lourdement pré-traitées (quatre lignes de chimiothérapies antérieures en médiane). Un taux de contrôle de la maladie à plus de quatre mois était décrit pour 67 % des patientes dans le bras D+O et 57 % dans le bras D+C. Toutes les patientes étaient BRCA sauvage.

Une autre combinaison ayant pour objectif de favoriser l'activation des lymphocytes T effecteurs est l'association avec un ant-CTLA-4. L'association ipilimumab et nivolumab a été étudiée dans une étude de phase II (NRG GY003) chez 100 femmes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire. Les patientes ont reçu quatre doses de traitement d'induction avec soit du nivolumab seul, soit du nivolumab en association avec l'ipilimumab (N+I), suivi d'un traitement d'entretien avec un maximum de 42 doses de nivolumab. La plupart des patientes avaient un cancer séreux de haut grade (82 %) et 63 % étaient résistantes au platine; 12% avaient un cancer de l'ovaire de type cellules claires. Le critère de jugement principal, le taux de réponse à six mois, était plus élevé dans le groupe sous association N+I (31,4 % contre 12,2 %; OR 3,28, p=0,034). La survie sans progression médiane était significativement meilleure dans le groupe N+I: HR 0,528 (IC à 95 % 0,339–0,821). La survie globale médiane était de 21,8 mois dans le groupe nivolumab seul et de 28,1 mois dans le groupe N+I: HR 0,789 (IC à 95 % 0,439–1,418). Des taux de toxicité plus élevés ont été observés dans le

groupe sous N+I. L'efficacité était plus élevée chez les patientes atteintes de tumeurs à cellules claires [59]. Ces résultats semblent très prometteurs.

D'autres approches d'immunothérapie comme le transfert adoptif de TILs ont été évaluées. Après extraction, les TILs sont stimulés par l'administration d'interleukine 2 puis réinjectés aux patientes. Il y a plus de 20 ans, un groupe japonais a montré chez treize patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, qui ne présentaient aucune lésion détectable après une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine que le transfert adoptif de TILs améliorait la survie sans maladie et la survie globale à trois ans de manière significative [60]. Plus récemment, une équipe danoise a publié une étude confirmant ces résultats [61]. Sur six patientes traitées pour un cancer de l'ovaire platine-résistant, quatre ont eu une maladie stabilisée pendant trois mois et deux pendant cinq mois. L'efficacité de cette approche était incomplète avec une implication possible des voies de contrôle immunitaire inhibitrices LAG3 / MHCII et PD1 / PD-L1.

Les cellules T porteuses d'un récepteur chimérique ou CAR T cells sont une autre approche possible. À ce jour, des CAR T cells dirigées contre la mésothéline ont été évaluées et donnent des résultats encourageants avec six maladies stables sur les six patientes avec un cancer sévère de l'ovaire en rechute traitées au jour 28 [62]. Les CAR-T cells dirigés contre la mésothéline étaient détectables dans différents sites tumoraux [62].

Au-delà des cellules T, un essai de phase I évaluant l'administration intrapéritonéale de monocytes autologues stimulés ex vivo avec du peginterféron alfa-2b et de l'interféron gamma-1b dans le cancer récurrent de l'ovaire est actuellement en cours [63]. Il s'agit du premier essai évaluant l'impact thérapeutique de cellules du système immunitaire inné en administration locorégionale.

La vaccination pourrait également constituer une approche intéressante. Kandalaft et son équipe ont mené un essai clinique pilote pour tester un vaccin personnalisé généré par des

cellules dendritiques autologues chargées avec un lysat de cellules tumorales [64]. Au total, 392 doses de vaccin ont été administrées sans effets indésirables graves. La vaccination a induit des réponses cellulaires T associées à une survie significativement prolongée. Lukas Rob et ses collègues ont présenté à l'ASCO en 2018 une étude similaire et démontré que l'administration d'un vaccin à base de cellules dendritiques à l'issue de la chimiothérapie améliorait la survie sans progression [65]. Enfin, une étude de phase I d'escalade de doses a évalué la sécurité d'un vaccin ciblant NY-ESO-1 couplé à un adjuvant synthétique agoniste de TLR4 dans différentes tumeurs solides avancées [66]. Au terme du traitement, huit patients sur douze présentaient une maladie stable pendant plus de trois mois. À un an, trois patients avaient une maladie stable et neuf patients étaient en vie.

Les thérapies cellulaires et vaccins ciblant des antigènes cibles spécifiques (NY-ESO-1, mésothéline...) ont un avenir certain dans le cancer de l'ovaire. Demain, les technologies de séquençage rapide nous permettront d'identifier rapidement des cibles pour chaque individu tout en prenant en compte les difficultés liées au micro-environnement tumoral et à l'hétérogénéité tumorale.

En conclusion, il existe un rationnel biologique fort pour le développement de l'immunothérapie dans le cancer de l'ovaire. Cependant l'activité reste limitée en monothérapie chez des patientes lourdement pré-traitées. Les défis à relever pour les années à venir sont de mieux sélectionner les patientes que ce soit sur le moment de leur prise en charge (en première ligne ou en rechute) ou sur la base de biomarqueurs (mutation BRCA, phénotype HRD, statut MSI, infiltration tumorale, expression de PD-L1...) mais également de définir les combinaisons les plus efficaces (inhibiteurs de PARP, anti-angiogéniques, chimiothérapie, anti-CTLA-4...) ou les thérapies cellulaires ou vaccination les plus actives ciblant des antigènes cibles spécifiques au niveau individuel.

Liens d'intérêts :

O Trédan a reçu des honoraires de Roche, Astra-Zeneca, Novartis, Lilly, Pfizer, BMS et MSD.

O Le Saux a reçu des honoraires de Novartis, Lilly, MSD et Astrazeneca; et des subventions de Novartis, Fondation Hospira-Pfizer et Astellas en dehors du travail soumis. Les autres auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer concernant le travail soumis.

I Ray-Coquard a reçu des honoraires d'AstraZeneca, Roche, Clovis, Tesaro, Genmab, MSD, Pfizer et PharmaMar; IRC a reçu des financements de recherche de MSD; a reçu des frais de voyage d'AstraZeneca, Roche, MSD, Tesaro et AstraZeneca. Les autres auteurs n'ont pas de liens d'intérêts à déclarer.

REFERENCES

1. Lambert HE, Berry RJ. High dose cisplatin compared with high dose cyclophosphamide in the management of advanced epithelial ovarian cancer (FIGO stages III and IV): report from the North Thames Cooperative Group. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 889-893.
2. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1-6.
3. Piccart MJ, Bertelsen K, James K et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 699-708.
4. Aabo K, Adams M, Adnitt P et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Br J Cancer* 1998; 78: 1479-1487.
5. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3084-3092.
6. du Bois A, Luck HJ, Meier W et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1320-1329.
7. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194-3200.
8. du Bois A, Harter P. The role of surgery in advanced and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 10: x235-240.
9. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-2483.

10. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA 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: 2039-2045.
11. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ 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: 779-791.
12. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B 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: 1302-1308.
13. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154-2164.
14. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1274-1284.
15. Moore K, Colombo N, Scambia G et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2495-2505.
16. Pons-Tostivint E, Latouche A, Vaflard P et al. Comparative Analysis of Durable Responses on Immune Checkpoint Inhibitors Versus Other Systemic Therapies: A Pooled Analysis of Phase III Trials. *JCO Precision Oncology* 2019; 1-10.
17. Odunsi K, Jungbluth AA, Stockert E et al. NY-ESO-1 and LAGE-1 cancer-testis antigens are potential targets for immunotherapy in epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 6076-6083.
18. Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 192-198.
19. Gatalica Z, Snyder C, Maney T et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 2965-2970.
20. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 203-213.
21. Sato E, Olson SH, Ahn J et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 18538-18543.
22. Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA et al. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 13587-13598.
23. Tian W, Shan B, Zhang Y et al. Association of high tumor mutation (TMB) with DNA damage repair (DDR) alterations and better prognosis in ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36: 5512-5512.

24. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda 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: 4015-4022.
25. Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin A et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: Interim results from the phase 2 KEYNOTE-100 study. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36: 5511-5511.
26. Disis ML, Patel MR, Pant S et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with recurrent/refractory ovarian cancer from the JAVELIN Solid Tumor phase Ib trial: Safety and clinical activity. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34: 5533-5533.
27. Infante JR, Braith F, Emens LA, Balmanoukian AS, Oaknin A, Wang Y, et al. 871P. Safety, clinical activity and biomarkers of atezolizumab (atezo) in advanced ovarian cancer (OC) *Ann Oncol.* 2016;27:vi296–312.
28. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017; 9: 34.
29. Matsuzaki J, Gnjatic S, Mhawech-Fauceglia P et al. Tumor-infiltrating NY-ESO-1-specific CD8+ T cells are negatively regulated by LAG-3 and PD-1 in human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 7875-7880.
30. Fucikova J, Rakova J, Hensler M et al. TIM-3 Dictates Functional Orientation of the Immune Infiltrate in Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 4820-4831.
31. Granier C, Dariane C, Combe P et al. Tim-3 Expression on Tumor-Infiltrating PD-1(+)/CD8(+) T Cells Correlates with Poor Clinical Outcome in Renal Cell Carcinoma. *Cancer Res* 2017; 77: 1075-1082.
32. Hanna GJ, Lizotte P, Cavanaugh M et al. Frameshift events predict anti-PD-1/L1 response in head and neck cancer. *JCI Insight* 2018; 3.
33. Pignon JC, Jegede O, Shukla SA et al. irRECIST for the Evaluation of Candidate Biomarkers of Response to Nivolumab in Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Analysis of a Phase II Prospective Clinical Trial. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 2174-2184.
34. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2019; 19: 133-150.
35. Disis ML, Taylor MH, Kelly K et al. Efficacy and Safety of Avelumab for Patients With Recurrent or Refractory Ovarian Cancer: Phase 1b Results From the JAVELIN Solid Tumor Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 393-401.
36. Buttner R, Gosney JR, Skov BG et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3867-3876.
37. Lee CC, Tham IWK, Tan CL et al. Frequency of discordance in programmed death ligand 1 (PD-L1) expression between primary tumors and paired distant metastases in advanced cancers: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: e14290-e14290.
38. Feinberg J, Elvin JA, Bellone S, Santin AD. Identification of ovarian cancer patients for immunotherapy by concurrent assessment of tumor mutation burden (TMB), microsatellite instability (MSI) status, and targetable genomic alterations (GA). *Gynecologic Oncology*, Volume 149, 36.

39. Murphy MA, Wentzensen N. Frequency of mismatch repair deficiency in ovarian cancer: a systematic review This article is a US Government work and, as such, is in the public domain of the United States of America. *Int J Cancer* 2011; 129: 1914-1922.
40. Birkbak NJ, Kochupurakkal B, Izarzugaza JM et al. Tumor mutation burden forecasts outcome in ovarian cancer with BRCA1 or BRCA2 mutations. *PLoS One* 2013; 8: e80023.
41. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013; 500: 415-421.
42. Liu YL, Boland JL, Cadoo KA et al. Response to immune checkpoint inhibition and survival in BRCA-associated recurrent ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 2615-2615.
43. McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 2016; 351: 1463-1469.
44. Morse CB, Toukatly MN, Kilgore MR et al. Tumor infiltrating lymphocytes and homologous recombination deficiency are independently associated with improved survival in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019; 153: 217-222.
45. Ledermann JA, Shapira-Frommer R, Santin A, et al. Association of PD-L1 expression and gene expression profiling with clinical response to pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: Results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_8, October 2018, mdy424.043, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.043>.
46. Cristescu R, Mogg R, Ayers M et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science* 2018; 362.
47. Bindea G, Mlecnik B, Tosolini M et al. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. *Immunity* 2013; 39: 782-795.
48. Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med* 2019; 25: 477-486.
49. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 948-960.
50. Mesnage SJL, Auguste A, Genestie C et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) increases immune infiltration and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial ovarian cancer (EOC). *Ann Oncol* 2017; 28: 651-657.
51. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Dychter SS et al. Avelumab (anti-PD-L1) in platinum-resistant/refractory ovarian cancer: JAVELIN Ovarian 200 Phase III study design. *Future Oncol* 2018; 14: 2103-2113.
52. Liu JF, Herold C, Luo W, et al. A phase II trial of combination nivolumab and bevacizumab in recurrent ovarian cancer. *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_8, October 2018, mdy285.146, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy285.146>.
53. Drew Y, de Jonge M, Hong S-H, et al. An open-label, phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA): Results in germline BRCA-mutated (gBRCAm)

platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC) . Presented at: SGO Annual Meeting; March 24-27, 2018; New Orleans, LA. Late-breaking abstract.

54. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015; 33: 244-250.
55. Matulonis UA, Penson RT, Domchek SM et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation: a multistudy analysis of response rates and safety. *Ann Oncol* 2016; 27: 1013-1019.
56. Lee JM, Annunziata CM, Houston N, et al. A phase II study of durvalumab, a PD-L1 inhibitor and olaparib in recurrent ovarian cancer (OvCa). *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_8, October 2018, mdy285.145, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy285.145>.
57. Konstantinopoulos PA, Waggoner SE, Vidal GA et al. TOPACIO/Keynote-162 (NCT02657889): A phase 1/2 study of niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with advanced triple-negative breast cancer or recurrent ovarian cancer (ROC)—Results from ROC cohort. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36: 106-106.
58. Lee J-m, Zimmer ADS, Lipkowitz S et al. Phase I study of the PD-L1 inhibitor, durvalumab (MEDI4736; D) in combination with a PARP inhibitor, olaparib (O) or a VEGFR inhibitor, cediranib (C) in women's cancers (NCT02484404). *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34: 3015-3015.
59. Duska LR, Suh DH, Wilson M, Diane Yamada S. International Gynecologic Cancer Society (IGCS) 2018: Meeting report. *Gynecol Oncol* 2019; 152: 7-10.
60. Fujita K, Ikarashi H, Takakuwa K et al. Prolonged disease-free period in patients with advanced epithelial ovarian cancer after adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 501-507.
61. Pedersen M, Westergaard MCW, Milne K et al. Adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic ovarian cancer: a pilot study. *Oncoimmunology* 2018; 7: e1502905.
62. Tanyi JL, Stashwick C, Plesa G et al. Possible Compartmental Cytokine Release Syndrome in a Patient With Recurrent Ovarian Cancer After Treatment With Mesothelin-targeted CAR-T Cells. *J Immunother* 2017; 40: 104-107.
63. Green DS, Nunes AT, David-Ocampo V et al. A Phase 1 trial of autologous monocytes stimulated ex vivo with Sylatron((R)) (Peginterferon alfa-2b) and Actimmune((R)) (Interferon gamma-1b) for intra-peritoneal administration in recurrent ovarian cancer. *J Transl Med* 2018; 16: 196.
64. Tanyi JL, Bobisse S, Ophir E et al. Personalized cancer vaccine effectively mobilizes antitumor T cell immunity in ovarian cancer. *Sci Transl Med* 2018; 10.
65. Rob L, Mallmann P, Knapp P et al. Dendritic cell vaccine (DCVAC) with chemotherapy (ct) in patients (pts) with epithelial ovarian carcinoma (EOC) after primary debulking surgery (PDS): Interim analysis of a phase 2, open-label, randomized, multicenter trial. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36: 5509-5509.
66. Mahipal A, Ejadi S, Gnjjatic S et al. First-in-human phase 1 dose-escalating trial of G305 in patients with advanced solid tumors expressing NY-ESO-1. *Cancer Immunol Immunother* 2019; 68: 1211-1222.

	Nivolumab[26]	Pembrolizumab[27] KEYNOTE-100	Avelumab[28] JAVELIN	Atezolizumab[29]
Nb pts	20	378	124	12
Phase	2	2	1b	1a
Prévalence PD-L1+	80% (IHC, scores \geq +2)	Non rapporté	77% ($\geq 1\%$)	Non rapporté
Thérapies antérieures / intervalle sans progression (ISP)	≥ 4 in 55% of cases	Cohorte A: ≤ 2 et ISP ≥ 3 à 12 mois Cohorte B: 3-5 et ISP ≥ 3 mois	Médiane: 4 (1-13)	≥ 2
ORR	15% (95% CI, 0.3-44.5)	9% (95% CI, 4, 17) 14% (CPS ≥ 1) et 25% (CPS ≥ 10)	9.7% (95% CI: 5.1-16.3) 12.3% (PD-L1+) (95% CI: 5.1-23.7) vs 5.9% (PD-L1-) (95% CI: 0.1-28.7)	22%
Durée de réponse (médiane, range)	4 mois [1-12]	Non rapporté	Non rapporté	2.8 mois (->16.6 mois)
PFS	3.5 mois (95% CI, 1.7-3.9)	Non rapporté	11.3 semaines (95% CI: 6.1-12.0)	2.9 mois (95% CI: 1.3-5.5)

Tableau 1. Efficacité des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire en monothérapie dans le cancer de l'ovaire.

	<i>IPCI</i>	<i>Agent associé</i>	<i>Ligne</i>	<i>Sélection des patientes</i>	<i>N</i>	<i>Critère de jugement principal</i>	<i>Etat d'avancement</i>
+ CHIMIOTHÉRAPIE (CT) ET BEVACIZUMAB							
<i>ATALANTE</i>	Atezolizumab	Carboplatine + paclitaxel/gemcitabine/doxorubicine liposomale pégylée (DLP)+ Bévacizumab	Rechute	Platine sensible 1 ou 2 lignes antérieures maximum	600	PFS jugée par l'investigateur (iPFS)	Recrutement terminé
<i>IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39</i>	Atezolizumab	Carboplatine + paclitaxel (CP) + Bévacizumab (Bev)	Première ligne	Stades III/IV Résidu macroscopique ou chimiothérapie néo adjuvante	1300	iPFS et OS dans la population en ITT et PD-L1+	Recrutement terminé
+ INHIBITEUR DE PARP							
<i>ATHENA</i>	Nivolumab	Maintenance avec Rucaparib après réponse à une CT à base de sels de platine	Première ligne	Stades III/IV	1012	iPFS	Recrutement en cours
<i>FIRST</i>	Dostarlimab	Maintenance avec Niraparib après CP +/- Bev	Première ligne	Stades III/IV	912	iPFS	Recrutement en cours
<i>MK-7339-001/KEYLYNK-001/ENGOT-ov43</i>	Pembrolizumab	Maintenance avec Olaparib après CP +/-Bev	Première ligne	Stades III/IV BRCAwt	1086	iPFS OS	Recrutement en cours
<i>DUO-O</i>	Durvalumab	Maintenance avec Olaparib après CP + Bev	Première ligne	Stades III/IV opérées	1056	iPFS	Recrutement en cours

ANITA	Atezolizumab	Maintenance avec Niraparib après CP/C+gemcitabine/C+DLP	Rechute	BRCAwt (cohorte BRCA mutée en ouvert) Platine sensible 1 ou 2 lignes antérieures maximum	414	iPFS	Recrutement en cours
-------	--------------	---	---------	---	-----	------	----------------------

Tableau 2. Essais cliniques de phase III en cours évaluant un inhibiteur des points de contrôle immunitaires.