

**Cancers de l'ovaire:  
des tueurs venus d'ailleurs?**

S. Mesrine

CGCVL, 16 décembre 2010

Collège de Gynécologie CVL

# Le cancer de l'ovaire: constat d'un échec



## Echec de dépistage

- Le dépistage par échographie et Ca 125 ne diminue pas la mortalité de façon sensible
- - 75 % de diagnostic aux stades 3 et 4, avec une survie à 5 ans de 30%
- - 25 % de diagnostic aux stades 1 et 2, avec une survie à 5 ans de 90%



## Echec de traitement

- Le traitement est standard pour tous les cancers: chirurgie de réduction et chimiothérapie à base de platine/ taxanes; or,
- les cancers papillaires séreux et endométrioïdes sont très chimiosensibles (75% de réponse) mais avec des échappements précoces et acquisition de chimiorésistance
- les cancers mucineux et à cellules claires sont beaucoup moins chimiosensibles (35% de réponse)
- 8% seulement de diminution de la mortalité de 1975 à 2008

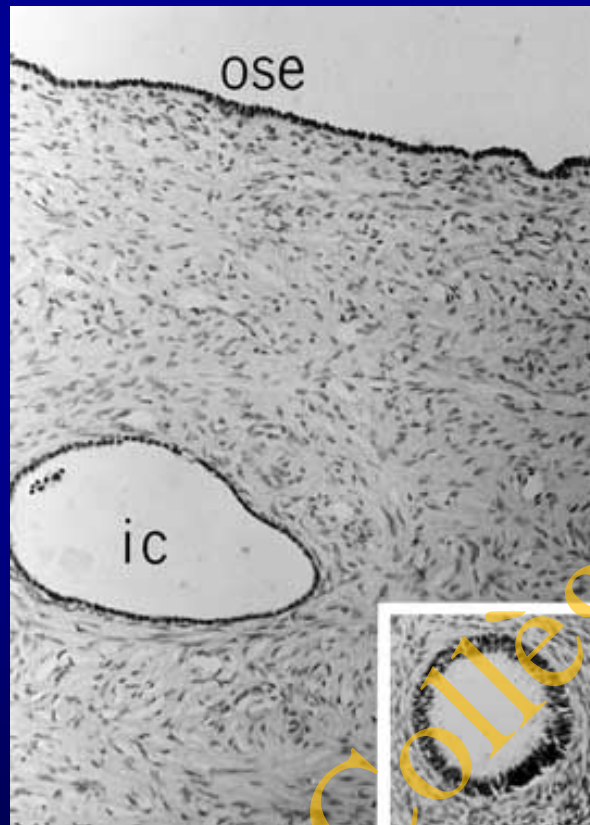
# Et si le postulat de départ était faux?

**Le postulat: une cancérogénèse calquée sur celle du sein, de l'endomètre ou endocol:**

- Un précurseur local, évoluant progressivement en cancer:
  - OSE epithelium avec des caractéristiques stromales, évoluant en cours de cancérisation vers un épithélium de type müllerien (trompe, endomètre, endocol).

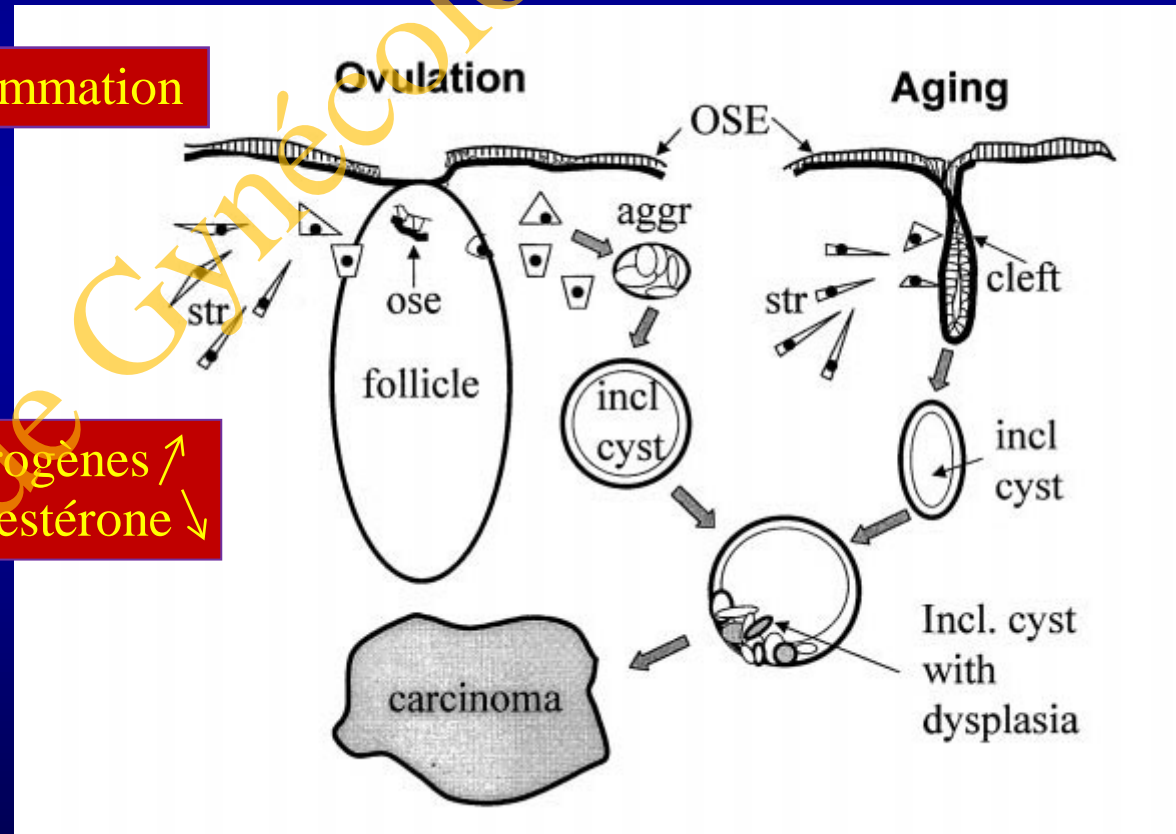
Ovulation incessante

Gonadotrophines ↑

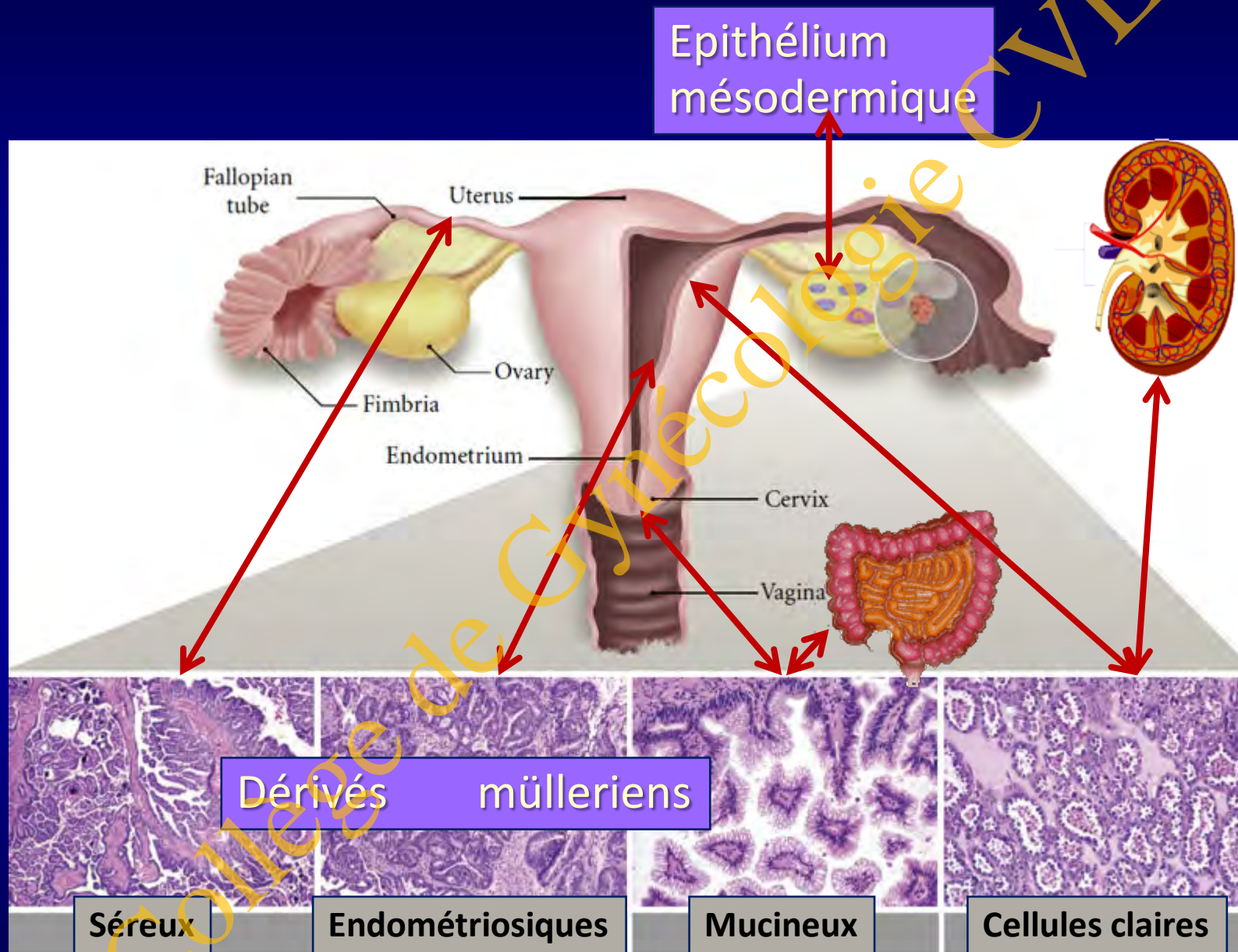


Inflammation

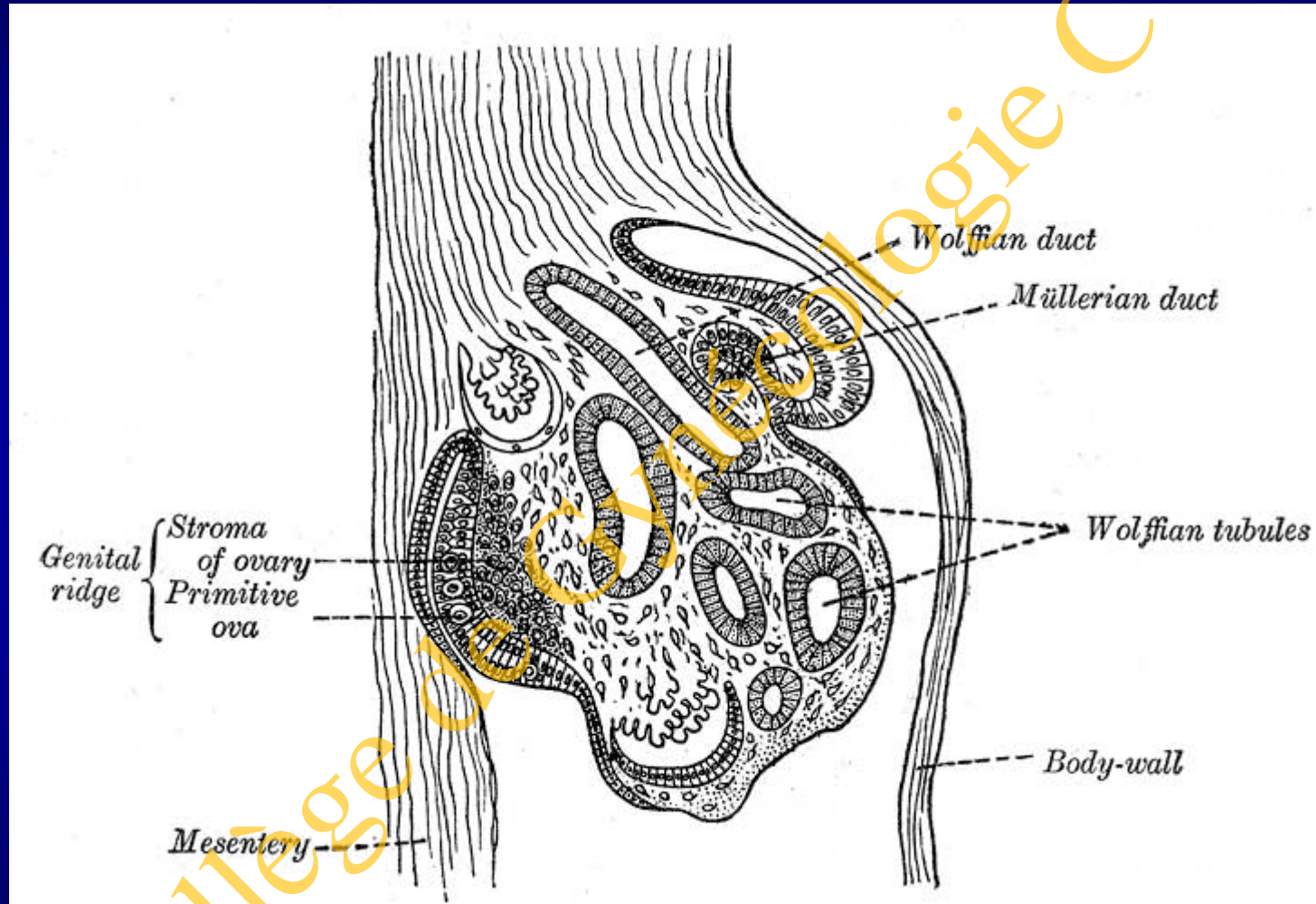
Androgènes ↑  
Progéstérone ↓



# 90 % des cancers de l'ovaire sont épithéliaux, de 4 types histologiques



# L'origine embryologique de l'ovaire est différente de celle de l'utérus et des trompes



## Deux types de tumeurs reconnues par leurs altérations génétiques moléculaires et leur morphologie.

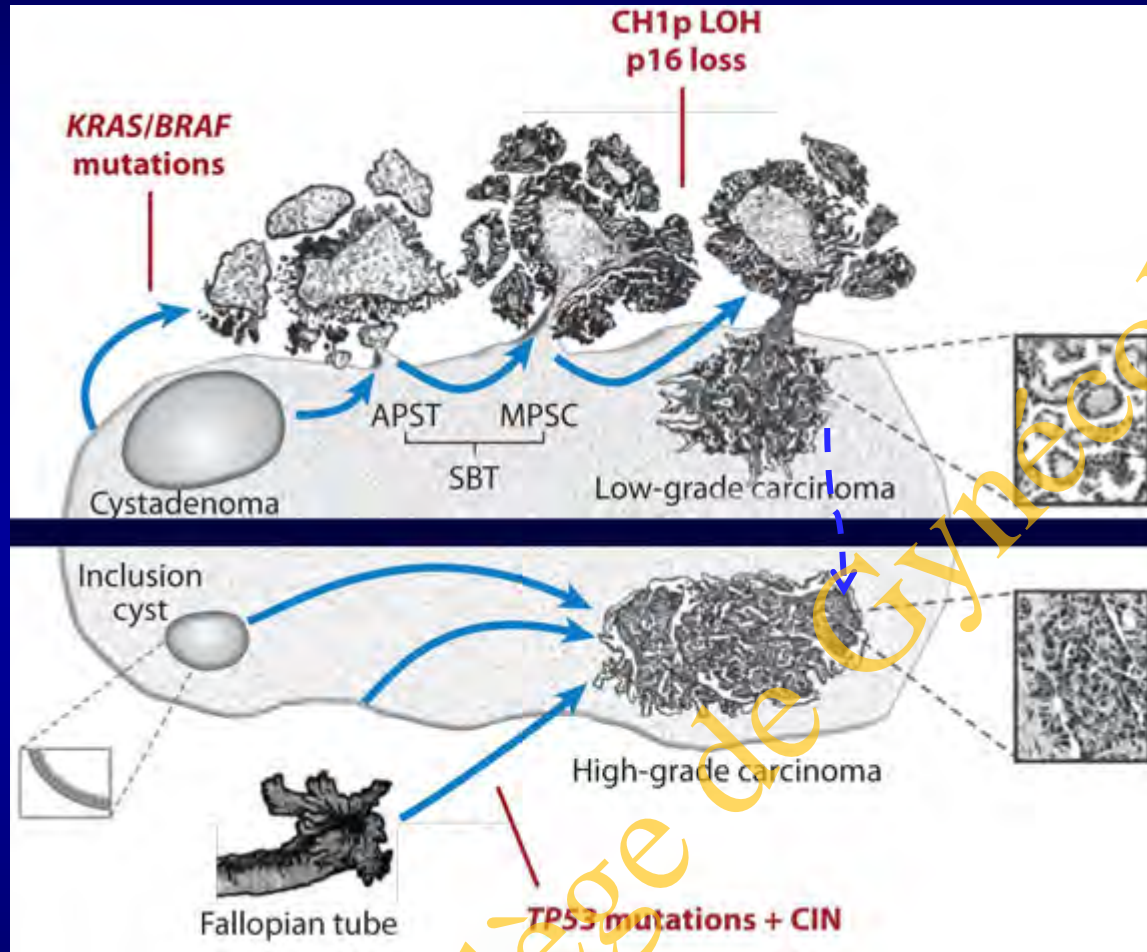
**Tumeurs de type I: 25 % des CA, de bas grade, peu chimiosensibles, 55 % survie 5 ans**

Histologie	Précurseurs	Mutations prédominantes	Instabilité chromosomique
Séreux de bas grade	Séreux borderline	KRAS, BRAF (activatrice)	Faible
Endométrioïde de bas grade	Endométriiose	CTNNB1, PTEN	Faible
Cellules claires (peu)	Endométriiose	PIK3CA	Faible
Mucineux	Mucineux borderline	KRAS (activatrice)	Faible

**Tumeurs de type II: 75 % des CA, de haut grade, chimiosensibles (résistance), 30 % survie 5 ans**

Histologie	Précurseurs	Mutations prédominantes	Instabilité chromosomique
Séreux de haut grade	?	Tp53 (perte de fonction)	Elevée
Endométrioïde de haut grade	?	Tp53 (perte de fonction)	Elevée
Cellules claires (la plupart)	?	?	?
Indifférencié	?	?	?
Carcinosarcome	?	Tp53 (perte de fonction)	?

# Deux types de voie de cancérogénèse des cancers sévères



## Voie de type I

- Mutations BRAF/KRAS fréquentes
- Faible prolifération cellulaire
- Faible instabilité chromosomique
- Survie à 5 ans de 55 %

## Voie de type II

- Mutations p53 fréquentes
- Forte prolifération cellulaire
- Forte instabilité chromosomique
- Survie à 5 ans de 30 %

# Le pavillon comme origine des cancers séreux: les arguments

## Examen soigneux des pièces de chirurgie prophylactique des femmes BRCA, et des hystérectomies-annexectomies bilatérales en cas de cancer ovarien ou péritonéal non BRCA:

**STIC**

(cancer tubaire



Intra-épithélial  
séreux)

- Pas ou peu de précurseurs ovariens des cancers séreux de haut grade
- 50 % de lésions dysplasiques prolifératives avec atypies dans les trompes, surtout localisées aux pavillons (homolatéral en cas de cancer ovarien séreux)
- Lésions tubaires associées aux tumeurs séreuses, pas aux autres histologies

## Deux types de lésions en continuum (c sécrétoires)

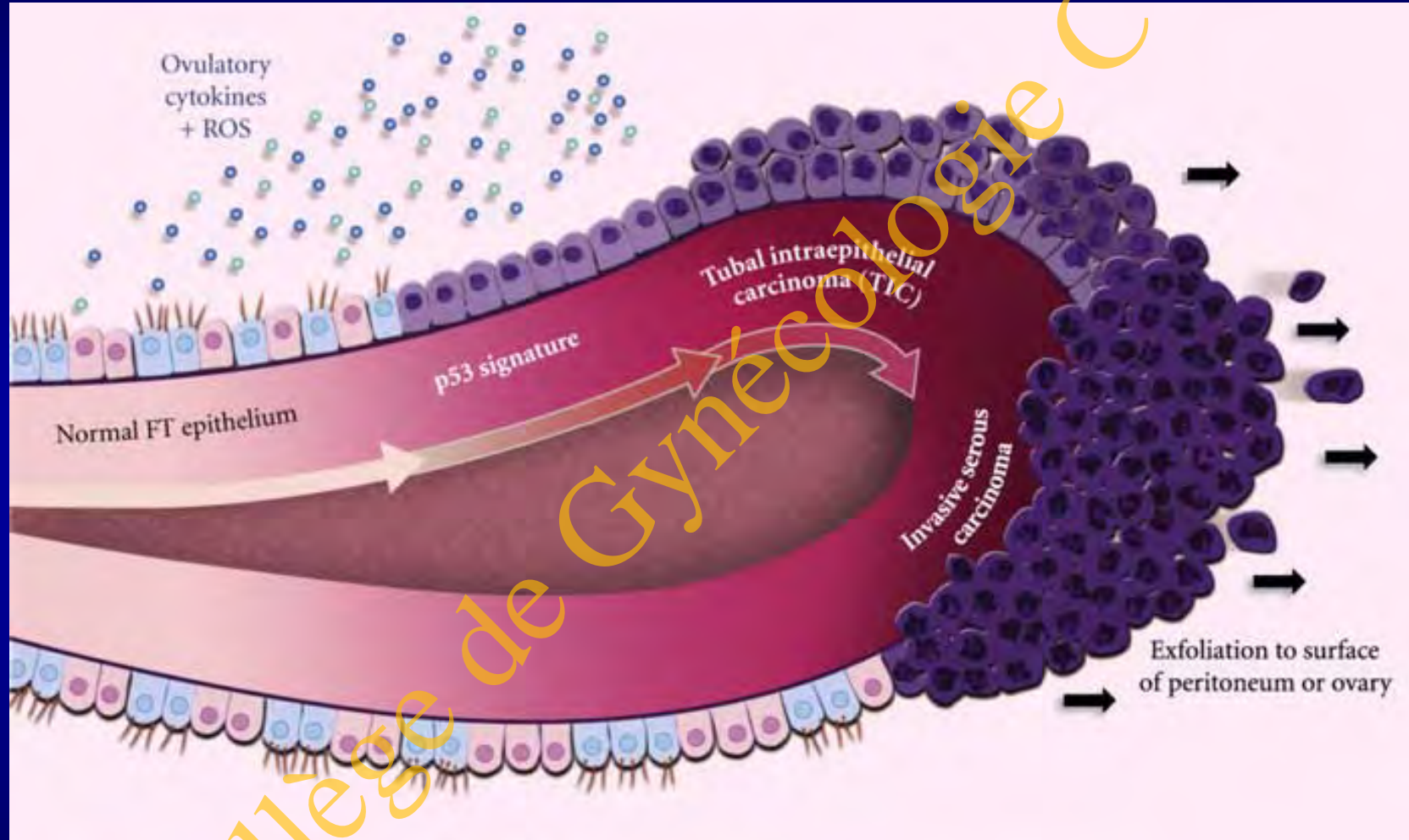
**signature p53**



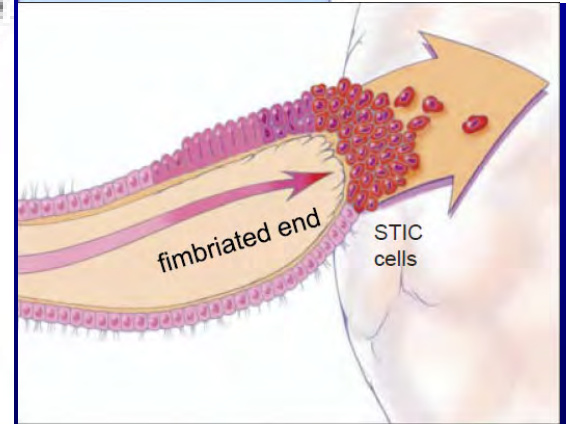
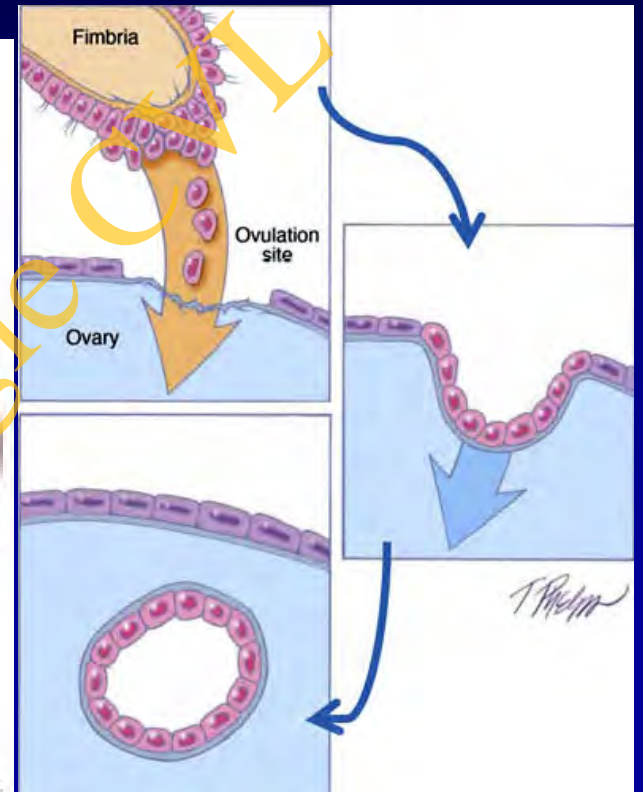
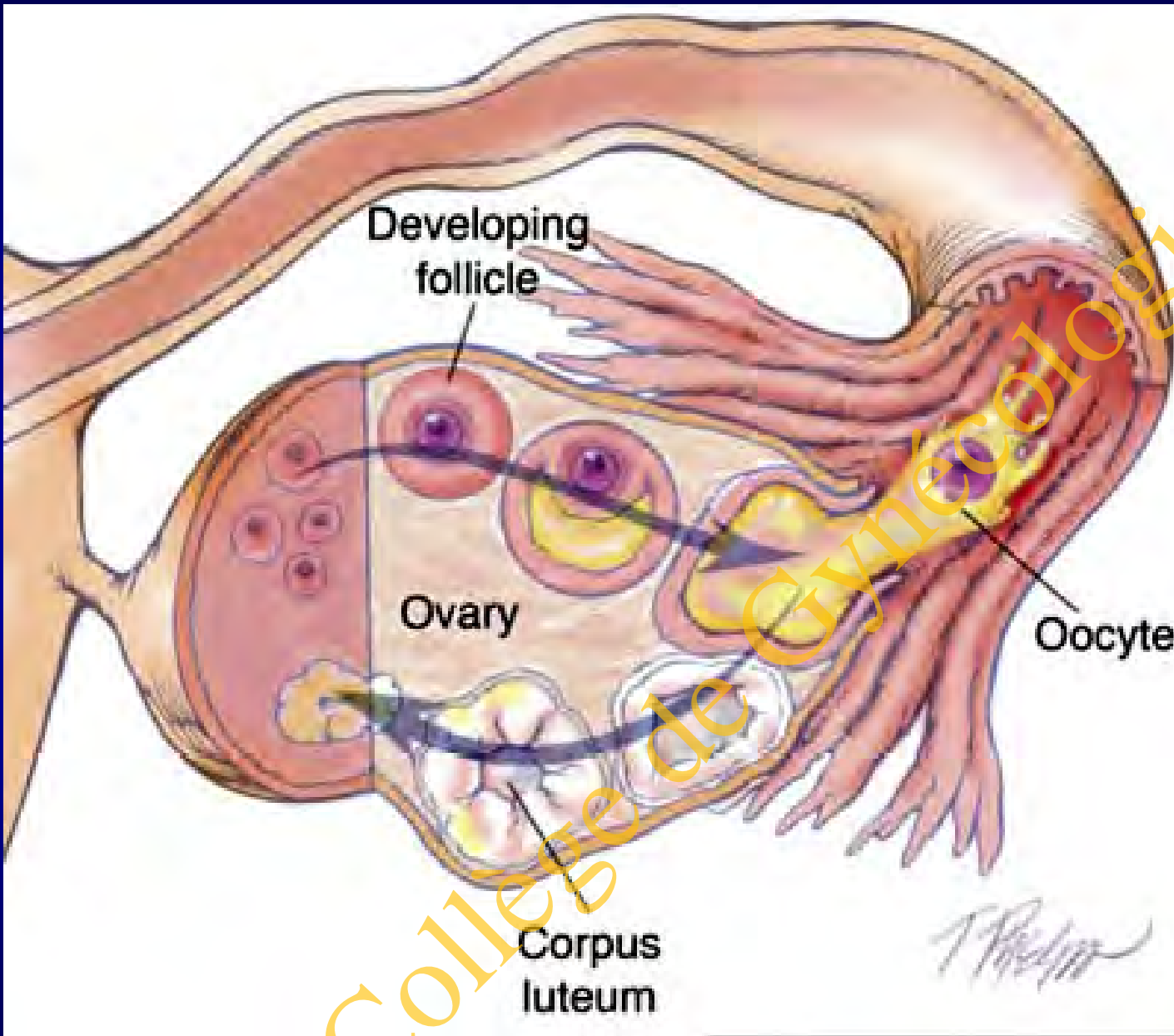
- **STIC**: serous tubal intraepithelial carcinoma
  - les STIC associés à un cancer séreux de haut grade montrent les mêmes caractéristiques morphologiques et mutation TP53, indiquant une origine clonale
- **Signature p53**: mutation de TP53 inactivatrice + marqueur de dommage ADN  $\gamma$ -H2AX, sans atypie ni prolifération, parfois en continuité avec un STIC et montrant les mêmes mutations TP53



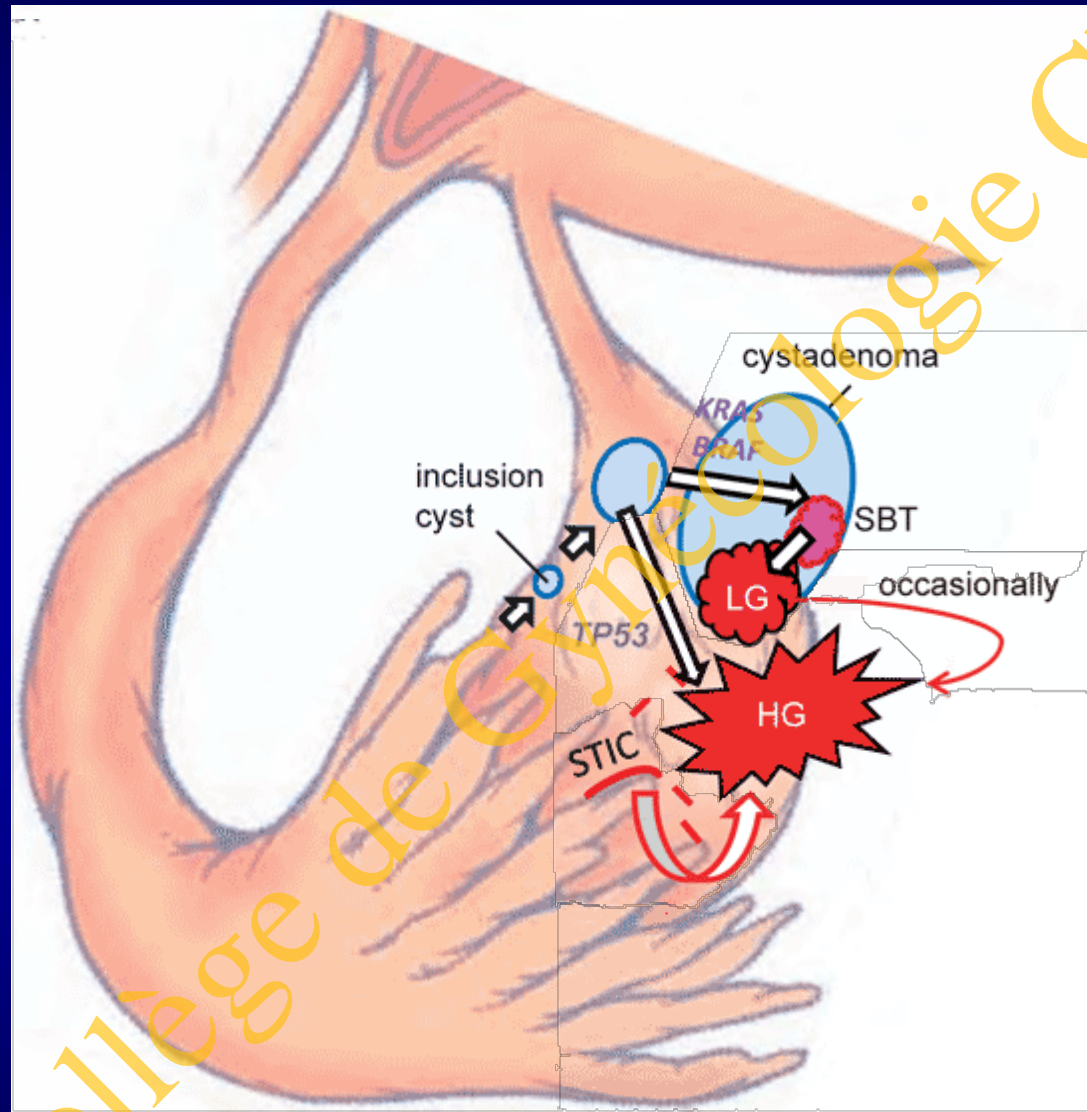
# Modèle de cancérogénèse p53 signature-STIC



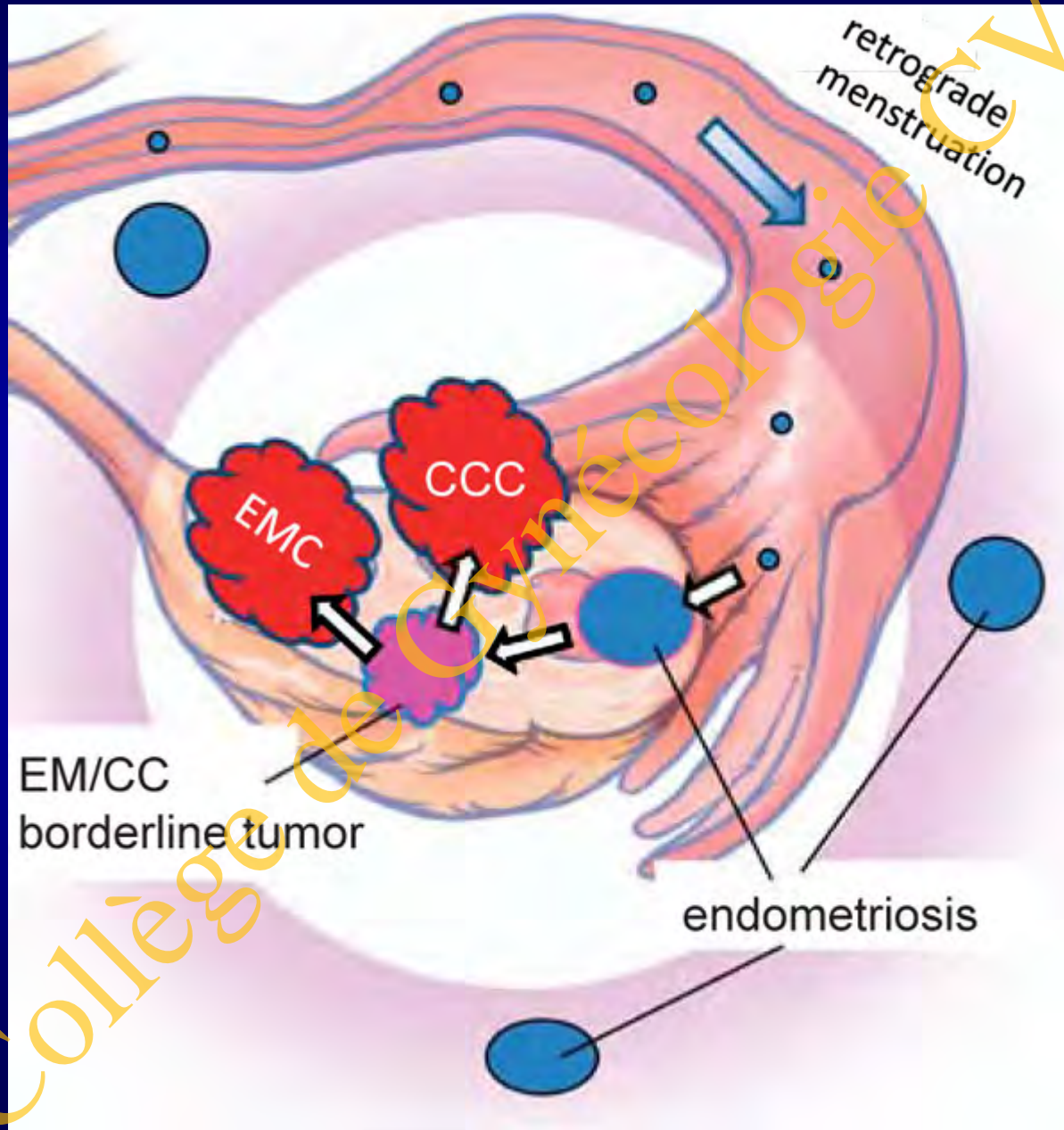
# Du pavillon à l'ovaire: hypothèses



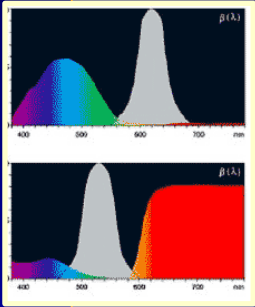
# Hypothèse: origine des 2 types de cancers séreux



# Hypothèse: origine des cancers endométriaux et à cellules claires



# Conclusion: un changement de paradigme à confirmer, aux implications multiples



## Dépistage:

- Le dépistage actuel est adapté aux tumeurs d'évolution lente: 25 % des cancers ovariens, 10 % de la mortalité
- Pour les tumeurs de type II (90 % de la mortalité): détecter les lésions de faible volume: détection d'ADN muté TP 53, de protéine TP53 mutée ou d'Ac sériques anti TP53 muté



## Prévention

- L'ovariectomie prophylactique pourrait-elle être remplacée par l'ablation des pavillons?
- La LRT ou Essure doit-elle être remplacée par la fimbriectomie?
- Intérêt d'une salpingectomie systématique en cas d'hystérectomie ou d'ovariectomie?



## Traitements

- Spécifiques des voies PI3K/PTEN (endométriode), inhibiteurs KRAS/BRAF ou MAPK kinase (séreux), chimiothérapie des cancers coliques dans les cancers mucineux
- Chimiothérapie après découverte de STIC (salpingectomie ou lavage péritonéal)?