

# Carcinome ovarien

Sara Imboden, Urban Novak, Michael D. Mueller

Frauenklinik, Inselspital Bern

## Quintessence

- D'importants progrès ont été réalisés ces dernières années dans les connaissances de l'étiologie et de l'oncogenèse du carcinome ovarien.
- Les bases du traitement restent d'abord le traitement chirurgical, avec résection complète, y compris staging, avec lymphadénectomie pelvienne et para-aortique, et la chimiothérapie primaire avec platines.
- Avec les connaissances en biologie moléculaire, l'espoir réside dans des options thérapeutiques améliorées et plus individualisées.

Le carcinome ovarien, diagnostiqué chez quelque 600 femmes chaque année en Suisse, est la cause de mortalité la plus fréquente par cancer gynécologique. La raison en est l'absence d'une part de symptômes aux stades initiaux et de l'autre d'un dépistage efficace.

Env. 90% des carcinomes ovariens sont d'origine épithéliale et comptent plusieurs entités. Ces dernières années ont montré que ces carcinomes épithéliaux proviennent de 2 voies moléculaires ayant chacune leur propre évolution clinique (tab. 1 ↩). Les tumeurs de type I sont issues de l'épithélium ovarien et de kystes d'épithélium germinatif des canaux de Müller. Parmi ces carcinomes ovariens de type I figurent les carcinomes mucineux, endométrioïdes et à cellules claires, et les carcinomes séreux low-grade (= microcapillaires). Leur sont opposés les carcinomes de type II, issus peut-être de l'épithélium tubaire. Des mutations du gène tumosuppresseur p53 jouent un rôle central dans la genèse de ce type. Il comprend les carcinomes séreux high-grade, les tumeurs mixtes de Müller et les carcinomes indifférenciés. Tous sont caractérisés par des évolutions agressives et ont déjà fait des métastases multiples lors de la pose de leur diagnostic [1].

Le carcinome ovarien envahit d'abord le péritoine, puis le rétropéritoine par voie lymphatique. Du fait que sa métastatisation est initialement oligosymptomatique, de nombreux organes sont déjà touchés lors de la pose du diagnostic de cancer de l'ovaire.

Le traitement standard du carcinome ovarien comporte une résection complète de toutes ses manifestations macroscopiquement visibles, et ensuite un traitement adjuvant avec platine et taxane. Chirurgie et chimiothérapie sont complémentaires, mais une chirurgie insuffisante ne peut être compensée par la chimiothérapie. L'utérus, les annexes, le péritoine du petit-bassin, parfois aussi les organes voisins, sont souvent touchés et généralement réséqués en bloc lors de l'opération.

3–17% des carcinomes ovariens sont diagnostiqués chez des femmes de moins de 40 ans. Compte tenu de critères bien définis, une partie de ces femmes peut se voir proposer un traitement conservant leur fertilité sans compromission du résultat oncologique.

## Epidémiologie, facteurs de risque et étiologie

Du fait que la Suisse ne dispose d'aucun registre national des cancers, les chiffres statistiques suisses sont extrapolés à partir des registres de quelques cantons, recouvrant env. la moitié de la population globale. L'incidence du cancer de l'ovaire est en Suisse de 11,5 nouveaux cas pour 100 000 femmes et par an, ce qui veut dire que chaque année en Suisse env. 580 nouveaux cas sont diagnostiqués et que 430 femmes en meurent. Cette incidence correspond à peu près à celle de l'Europe centrale (13,1/100 000) ou d'Amérique du Nord (12,3/100 000).

La distribution géographique du carcinome ovarien varie dans le monde. Son incidence augmente en fonction de la latitude à partir de l'équateur. Une corrélation inverse a pu être démontrée entre exposition solaire régionale et risque de mourir d'un cancer de l'ovaire. Selon une petite étude de contrôle de cas, la vitamine D semble avoir un effet protecteur contre ce cancer.

L'un des plus importants facteurs de risque du cancer de l'ovaire est une anamnèse positive chez une parente du premier degré. Les parentes du 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> degré de ces patientes ont un risque d'avoir un carcinome ovarien 3,6 et 2,9 plus élevé que celles dans la parenté desquelles il n'y a pas ce cancer. La découverte des mutations BRCA1 et BRCA2 chez 10–12% des femmes ayant un carcinome ovarien a confirmé la suspicion d'une prédisposition génétique. Les femmes ayant l'une de ces mutations BRCA1 ou BRCA2 ont un risque de resp. 40 et 27% de développer un cancer de l'ovaire au cours de leur existence. Une fois leur planning familial réalisé, une annexectomie bilatérale par laparoscopie est recommandée à ces femmes.

2–3% des cancers de l'ovaire se voient dans des familles ayant un syndrome HNPCC (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) ou de Lynch. Même si dans ces familles les carcinomes du côlon et de l'endomètre sont beaucoup plus fréquents, le risque à vie de carcinome ovarien est de 10–13%. Avec une anamnèse familiale positive, les femmes ayant un cancer de l'ovaire devraient se voir proposer une consultation génétique.

L'infertilité est associée à un risque 2 fois plus élevé de cancer de l'ovaire. Nul ne peut affirmer que les tech-

**Tableau 1**

Modèle dualiste de la pathogénèse du carcinome ovarien (Kurmann et al., 2010).

	Type I	Type II
<b>Histologie</b>	Carcinomes séreux low-grade (LGSC) Endométrioïde low-grade A cellules claires Mucineux	Carcinomes séreux high-grade Mésodermiques malins Tumeurs mixtes (carcinosarcomes) Carcinomes indifférenciés
<b>Précurseurs</b>	Tumeurs borderline Kystes d'endométriiose	Carcinomes tubaires intraépithéliaux dans les fimbries («STIC»)
<b>Clinique</b>	Souvent grosses tumeurs Souvent limités à l'ovaire (stade Ia) Evolution relativement bénigne	75% de stades III et IV Progression rapide Pratiquement inguérissables malgré chirurgie radicale et chimiothérapie
<b>Génétique moléculaire</b>	Génétiquement plus stables que carcinomes high-grade Plusieurs mutations, mais pas TP53	Chromosomiquement très instables Mutations TP53 dans env. 95% Inactivation du BRCA dans 40–50%

niques de reproduction augmentent ce risque. Les inhibiteurs de l'ovulation par contre ont un effet protecteur contre le carcinome ovarien. Leur prise pendant 3 ans ou plus abaisse le risque de cancer de l'ovaire de 30–50%. Les grossesses, surtout après 35 ans, et l'allaitement ont également un effet protecteur. Une grossesse abaisse ce risque d'un tiers, et chaque nouvelle grossesse l'abaisse encore davantage.

Avec la localisation intra-abdominale des ovaires et le stade généralement avancé lors de la pose du diagnostic, il était jusqu'ici difficile de caractériser les stades précurseurs d'un carcinome ovarien. Même si la genèse de ce cancer n'est toujours pas définitivement précisée, les carcinomes ovariens sont subdivisés en 2 types sur la base d'études cliniques et de génétique moléculaire. Les carcinomes de type I, dont l'évolution est généralement moins agressive, se développent par étapes à partir de stades précurseurs. Des foyers d'endométriiose avec cellules atypiques ont par ex. pu être découverts. Ce qui pourrait expliquer pourquoi les femmes ayant une endométriiose ont plus souvent un carcinome ovarien que celles qui n'en ont pas. Les carcinomes de type II, agressifs, sont issus de kystes d'inclusion à la surface de l'ovaire, du péritoine ou du pavillon fimbrial de la trompe. Une équipe de chercheurs américaine est parvenue récemment à découvrir chez la souris un épithélium de transition au niveau du hile de l'ovaire, dans lequel ils ont pu identifier des cellules souches ayant dégénéré en cellules de carcinome ovarien après suppression expérimentale du p53.

### Classification histologique et clinique

Selon la dernière classification de l'OMS, les tumeurs ovariennes cancéreuses sont classées histologiquement en fonction de leur origine (tab. 2 ) . Un facteur d'estimation du pronostic et d'indication au traitement adjuvant est le stade de différenciation histologique, surtout pour le carcinome séreux. La classification va de G1 (bien différencié) à G3 (mal différencié). De récentes études ont montré que le carcinome ovarien séreux high-grade (HGSOC) peut être subdivisé en 3 sous-

types selon les anomalies de l'ADN de ses cellules tumorales. La résistance aux platines est en corrélation négative avec l'importance de ces anomalies. Une typisation plus spécifique des carcinomes ovariens permettra bientôt des traitements plus individualisés.

Les tumeurs borderline forment un sous-groupe de cancers de l'ovaire ayant un excellent pronostic, avec une survie à 10 ans de 95%. Il s'agit là de proliférations épithéliales sans invasion du stroma. Leur diagnostic est la plupart du temps posé au stade initial, contrairement aux autres cancers de l'ovaire. Dans le but d'abaisser le risque de récurrence, relativement faible, un staging peropératoire complet est effectué (cytologie par lavage, annexectomie bilatérale, hystérectomie, omentectomie et biopsies péritonéales, de même qu'appendicectomie en cas de tumeur mucineuse borderline). Un tiers des femmes ayant des tumeurs borderline ont moins de 40 ans et veulent souvent encore avoir des enfants. Plusieurs études ont montré qu'une opération conservant la fertilité, si nécessaire suivie de techniques de la reproduction, peut leur être proposée sans effet défavorable sur leur pronostic [2].

Pour les stades cliniques ayant une influence sur l'intervention chirurgicale, c'est la classification selon la FIGO 2009 qui est utilisée (tab. 3 ) . La découverte de métastases ganglionnaires lymphatiques a une importance particulière, car elles confirment un stade III avancé. Ce qui influence les examens diagnostiques et le staging du carcinome ovarien.

### Symptômes et diagnostic

Une pathologie annexielle peut se manifester par des douleurs, une constipation, une pollakiurie ou une sensation de pression abdominale. Avec toute la place qu'il y a dans l'abdomen, elle peut être très volumineuse avant de déclencher des symptômes locaux (fig. 1 ) . Le diagnostic est donc souvent posé sur la base de symptômes B aspécifiques.

Pour le diagnostic d'une pathologie annexielle, c'est l'échographie transvaginale qui est le standard-or. Plusieurs critères ont été identifiés (volume et structure de

**Tableau 2**

Classification histologique des tumeurs ovariennes malignes.

**1. Tumeurs de l'épithélium superficiel – du stroma**

- a. Séreuses
- b. Mucineuses
- c. Endométrioïdes
- d. A cellules claires
- e. De Brenner (à cellules transitionnelles)
- f. Epithéliales mixtes
- g. Carcinomes indifférenciés
- h. Autres (tumeurs pavimenteuses)

**2. Tumeurs du cordon germinal – du stroma germinal**

- a. Thécomes
- b. Tumeurs à cellules granuleuses
- c. Androblastomes/tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig
- d. Gynandroblastomes
- e. Tumeurs à cellules graisseuses
- f. Autres

**3. Tumeurs à cellules germinales**

- a. Dysgerminome
- b. Carcinome embryonnaire
- c. Polyembryome
- d. Tumeur du sac vitellin
- e. Choriocarcinome non gestationnel
- f. Tératomes
- g. Tumeurs mixtes de a–f

**4. Tumeurs mixtes des cellules germinales – du cordon – du stroma glandulaire germinal**

- a. Gonadoblastome
- b. Non classées

**5. Tumeurs mixtes de 1–4****6. Tumeurs mésenchymateuses sans spécificité ovariennes****7. Tumeurs du tissu hématopoïétique et lymphatique****8. Tumeurs non classées****9. Tumeurs métastatiques****10. Lésions pseudotumorales**

la tumeur ovarienne, présence d'ascite, réponse au Doppler) pour estimer le risque de malignome. Le marqueur tumoral CA-125 peut être utile pour en différencier le degré de malignité. Mais sa sensibilité et sa spécificité sont globalement insuffisantes dans le diagnostic primaire, vu que le CA-125 n'est augmenté que dans 50% des cancers de l'ovaire au stade précoce et 75–90% au stade avancé. Plusieurs études ont démontré que pas plus l'échographie que le dosage du CA-125, ni l'association de ces 2 méthodes, ne sont indiqués pour le dépistage. Une pathologie annexielle persistant plus de 3 mois (surtout chez une patiente postménopausée) doit être précisée par l'histologie.

Une tomographie computerisée (TC) est souvent indispensable pour planifier au mieux l'intervention chirurgicale et évaluer l'extension de volumineuses tumeurs ovariennes, avec éventuelle atteinte d'autres organes (vessie, intestin, foie, etc.). Mais la TC, et même la PET-TC, sont peu indiquées pour apprécier l'envahissement des ganglions lymphatiques. La sensibilité de la TC n'est que de 62%, sa spécificité de 85%, sa valeur prédictive positive de 50%, et négative de 90%. Le standard-or du diagnostic des métastases ganglionnaires pelviennes et para-aortiques est le staging peropératoire.

**Traitement chirurgical**

Le traitement chirurgical joue un rôle central dans le carcinome ovarien. Un staging peropératoire bien fait (comportant toujours une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique) et une première intervention radicale, adaptée au stade et à la biologie tumorale, sont les événements critiques du traitement des tumeurs de l'ovaire. Plusieurs travaux ont démontré que la survie globale et sans récurrence des patientes est nettement meilleure dans les centres opérant plus de 20 cancers de l'ovaire par an. Le staging du carcinome ovarien comprend classiquement une hystérectomie, une annexectomie bilatérale, une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique, une omentectomie, une appendicectomie et de nombreuses biopsies péritonéales dans les 4 quadrants et les coupes diaphragmatiques. Cass et al. ont par ex. pu montrer dans un collectif de patientes ayant un carcinome ovarien unilatéral au stade I, qu'un ganglion lymphatique était envahi dans 15% des cas, dont 20% d'atteinte contro- ou bilatérale. Les stades initiaux peuvent être opérés par laparoscopie (fig. 2 ) et l'éventuelle chimiothérapie postopératoire peut être mise en route après quelques jours déjà. Aux stades avancés, c'est l'exérèse complète de toutes

**Tableau 3**

Classifications FIGO et TNM des carcinomes ovariens.

TNM	FIGO	Status
<b>T1</b>	<b>I</b>	<b>Tumeur limitée aux ovaires</b>
T1a	IA	Tumeur limitée à un ovaire, capsule intacte, aucune tumeur à la surface de l'ovaire
T1b	IB	Tumeur des deux ovaires, capsules intactes, aucune tumeur à la surface des deux ovaires
T1c	IC	Tumeur d'un ou des deux ovaires avec rupture capsulaire, tumeur à la surface d'un ou des deux ovaires ou cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
<b>T2</b>	<b>II</b>	<b>Tumeur d'un ou des deux ovaires et envahissant le bassin</b>
T2a	IIA	Extension et/ou implantations dans l'utérus et/ou les trompes
T2b	IIB	Extension à d'autres organes pelviens
T2c	IIC	Extension dans le bassin (2a ou 2b) et cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
<b>T3</b>	<b>III</b>	<b>Tumeur d'un ou des deux ovaires avec métastases péritonéales confirmées à l'histologie en dehors du bassin et/ou métastases ganglionnaires lymphatiques régionales</b>
et/ou N1		
T3a	IIIA	Métastases péritonéales au-delà du bassin
T3b	IIIB	Métastases péritonéales macroscopiques au-delà du bassin, la plus grande ≤2 cm
T3c	IIIC	Métastases péritonéales macroscopiques au-delà du bassin, la plus grande >2 cm et/ou métastases ganglionnaires lymphatiques régionales
et/ou N1		
<b>M1</b>	<b>IV</b>	<b>Métastases à distance (autres que métastases péritonéales)</b>

les manifestations tumorales macroscopiquement visibles qui détermine le pronostic (fig. 3 ). Elle comporte souvent résection intestinale, péritonectomie, splénectomie et résection hépatique partielle, et exige une collaboration interdisciplinaire. Si une exérèse complète de la tumeur n'est techniquement pas possible, de nombreuses biopsies sont prélevées, l'opération est terminée et dès que l'histologie définitive est donnée, une chimiothérapie néoadjuvante est mise en route. En règle générale, une nouvelle opération est effectuée après 3 cycles. Selon une étude très souvent citée, dans le carcinome ovarien aux stades FIGO IIIC et IV, le résultat d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une nouvelle opération est aussi bon que celui de l'opération primaire, avec une morbidité et une mortalité plus faible [3]. Il faut cependant savoir que dans cette étude, une résection chirurgicale optimale n'a été effectuée que chez 50% des patientes du groupe témoin

avec opération primaire, et que la survie moyenne n'a été que de 30 mois dans les 2 groupes, ce qui fait que certaines questions se posent quant au design et aux résultats de cette étude. Il y a en plus des arguments voulant que la résistance aux platines pourrait être plus fréquente chez les patientes ayant reçu le traitement néoadjuvant. L'étude de Vergote et al. a cependant aussi montré qu'indépendamment du moment de l'opération, une résection complète est le facteur de survie le plus important.

L'intérêt de l'opération d'une récurrence est controversé. Un travail a montré qu'une résection complète de tous les foyers tumoraux prolongeait la survie globale et sans récurrence [4]. Une opération peut être indiquée dans des cas isolés de troisième ou quatrième récurrence.

## Chimiothérapie

Une chimiothérapie par platine est en principe indiquée chez les patientes opérées d'un cancer de l'ovaire. Ce n'est qu'aux stades IA/IB de carcinomes à faible risque (par ex. endométriode, séreux et bien différencié), et après staging peropératoire complet qu'il est possible de renoncer à une chimiothérapie postopératoire.

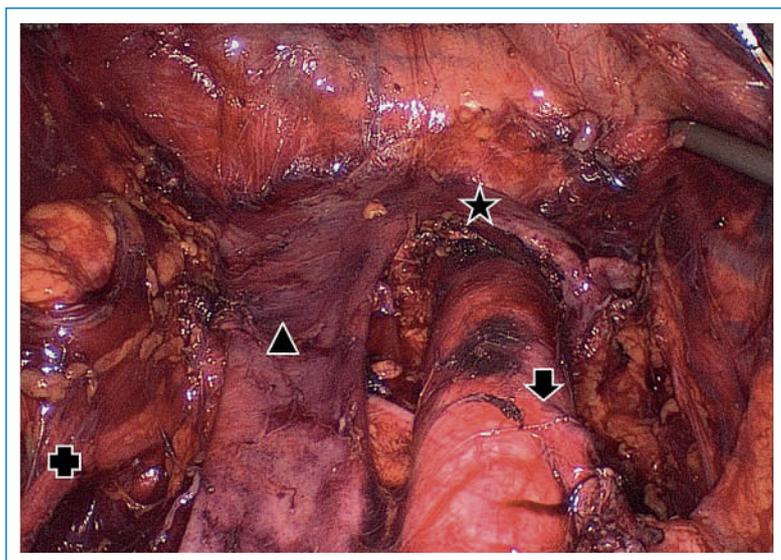
A partir du stade clinique IC, un avantage significatif de survie a pu être démontré après chimiothérapie postopératoire. En règle générale, 3 cycles de carboplatine et paclitaxel sont suffisants au stade IC.

Dans le carcinome ovarien à un stade avancé, la chimiothérapie postopératoire comprend 6 cycles de carboplatine et paclitaxel. Alors que l'adjonction d'autres médicaments n'a pas permis d'améliorer les résultats de cette chimiothérapie standard, seule l'injection intrapéritonéale et hebdomadaire de paclitaxel a pu y parvenir [5].

Du fait que le carcinome ovarien reste généralement à l'intérieur de la cavité abdominale même à un stade avancé, l'administration d'une chimiothérapie intrapéritonéale semble évidente. Trois grandes études de phase III ont pu montrer l'efficacité d'un tel traitement,

**Figure 1**

Un «omental cake», épiploon envahi par des métastases tumorales.



**Figure 2**

Vue LSC d'une lymphadénectomie para-aortique complète.

★ V. rénale gauche

↓ Aorte avec départ de l'a. mésentérique inf.

▲ V. cave

✚ Uretère droit



**Figure 3**

Petite métastase péritonéale. Ces foyers doivent être activement recherchés et résectés.

avec un avantage de survie significatif. Mais cette forme de traitement n'est pas parvenue à s'imposer comme standard en raison de sa forte toxicité. De nouvelles études sont actuellement effectuées dans le monde entier, dans lesquelles la chimiothérapie intra-abdominale est comparée au traitement standard par carboplatine et paclitaxel.

Même dans le cancer de l'ovaire, des améliorations peuvent être attendues de traitements ciblés, basés sur des connaissances de sa pathogenèse moléculaire. Le mieux examiné actuellement est l'anticorps monoclonal anti-facteur de croissance VEGF (vascular endothelial growth factor) bévacicumab (Avastin®). Le bévacicumab, associé à la chimiothérapie et ensuite au traitement d'entretien, a été testé en première intention et comme traitement de récurrences du carcinome ovarien sensible et non sensible aux platines, et semble présenter un avantage cliniquement significatif surtout dans ces deux dernières situations.

D'autres traitements ciblés, par ex. anti-IGFR ou -EGFR, inhibiteurs de la PARP ou des récepteurs de l'acide folique, sont examinés et leurs premiers résultats cliniques sont très prometteurs avec des effets indésirables relativement discrets.

#### Correspondance:

Dr Sara Imboden

Oberärztin Frauenklinik Bern

Effingerstr. 102

CH-3010 Bern

[Sara.Imboden\[at\]insel.ch](mailto:Sara.Imboden[at]insel.ch)

#### Références

- 1 Steffensen KD, Waldstrøm M, Grove A, Lund B, Pallisgård N, Jakobsen A. Improved classification of epithelial ovarian cancer: results of 3 danish cohorts. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(9):1592-600.
- 2 Eskander RN, Randall LM, Berman ML, Tewari KS, Disaia PJ, Bristow RE. Fertility preserving options in patients with gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(2):103-10.
- 3 Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-53.
- 4 Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(2):289-95.
- 5 Raja FA, Chopra N, Ledermann JA. Optimal first-line treatment in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 10:x118-27.