



Available online
<https://www.atrss.dz/ajhs>



Mise au point

Cancer de l'ovaire, quels progrès thérapeutiques ?

Ovarian cancer, what therapeutic progress?

Habib Zidane¹, **Mohamed Khettab²**

¹ Faculté de médecine de Mostaganem, CHU de Mostaganem, Service d'oncologie médicale¹

² Service d'hémo-oncologie. CHU de la Réunion¹

RESUME

La prise en charge thérapeutique des cancers de l'ovaire est basée sur la chirurgie carcinologique dans les stades précoces et les traitements systémiques dans les stades avancés. Ces traitements systémiques notamment la chimiothérapie à base de sels de platine et l'arrivée de la thérapie ciblée à base d'anti-angiogéniques se sont avérées efficaces pour améliorer la survie des patientes. Néanmoins, ces progrès des traitements systémiques restent non satisfaisants, le développement de la biologie moléculaire a permis d'identifier des mécanismes moléculaires de carcinogénèse qui font l'objet actuellement de cibles thérapeutiques et depuis quelques années le pronostic des cancers de l'ovaire avancés a beaucoup changé avec l'intégration des inhibiteurs de PARP (Poly ADP Ribose Polymérase) dans l'arsenal thérapeutique de ces tumeurs. Ces PARP inhibiteurs confirment donc leur efficacité comme traitement de maintenance chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire en première ligne ou en rechute platine-sensible en réponse à une chimiothérapie à base de platine. Actuellement, d'autres stratégies de traitement avec les PARP inhibiteurs sont proposées notamment les associations avec d'autres classes thérapeutiques dans le but d'améliorer la survie des patients. Dans cet article nous allons passer en revue sur les dernières actualités concernant les traitements systémiques du cancer de l'ovaire au vu des résultats des études présentées dans le congrès américain : American Society of Clinical Oncology (ASCO) et européen : European Society for Medical Oncology (ESMO) ; qui se sont tenus en 2021.

MOTS CLES: cancer de l'ovaire, inhibiteurs de PARP, anti angiogénique, survie

ABSTRACT:

The therapeutic management of ovarian cancer is based on carcinological surgery in the early stages and systemic treatments in the advanced stages. These systemic treatments, in particular chemotherapy based on platinum salts and the arrival of targeted therapy based on anti-angiogenics, have proven to be effective in improving patient survival. Nevertheless, these advances in systemic treatments remain unsatisfactory, the development of molecular biology has made it possible to identify molecular mechanisms of carcinogenesis which are currently the subject of therapeutic targets and for some years the prognosis of advanced ovarian cancers has improved. Much has changed with the integration of PARP (Poly ADP Ribose Polymerase) inhibitors into the therapeutic arsenal of these tumours. These PARP inhibitors therefore confirm their efficacy as a maintenance treatment in patients with first-line ovarian cancer or with platinum-sensitive relapse in response to platinum-based chemotherapy. Currently, other treatment strategies with PARP inhibitors are proposed, in particular associations with other therapeutic classes with the aim of improving patient survival. In this article we will review the latest news on systemic treatments for ovarian cancer in view of the results of



studies presented in the American congress: American Society of Clinical Oncology (ASCO) and European: European Society for Medical Oncology (ESMO); which were held in 2021.

KEYWORDS: OVARIAN CANCER, PARP INHIBITORS, ANTI-ANGIOGENIC, SURVIVAL

* Auteur Corredpondant. Tel.: 0770732459
Adresse E-mail: oncozidane@live.fr

Date de soumission : 14/06/2022
Date de révision : 17/09/2022
Date d'acceptation : 07/01/2023

DOI : [10.5281/zenodo.7513032](https://doi.org/10.5281/zenodo.7513032)

Introduction

Le cancer de l'ovaire est la 7^{ème} cause de mortalité chez la femme avec 207 252 décès en 2020 [1], en raison du diagnostic souvent tardif le pronostic reste sombre. La prise en charge thérapeutique est basée sur la chirurgie carcinologique dans les stades précoces et les traitements systémiques dans les stades avancés.

En dépit des progrès de la chimiothérapie notamment les sels de platine et des anti-angiogéniques, ces thérapeutiques restent non satisfaisants, le développement de la biologie moléculaire a permis d'identifier des mécanismes moléculaires de carcinogénèse qui font l'objet actuellement de cibles thérapeutiques et depuis quelques années le pronostic des cancers de l'ovaire avancés a beaucoup changé avec l'intégration des inhibiteurs de PARP (Poly ADP Ribose Polymérase) dans l'arsenal thérapeutique de ces tumeurs.

Dans cet article nous allons passer en revue sur les dernières actualités concernant les traitements systémiques du cancer de l'ovaire au vu des résultats des études présentées dans les deux congrès américain (American Society of Clinical Oncology-ASCO) et européen (European Society for Medical Oncology-ESMO) qui se sont tenu en 2021.

Les inhibiteurs de PARP dominant la scène

Encore une fois 2021 a été l'année des PARP inhibiteurs, l'ASCO cette année a été le théâtre des anti-PARP dans le cancer de l'ovaire avec des présentations concernant 3 molécules : olaparib, rucaparib et niraparib.

Le groupe GINECO qui a mené un essai clinique de phase III PAOLA 1, a démontré que l'ajout d'olaparib au bevacizumab (anti angiogénique) chez des patientes présentant un cancer de l'ovaire de haut grade avancé en première ligne était associé à une augmentation de la

SSP, notamment chez les patientes présentant un déficit de recombinaison homologue (HRD) [2]. La voie de réparation par recombinaison homologue est fréquemment inactivée par des événements somatiques, le défaut de cette voie est un point de faiblesse de la tumeur faisant du diagnostic de déficit de cette voie un enjeu important [3]. Une analyse de sous-groupe en fonction du stade tumoral a été faite et présenté à l'ASCO 2021.

Il n'y avait pas de différence significative en termes de SSP entre les stades III et IV, le bénéfice lié à l'ajout d'olaparib au Bévacicumab était équivalent parmi les patientes atteintes de stade III (HR = 0.32, IC 95 % = 0.22 – 0.47) et les stades IV (HR = 0.32, IC 95 % = 0.20-0.52).

La SSP médiane était de 19.9 mois pour les stades III et 12.8 mois pour les stades IV dans le bras placebo, contre 39.3 mois pour les stades III et 25.1 mois pour les stades IV dans le bras expérimental (figure 1).

De même ; en ce qui concerne la SSP 2, le bénéfice était équivalent pour les stades III et IV. La répartition des patientes en fonction du risque de récurrence a montré que parmi les patientes avec déficit de la HRD de stade III sans résidu tumoral après chirurgie première qui représentent le groupe à faible risque, le bénéfice lié à l'olaparib était maximum avec HR = 0.15 (IC 95 % = 0.07 – 0.30), de même que pour la SSP 2 (HR = 0.22, IC 95 % = 0.06 – 0.67), par contre, on a constaté que ce bénéfice est moins évident chez les patientes à haut risque de récurrence défini par une tumeur HRD de stade III et présentant un résidu tumoral après chirurgie première ou traitées par chimiothérapie néo-adjuvante, ou celles avec un stade IV, le bénéfice en SSP était d'environ 62% (HR = 0.38 (0.27 – 0.53) (figure 2). L'ajout de l'olaparib au bevacizumab dans l'essai PAOLA 1 a permis d'améliorer la SSP et la SSP 2 dans tous les sous-groupes de patientes quel que soit le stade tumoral ou

le risque de récurrence même si un meilleur bénéfice est retrouvé chez les patientes à bas risque de récurrence.

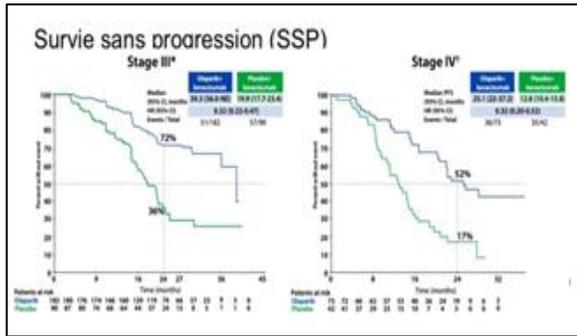


Figure 1 : la SSP selon le stade tumoral (www.mediscoop.net)

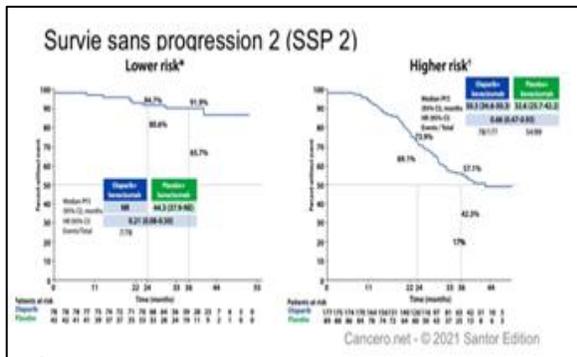


Figure 2 : la SSP selon le risque de récurrence (www.mediscoop.net)

L'essai ARIEL4 est une étude multicentrique de phase III visant à comparer le rucaparib à la chimiothérapie au choix de l'investigateur chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire récidivant de haut grade avec mutation BRCA, cet essai a démontré la supériorité du rucaparib par rapport à la chimiothérapie (HR = 0.64, IC 95 % = 0.49 – 0.84) [4]. Une étude de sous-groupe a été faite dans le but de regarder l'impact de la sensibilité aux sels de platines sur l'efficacité du rucaparib par rapport à la chimiothérapie dont l'objectif principal était la SSP [5].

Trois groupes ont été définis en fonction de la sensibilité aux sels de platine :

- Patientes présentant une rechute hautement sensible : intervalle libre sans platine > 12 mois.
- Patientes présentant une rechute partiellement sensible : intervalle libre sans platine 6-12 mois.
- Patientes présentant une rechute platine résistante : intervalle libre sans platine <6 mois.

Chez les patientes présentant une rechute hautement sensible, il n'y avait pas de différence significative entre

le rucaparib versus chimiothérapie avec une SSP à 12.9 mois versus 9.6 mois (HR = 0.69, IC 95 % = 0.37 – 1.29).

Les taux de réponses étaient de 64 % versus 57 %, parmi les patientes en rechute partiellement sensible, le rucaparib était associé à une augmentation significative de la SSP à 8.0 mois versus 5.5 mois (HR = 0.40, IC 95 % = 0.24– 0.65). Les taux de réponses étaient respectivement de 53 et 20 %.

Pour le groupe des patientes en rechute platine-résistante, le rucaparib était associé à une augmentation non-significative de la SSP à 6.4 mois versus 5.7 mois (P= 0.78, IC 95 % = 0.54 – 1.12). Les taux de réponses étaient respectivement de 23 et 27 %.

L'anémie et les nausées étaient les effets indésirables les plus fréquents liés au rucaparib avec respectivement (47 à 63 %) et les nausées (51 à 60 %).

Au vu de ces résultats, le rucaparib est considéré comme une option thérapeutique intéressante par rapport à la chimiothérapie dans l'ensemble des sous-groupes surtout chez les patientes qui ne tolèrent pas la chimiothérapie.

Le niraparib est un inhibiteur de PARP qui est autorisé en traitement de maintenance chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire en première ligne ou en rechute platine-sensible en réponse à une chimiothérapie à base de platine [6–8].

A l'ASCO 2021 Antonio Gonzalez Martin et al a rapporté une synthèse de l'efficacité et l'innocuité du niraparib dans les essais cliniques de phase III PRIMA, NOVA et NORA [9].

L'essai PRIMA a été mené sur des patientes qui présentaient un cancer avancé de l'ovaire, nouvellement diagnostiqué, ces patientes avaient des tumeurs de stade III ou IV de haut grade en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie de première ligne à base de sel de platine, l'analyse de sous-groupe en fonction du statut mutationnel des gènes BRCA a été pré-spécifié [6]. Les études NOVA et NORA portaient sur des patientes qui avaient un cancer sévère de l'ovaire, sensible au platine, elles avaient déjà reçu au moins 2 lignes de chimiothérapie à base de platine, l'analyse des sous-groupes dans ces deux études a été faite selon le statut mutationnel des gènes BRCA [7,8], l'objectif principal dans les 3 essais était la SSP selon une revue centrale indépendante en aveugle.

L'actualisation des données de la SSP montre un bénéfice du niraparib par rapport au placebo dans l'ensemble de ces essais cliniques (figure 3).

Dans l'essai PRIMA, le niraparib a significativement amélioré les SSP médianes par rapport au bras standard, elles étaient respectivement de 22.1 mois et 10.9 mois en cas de mutation BRCA (HR = 0.41, IC 95 % = 0.27 – 0.62), sans grande différence selon que les patientes étaient porteuses d'une mutation BRCA 1 (19.6 versus 8.4 mois, HR = 0.39, IC 95 % = 0.23 – 0.66) ou BRCA 2 (médiane non atteinte versus 13.6 mois, HR = 0.35, IC 95 % = 0.15– 0.84).

Dans l'essai NOVA, en cas de mutation BRCA, il y avait un bénéfice très important avec le niraparib en SSP (21.0 mois versus 5.5 mois, HR = 0.27, IC 95 % = 0.17– 0.41), cependant le statut des gènes BRCA avaient un impact sur l'ampleur des résultats avec un bénéfice plus important chez les patientes porteuses de mutation BRCA 2 (non atteintes versus 5.4 mois, HR = 0.12, IC 95 % = 0.05–0.33) en comparaison avec les patientes porteuses de mutation BRCA 1 (12.9 mois versus 5.8 mois, HR = 0.39, IC 95 % = 0.23– 0.66).

Dans l'essai NORA et à l'image des deux essais PRIMA et NOVA ; le niraparib a confirmé sa supériorité par rapport au placebo chez les patientes porteuses de mutation germinale de BRCA, la différence était importante (non atteintes versus 5.5 mois, HR = 0.22, IC 95 % = 0.12– 0.39). Dans ces trois études, l'analyse exploratoire des sous-groupes en fonction du statut mutationnel des BRCA a démontré que le traitement par niraparib était associé à un bénéfice en SSP, notamment chez les patientes porteuses de mutation BRCA.

La maintenance par les anti angiogéniques : faut-il aller au-delà de 15 mois ?

La place des anti angiogéniques notamment le bevacizumab dans le traitement du cancer de l'ovaire localement avancé ou métastatique est confirmé depuis les résultats de l'essai clinique GOG-02181 [10], cependant le débat sur la durée optimale de bevacizumab comme traitement de maintenance n'était pas encore tranché surtout après l'apparition des résultats de l'essai ICON 7 ou le bevacizumab avait été évalué à la dose de 7.5 mg/kg pour une durée totale de 12 mois [11].

Un essai clinique français de phase III (BOOST) a été lancé pour répondre à cette question. De 2011 à 2013, on avait randomisé 927 patientes en deux bras pour recevoir soit le bevacizumab comme traitement de maintenance selon le schéma standard (pendant 15 mois) versus un bras expérimental (pendant 30 mois), l'objectif principal était la SSP [12].

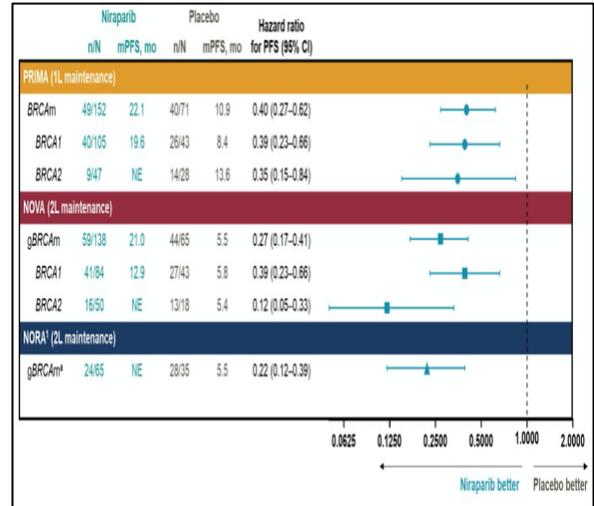


Figure 3 : Efficacité du niraparib dans les sous-groupes des différents essais cliniques (www.mediscoop.net)

La SSP médiane était de 24.2 mois dans le bras 15 mois contre 26 mois dans le bras 30 mois (HR = 0.99, IC 95% 0.85 – 1.15, P = 0.9), la SG médiane était de 54.3 mois dans le bras standard contre 60 mois dans le bras expérimental (HR = 1.04, IC 95% 0.87- 1.23, P = 0.68). Selon les groupes à risque il n'a pas été observé de différence.

En termes de toxicités, des effets indésirables sévères liés au bevacizumab ont été observés chez 11% des patientes du bras standard contre 14% des patientes du bras expérimental, portant sur l'hypertension artérielle (2.7% versus 4.5%), événements thromboemboliques (2.2% versus 3.2%), fistules (3.1% versus 1.1%), perforations gastro-intestinales (0.2% versus 0.9%), protéinuries (0.7% versus 1.4%), et hémorragies (0.2% versus 0.9%).

Nous constatons clairement à la suite de ces résultats que l'allongement de la durée de bevacizumab comme traitement de maintenance pour une durée de 30 mois n'est pas associé à une amélioration de la SSP et de la SG dans les cancers de l'ovaire en première ligne, bien au contraire cet allongement s'associe avec une légère augmentation de la toxicité liée au bevacizumab.

Le traitement de maintenance par bevacizumab pour une durée de 15 mois reste le standard thérapeutique.

Rechallenger avec les PARP inhibiteurs : pourquoi pas ?

Les PARP inhibiteurs confirment donc depuis quelques années leur efficacité comme traitement de maintenance en 1ère ligne ou en rechute platiné sensible.

Pujade lauraine s'est posé la question sur l'intérêt des PARP inhibiteurs chez des patientes qui avaient déjà été traitées par un inhibiteur PARP comme traitement d'entretien, l'étude OReO/ENGOT Ov-38 est la première de phase III à évaluer le retraitement d'entretien par inhibiteur de PARP dans ce contexte, les données de cette étude ont été présentées lors du congrès 2021 de l'ESMO [13].

Le retraitement avec l'olaparib a permis d'améliorer la SSP par rapport au placebo quel que soit le statut mutationnel du BRCA 1/2. Dans le cas de mutation BRCA 1/2 la PFS était de 4,3 mois contre 2,8 mois dans le bras placebo (HR) 0,57 ; $p = 0,022$, en cas de maladie non mutée par BRCA 1/2 les auteurs rapportent une PFS de 5,3 mois versus 2,8 mois dans le bras placebo (HR 0,43 ; $p = 0,002$).

En outre ; le taux de SSP à 6 mois étaient de 35 % avec l'olaparib et de 13 % avec le placebo, tandis qu'à 12 mois, les taux respectifs étaient de 19 % et de 0 % et cela chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avec mutation BRCA 1/2, dans le groupe des patientes sans mutation BRCA 1/2, les taux de SSP respectifs avec l'olaparib et le placebo étaient de 30 % et 7 % à 6 mois, et de 14 % et 0 % à 12 mois.

Le profil des toxicités était celui attendu de l'olaparib et il n'y avait pas de nouveaux effets indésirables décrits. Logiquement ; les événements indésirables (EI) étaient plus fréquents avec l'olaparib qu'avec le placebo. Chez les patientes mutées pour le BRCA 1/2, il a été rapporté un taux d'effets indésirables de grade ≥ 3 de 15 % dans le bras olaparib contre 5 % chez les patientes traitées par placebo, ainsi ; le taux d'arrêt de traitement en raison d'un effet secondaire était de 3 % chez les patientes mutées pour BRCA 1/2 et 1 % dans le groupe des patientes sans mutation BRCA 1/2, cependant aucune patiente n'a arrêté le traitement dans le bras placebo.

Les associations thérapeutiques confirment leur efficacité

Plusieurs associations d'inhibiteurs de PARP avec les anti angiogéniques se sont avérés efficace dans le traitement des cancers de l'ovaire en première ligne ou en rechute platine sensible entre autres l'association olaparib + cediranib (inhibiteur de tyrosine kinase de VEGFR). Cette association a montré des résultats très intéressants en termes de SSP, avec une médiane de 16.5 mois chez les patientes traitées avec l'association, contre 8.2 mois chez celles traitées avec l'olaparib seul (HR=0.50, $P = 0.07$).

Ces résultats sont nettement meilleurs chez les patientes dont le statut BRCA était muté avec une SSP de 23.7 versus 5.7 mois ($P = 0.02$) et une SG de 37.8 versus 23 mois ($P = 0.047$) [14].

Dans le même sens ; l'essai OCTOVA présenté à l'ESMO 2021 a comparé l'association olaparib + cediranib avec l'olaparib seul et le paclitaxel

hebdomadaire chez des patientes présentant une rechute de cancer de l'ovaire [15].

Cet essai mené sur 139 patientes dont 90% étaient en situation de rechute platine résistante ; ainsi 29% étaient porteuses de mutation BRCA 1 / 2 et 22% avaient déjà reçu des inhibiteurs de PARP durant les lignes antérieures et 34% avaient une exposition antérieure au bevacizumab. La comparaison entre les trois bras en termes de SSP n'a pas montré de différence significative avec une médiane de 3.9 mois dans le bras paclitaxel, 3.7 mois dans le bras olaparib (HR 0.93, IC 60% 0.76-1.15) et 5.4 mois dans le bras olaparib + cediranib (HR = 0.70, IC 60% 0.57-0.86, par rapport à olaparib). En fonction de l'exposition antérieure au bevacizumab et aux inhibiteurs de PARP, l'analyse de sous-groupe n'a pas montré de différence.

En revanche, chez les patientes qui portent une mutation BRCA l'olaparib fera probablement mieux que le paclitaxel même si la différence n'est pas significative (HR = 1.97) en raison des faibles effectifs.

L'immunothérapie : à la recherche de ces repères

L'immunothérapie dans le cancer de l'ovaire peine toujours à trouver une place dans l'arsenal thérapeutique de ce cancer.

Plusieurs études ont été faites pour tester l'efficacité des inhibiteurs de check points dans le traitement du cancer de l'ovaire dont l'essai MEDIOLA qui avait déjà démontré l'efficacité de l'association olaparib + durvalumab +/- bevacizumab dans les cancers de l'ovaire en rechute platine-sensible [16].

L'essai BOLD présenté à l'ESMO 2021 sous forme d'un poster a tenté de tester l'efficacité de ce triplet dans les cancers de l'ovaire en rechute platine-résistante [17].

Sur les 74 patientes incluses, 41 étaient en rechute platine-résistante, et 33 en rechute platine-sensible. Environ 32% et 52% des patientes dans ces cohortes respectives avaient reçu antérieurement un inhibiteur de PARP, et 85% et 64% avaient reçu du bevacizumab. Dans la cohorte rechute platine-résistante le taux de mutation BRCA1/2 était de 10% et 33% dans la cohorte rechute platine sensible.

Dans la cohorte rechute platine-résistante le taux de progression à 3 mois était 69.8% et à 6 mois de 43.8% dans la cohorte platine-sensible. Les SSP médianes étaient de 4.1, et 4.9 mois respectivement. Les médianes de SG étaient de 18.8 et 18.5 mois respectivement. En termes de réponse au traitement le taux de réponse objectif était de 28% dans la cohorte rechute platine-résistante et 37% dans la cohorte rechute platine-sensible.

Les toxicités ont été considérées par les auteurs comme étant acceptables avec dans la cohorte platine-résistante 9 patientes sur 41 ont présenté des effets indésirables de grade 2 et 10 sur 33 dans la cohorte rechute platine-

sensible. Il s'agit donc d'une étude française intéressante ou les résultats dans la cohorte rechute platine-résistante paraissent particulièrement impressionnants et qui peuvent ouvrir dans un futur proche une voie pour l'immunothérapie dans le cancer de l'ovaire.

En 2022...l'essentiel en un clin d'œil

Les PARP inhibiteurs dominent toujours la scène avec l'olaparib qui monopolisait l'affiche avec les résultats de survie globale à 5 ans pour PAOLA-1 et 7 ans pour SOLO-1 (patientes BRCAm).

Dans l'étude PAOLA-1 les patientes avec un test HRD positif ont une augmentation significative de la survie globale à 5 ans (65,5 versus 48,4 %; HR = 0,62; IC 95 % = 0,45-0,85), tandis que la courbe de survie des patientes avec un test HRD négatif traitées par olaparib est au contraire en dessous de celle des patientes dans le bras placebo [18].

Les résultats de l'essai SOLO-1 confirment que l'olaparib à 7 ans augmente la survie globale des patientes BRCAm (67 versus 46,5 %; HR = 0,55; IC 95 % = 0,40-0,76) [19]. Ces résultats de PAOLA-1 et de SOLO-1 sont un grand pas dans le traitement des cancers de l'ovaire. Il reste encore énormément de progrès à réaliser.

L'immunothérapie et à l'image de ce qui s'est passé à l'ESMO 2021, elle n'arrive toujours pas à montrer une efficacité dans le traitement du cancer de l'ovaire. Malheureusement, l'essai ATALANTE [20] est devenue la quatrième étude de phase III négative avec les inhibiteurs du point de contrôle de la voie PD-1/PD-L1 dans les cancers de l'ovaire. En ITT, le bénéfice de l'ajout de l'atézolizumab à la chimiothérapie et au bévacizumab reste modeste (HR = 0,83; 0,69-0,99; $p = 0,041$, la médiane de PFS est de 13,5 versus 11,3 mois). Aucun sous-groupe ne bénéficie plus particulièrement de l'atézolizumab, y compris les patientes dont la tumeur exprime PD-L1.

Conclusion

Il est clair aujourd'hui que les inhibiteurs de PARP représentent le chef de file des thérapeutiques du cancer de l'ovaire en situation métastatique en première ligne ou en rechute, leur efficacité est prouvée, il reste maintenant de définir avec certitude leur place dans la stratégie thérapeutique et cela en fonction des caractéristiques moléculaires de la tumeur notamment le statut HRD, quant à l'immunothérapie et à la différence des autres localisations tumorales ou elle s'avère très efficace; les inhibiteurs de checkpoints cherchent encore à trouver une place dans l'arsenal thérapeutique des cancers de l'ovaire.

Conflits d'intérêt

"Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt".

Références

1. <https://gco.iarc.fr/today/home> consulté le 23/12/2022 11h30. (s. d.).
2. Pautier, P., Harter, P., Pisano, C., Cropet, C., Hernando Polo, S., Berger, R., Matsumoto, T., Vergote, I., Colombo, N., Noettrup, T. J., Garnier, G., Hillemanns, P., Zamagni, C., Gonzalez Martin, A., Lefevre-Plesse, C., Denschlag, D., Lortholary, A., Sehouli, J., Selle, F., & Ray-Coquard, I. L. (2021). Progression-free survival (PFS) and second PFS (PFS2) by disease stage in patients (pts) with homologous recombination deficiency (HRD)-positive newly diagnosed advanced ovarian cancer receiving bevacizumab (bev) with olaparib/placebo maintenance in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 39(15_suppl), 5514-5514. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5514
3. Ledermann, J. A., Drew, Y., & Kristeleit, R. S. (2016). Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *European Journal of Cancer*, 60, 49-58. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.005>
4. Kristeleit, R., Lisyanskaya, A., Fedenko, A., Dvorkin, M., de Melo, A. C., Shparyk, Y., Rakhmatullina, I., Bondarenko, I., Colombo, N., Svintsitskiy, V., Biela, L., Nechaeva, M., Raspagliesi, F., Scambia, G., Cibula, D., Póka, R., Oaknin, A., Safra, T., Mackowiak-Matejczyk, B., ... Oza, A. (2021). 1Rucaparib versus chemotherapy in patients with advanced, relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA mutation: Efficacy and safety from ARIEL4, a randomized phase III study. *Gynecologic Oncology*, 162, S3-S4. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(21\)00656-9](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(21)00656-9)
5. Oza, A. M., Lisyanskaya, A. S., Fedenko, A. A., Dvorkin, M., de Melo, A. C., Shparyk, Y. V., Rakhmatullina, I., Bondarenko, I., Colombo, N., Svintsitskiy, V., Cibula, D., Póka, R., Oaknin, A., Safra, T., Mackowiak-Matejczyk, B., Ma, L., McLachlan, K. R., Goble, S., & Kristeleit, R. S. (2021). Subgroup analysis of rucaparib versus chemotherapy as treatment for BRCA-mutated, advanced, relapsed ovarian carcinoma: Effect of platinum sensitivity in the randomized, phase 3 study ARIEL4. *Journal of Clinical Oncology*, 39(15_suppl), 5517-5517. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5517

6. González-Martín, A., Pothuri, B., Vergote, I., DePont Christensen, R., Graybill, W., Mirza, M. R., McCormick, C., Lorusso, D., Hoskins, P., Freyer, G., Baumann, K., Jardon, K., Redondo, A., Moore, R. G., Vulsteke, C., O'Carbhaill, R. E., Lund, B., Backes, F., Barretina-Ginesta, P., ... Monk, B. J. (2019). Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(25), 2391-2402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962>
7. Mirza, M. R., Monk, B. J., Herrstedt, J., Oza, A. M., Mahner, S., Redondo, A., Fabbro, M., Ledermann, J. A., Lorusso, D., Vergote, I., Ben-Baruch, N. E., Marth, C., Mądry, R., Christensen, R. D., Berek, J. S., Dørum, A., Tinker, A. V., du Bois, A., González-Martín, A., ... Matulonis, U. A. (2016). Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(22), 2154-2164. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310>
8. Wu, X. H., Zhu, J. Q., Yin, R. T., Yang, J. X., Liu, J. H., Wang, J., Wu, L. Y., Liu, Z. L., Gao, Y. N., Wang, D. B., Lou, G., Yang, H. Y., Zhou, Q., Kong, B. H., Huang, Y., Chen, L. P., Li, G. L., An, R. F., Wang, K., ... Mirza, M. R. (2021). Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA) : A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial☆. *Annals of Oncology*, 32(4), 512-521. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.018>
9. Gonzalez Martin, A., Matulonis, U. A., Korach, J., Mirza, M. R., Moore, K. N., Gupta, D., Lechpammer, S., & Monk, B. J. (2021). Niraparib efficacy and safety in patients with BRCA mutated (BRCA m) ovarian cancer: Results from three phase 3 niraparib trials. *Journal of Clinical Oncology*, 39(15_suppl), 5518-5518. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5518
10. Burger, R. A., Sill, M. W., Monk, B. J., Greer, B. E., & Sorosky, J. I. (2007). Phase II Trial of Bevacizumab in Persistent or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer or Primary Peritoneal Cancer : A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 25(33), 5165-5171. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.5345>
11. Perren, T. J., Swart, A. M., Pfisterer, J., Ledermann, J. A., Pujade-Lauraine, E., Kristensen, G., Carey, M. S., Beale, P., Cervantes, A., Kurzeder, C., Bois, A. du, Shouli, J., Kimmig, R., Stähle, A., Collinson, F., Essapen, S., Gourley, C., Lortholary, A., Selle, F., ... Oza, A. M. (2011). A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, 365(26), 2484-2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799>
12. Pfisterer, J., Joly, F., Kristensen, G., Rau, J., Mahner, S., Pautier, P., El-Balat, A., Kurtz, J. E., Canzler, U., Shouli, J., Heubner, M. L., Hartkopf, A. D., Baumann, K., Hasenburg, A., Hanker, L. Ch., Belau, A., Schmalfeldt, B., Denschlag, D., Park-Simon, T.-W., & Harter, P. (2021). Optimal treatment duration of bevacizumab (BEV) combined with carboplatin and paclitaxel in patients (pts) with primary epithelial ovarian (EOC), fallopian tube (FTC) or peritoneal cancer (PPC) : A multicenter open-label randomized 2-arm phase 3 ENGOT/GCIG trial of the AGO Study Group, GINECO, and NSGO (AGO-OVAR 17/BOOST, GINECO OV118, ENGOT Ov-15, NCT01462890). *Journal of Clinical Oncology*, 39(15_suppl), 5501-5501. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5501
13. Pujade-Lauraine, E., Selle, F., Scambia, G., Asselain, B., Marmé, F., Lindemann, K., Colombo, N., et al. (2021). LBA33 Maintenance olaparib rechallenge in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC) previously treated with a PARP inhibitor (PARPi) : Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial. *Annals of Oncology*, 32, S1308-S1309. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2110>
14. Liu, J. F., Barry, W. T., Birrer, M., Lee, J.-M., Buckanovich, R. J., Fleming, G. F., Rimel, B. J., Buss, M. K., Nattam, S. R., Hurteau, J., Luo, W., Curtis, J., Whalen, C., Kohn, E. C., Ivy, S. P., & Matulonis, U. A. (2019). Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Annals of Oncology*, 30(4), 551-557. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz018>
15. Mansouri, A., McGregor, N., Dunn, R., Dobbie, S., Holmes, J., Collins, L., & Nicum, S. (2021). Randomised phase II trial of olaparib, chemotherapy or olaparib and cediranib in patients with platinum-resistant ovarian cancer (OCTOVA) : A study protocol. *BMJ Open*, 11(1), e041463. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041463>
16. Drew, Y., de Jonge, M., Hong, S. H., Park, Y. H., Wolfer, A., Brown, J., Ferguson, M., Gore, M. E., Alvarez, R. H., Gresty, C., Angell, H., Meyer, K., Learoyd, M., Tang, M., Lanasa, M., Herbolsheimer, P., & Domchek, S. M. (2018). An open-label, phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA) : Results in germline BRCA -mutated (gBRCA m) platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC). *Gynecologic Oncology*, 149, 246-247. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.04.555>

17. Freyer, G., Floquet, A., Tredan, O., Langlois-Jacques, C., Selle, F., Abdeddaim, C., Leary, A., Dubot, C., Fabbro, M., Gladieff, L., & Sajous, C. (2021). 733P Bevacizumab (Bev), olaparib (Ola) and durvalumab (Durva) in patients with recurrent advanced ovarian cancer (AOC): The GINECO BOLD study. *Annals of Oncology*, 32, S734-S735. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1176>
18. Ray-Coquard, I. L., Leary, A., Pignata, S., Cropet, C., Martin, A. J. G., Bogner, G., Yoshida, H., Vergote, I. B., Colombo, N., Maenpaa, J., Selle, F., Schmalfeldt, B., Scambia, G., Alia, E. M. G., Lefeuvre-Plesse, C., Belau, A., Lortholary, A., Gropp-Meier, M., Pujade-Lauraine, E., & Harter, P. (2022). LBA29 Final overall survival (OS) results from the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC). *Annals of Oncology*, 33, S1396-S1397. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.025>
19. DiSilvestro, P., Banerjee, S., Colombo, N., Scambia, G., Kim, B.-G., Oaknin, A., Friedlander, M., Lisyanskaya, A., Floquet, A., Leary, A., Sonke, G. S., Gourley, C., Oza, A., González-Martín, A., Aghajanian, C., Bradley, W., Mathews, C., Liu, J., McNamara, J., ... on behalf of the SOLO1 Investigators. (2022). Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, JCO.22.01549. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01549>
20. Kurtz, J. E., Pujade-Lauraine, E., Oaknin, A., Belin, L., Tsubulak, I., Cibula, D., Vergote, I. B., Rosengarten, O. S., Rodrigues, M. J., de Gregorio, N., Martinez-Garcia, J., Pautier, P., Mouret Reynier, M. A., Selle, F., D'Hondt, V., Lobbedez, F. J., Boissier, E. B., Floquet, A., Heudel, P.-E., & Heitz, F. (2022). LBA30 Phase III ATALANTE/ov29 trial: Atezolizumab (Atz) versus placebo with platinum-based chemotherapy (Cx) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with platinum-sensitive relapse (PSR) of epithelial ovarian cancer (OC). *Annals of Oncology*, 33, S1397. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.02>