Revues générales
Cancérologie

Cancer épithélial de l'ovaire

RÉSUMÉ : Le cancer épithélial de l'ovaire est la cause la plus fréquente de décès par cancer gynécologique en 2015. Typiquement, le diagnostic est porté chez des patientes post-ménopausées ayant présenté pendant quelques mois une symptomatologie de douleur et distension abdominale.
À ce stade, la plupart des patientes présentent une maladie avancée (stade FIGO III) pour laquelle le traitement de référence reste l'association d'une chimiothérapie cytotoxique à base de sels de platine et d'une résection chirurgicale ultraradicale. Même si ce traitement peut être curatif, notamment en cas de stade limité, la plupart des patientes vont développer des récidives avec des intervalles libres de plus en plus courts. Pour les patientes ayant une sensibilité aux sels de platine, la maladie peut être contrôlée souvent plus de 5 ans.
Les thérapies ciblées, comme les anti-angiogéniques et les inhibiteurs de PARP ou *Poly(ADP-ribose) polymerase-1*, offrent des perspectives d'amélioration de survie. Les dépistages systématiques en population générale, dont l'objectif serait de permettre un diagnostic plus précoce, restent à ce jour sans bénéfice démontré.

→ **Y. DELPECH**
Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Lariboisière – Université Paris Diderot, Paris 7, PARIS.

Le cancer épithélial de l'ovaire est le sixième cancer féminin à l'échelle mondiale, mais seulement le huitième en France après les cancers du sein, colorectal, du poumon, de l'endomètre, de la thyroïde, du pancréas et le mélanome. On note 4 615 nouveaux cas et 3 140 décès par an en France, en 2012. C'est le cancer gynécologique le plus sévère avec une survie globale à 5 ans de 40 %. En fonction du stade FIGO, la survie globale à 5 ans passe de 80 % pour un stade limité à l'ovaire à seulement 10 % en cas de stade IV.

La gestion des tumeurs épithéliales de l'ovaire demande une expertise chirurgicale, oncologique, radiologique, en anatomopathologie et en soins palliatifs. Une équipe multidisciplinaire spécialisée est essentielle afin de garantir une prise en charge optimale.

L'anatomopathologie des cancers épithéliaux ovariens est hétérogène. Chaque sous-type de cancer ovarien arbore des mutations génétiques, qui sont en cours d'investigation pour leur potentiel de prédiction de l'efficacité des thérapies ciblées.

Facteurs de risque

Certaines mutations germinales sont clairement associées à un risque accru de cancer de l'ovaire. Les mécanismes exacts, qui expliquent comment ces gènes sont impliqués, ne sont pas encore élucidés. Les gènes les plus communément atteints sont ceux associés à la réparation par recombinaison homologue des cassures double brin de l'ADN, comme *BRCA1* et *BRCA2*, ou l'un des quatre gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (appelé *MMR*) qui intéresse le syndrome de Lynch (associés aux cancers de l'endomètre et du côlon). On estime que 10 % environ des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique.

D'autres associations ont été retrouvées *via* les grandes études épidémiologiques. Le risque de cancer de l'ovaire paraît diminué lorsque le nombre de cycles anovulatoires augmente, comme dans le cas d'une grossesse ou lors de l'utilisation d'une contraception orale [1]. Les stimulations ovariennes supraphysiologiques, dans le cadre du traitement de l'infertilité, ont été incriminées pour augmenter le risque de tumeur ovarienne *borderline*, mais rien n'a été prouvé [2]. En cas de ligature tubaire, le risque de cancer ovarien serait diminué probablement par réduction du reflux menstruel.

L'endométriose a également été reliée au cancer de l'ovaire. En effet, l'endométriose est parfois retrouvée adjacente à un adénocarcinome endométrioïde, ou à un adénocarcinome à cellules claires [3]. Certaines études prospectives cas-contrôle ont montré une incidence augmentée de cancer de l'ovaire chez des femmes porteuses d'une endométriose documentée.

Le dépistage

L'âge médian de découverte d'un cancer de l'ovaire est de 63 ans en population générale et 10 ans plus tôt en cas de prédisposition génétique. Le risque de développer un cancer ovarien au cours de sa vie est de l'ordre de 1/60 dans les pays occidentaux.

Aucun dépistage n'est actuellement recommandé en population générale. De nombreuses publications se sont penchées sur l'intérêt du CA 125 et de l'échographie pelvienne endovaginale systématique. Le principal écueil du CA 125 est sa très faible spécificité, avec une faible sensibilité en cas de cancer ovarien précoce. En effet, près de la moitié des carcinomes ovariens précoces ont un dosage du CA 125 normal. Quant à l'échographie, elle est également peu sensible dans ce contexte. La combinaison échographie et CA 125 n'offre aucun avantage. La valeur prédictive de l'association n'est que de 23,5 % [4].

Le dosage du CA 19-9 a montré un intérêt dans le diagnostic des tumeurs mucineuses. Cependant, compte tenu de l'absence de spécificité du CA 19-9 et de la faible prévalence des tumeurs ovariennes mucineuses, le dosage du CA 19-9 systématique n'est pas recommandé devant la découverte d'une masse ovarienne.

Plus récemment, un nouveau marqueur, le HE4 (*Human epididymal protein 4*), est proposé par certains laboratoires. Il s'agit d'une glycoprotéine, exprimée dans les cellules épithéliales ovariennes. Sa spécificité semble supérieure au CA 125. Les taux moyens normaux varient en fonction de la période du cycle menstruel et du statut ménopausique. Les résultats sont le plus souvent proposés sous la forme d'un algorithme appelé score ROMA (*Risk of ovarian malignancy algorithm*) qui intègre le résultat du HE4 couplé au CA 125. La performance de l'algorithme ROMA est inférieure à celle du modèle échographique pour la caractérisation des masses ovariennes. L'algorithme ROMA nécessite des études complémentaires avant une utilisation en routine.

Anatomopathologie

Les tumeurs épithéliales représentent 90 % des cancers de l'ovaire. La variété séreuse est la plus commune. On peut, plus rarement, observer des tumeurs mucineuses, endométrioïdes, à cellules claires, de Brenner, mixtes ou indifférenciées. Elles sont classées par grade histologique de 1 à 3.

Une classification prenant en compte les données de biologie moléculaire a été proposée par l'équipe de Kurman, et devient de plus en plus utilisée en pratique courante. On observe deux grands groupes [5] :

– **les tumeurs de type 1** qui réunissent les carcinomes séreux de bas grade, les carcinomes mucineux, les carcinomes endométrioïdes, les carcinomes à cellules claires et les tumeurs de Brenner. Les tumeurs de type 1 sont d'évolution plutôt lente, avec un index de prolifération faible (Ki67) ;

– **les tumeurs de type 2** qui regroupent les carcinomes séreux de haut grade, les carcinomes indifférenciés et les carcinosarcomes. Elles sont de pronostic beaucoup plus péjoratif que le type 1. Leur index de prolifération est élevé, les rendant très chimiosensibles, au moins au début de leur évolution, mais par là même très agressives et récidivantes. Au niveau moléculaire, les tumeurs de type 2 sont associées à des mutations génétiques portant sur la réparation de l'ADN, notamment les gènes *p53* et *BRCA*.

Place de l'imagerie

>>> **L'échographie** est l'examen de première intention pour la caractérisation des masses annexielles. Certains critères morphologiques sont évocateurs de malignité : masse hétérogène, présence de cloison épaisse, végétation ou épaississement focal de la paroi, association à un épanchement abdominal. L'échographie couplée au Doppler permet de faire la distinction entre bénin/malin dans 80 à 85 % des cas.

>>> **L'IRM abdominopelvienne** est proposée pour la caractérisation des masses ovariennes pour lesquelles l'échographie n'est pas formelle, en particulier lorsqu'elles sont volumineuses. L'IRM avec injection de gadolinium a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 94 %. Elle permet également de mieux évaluer l'envahissement locorégional.

>>> **Le scanner thoraco-abdominopelvien** avec injection de produit de contraste

Revues générales
Cancérologie

est recommandé dans tous les cas pour réaliser le bilan d'extension. La sensibilité du scanner dépend de la taille des lésions. Elle est d'environ 85 % pour les lésions centimétriques et seulement de 25-50 % pour les lésions de petite taille. Pour ce qui est de l'évaluation ganglionnaire, le scanner reste le *gold standard*, mais avec une sensibilité de seulement 40 %. En cas de maladie avancée, il permet également de rechercher des critères de non-résécabilité chirurgicale, en particulier dans les zones difficilement explorées par la cœlioscopie comme en rétropéritonéal.

>>> **Le TEP TDM** ne constitue pas un examen standard dans le bilan des cancers ovariens.

Stratégie thérapeutique

1. Chirurgie

L'objectif de la chirurgie est d'obtenir un diagnostic histologique, de réaliser l'exérèse de l'ensemble des lésions cancéreuses et d'établir la classification FIGO, qui a été récemment mise à jour en 2014 (***tableau I***). La chirurgie inclut au minimum une hystérectomie totale, une annexectomie bilatérale, une omentectomie et un "débulking" de toute lésion tumorale visible. Ce traitement doit être réalisé par un chirurgien familiarisé avec la chirurgie oncologique gynécologique, et est classiquement réalisée par laparotomie médiane. La lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique est nécessaire à l'établissement de la classification FIGO, mais les essais cliniques n'ont jamais pu démontrer un bénéfice de ce geste en termes de survie. Dans les stades très précoces (IA, IB grade 1 ou 2), la lymphadénectomie peut permettre d'éviter l'administration de chimiothérapie en permettant d'éliminer d'éventuelles métastases ganglionnaires occultes, qui surclasseraient les patientes en stade III (30 % des stades présumés limités à l'ovaire).

Stades FIGO	Définition
Stade I	**Tumeur limitée aux ovaires (un ou les deux)**
Stade IA	Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal.
Stade IB	Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal.
Stade IC*	Tumeur limitée à un ou aux deux ovaires, avec soit rupture capsulaire, soit tumeur à la surface des ovaires, soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal.
Stade II	**Tumeur intéressant un ou les deux ovaires avec extension pelvienne**
Stade IIA	Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.
Stade IIB	Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.
Stade III	**Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale**
Stade IIIA**	Métastases rétropéritonéales ± péritoine.
Stade IIIB	Métastases péritonéales extrapelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies.
Stade IIIC	Métastases péritonéales extrapelviennes > 2 cm ± adénopathies
Stade IV* **	**Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)**

*** stade IC :** IC1 : rupture peropératoire ; IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface ; IC3 : cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.
**** stade IIIA :** IIIA1 : adénopathie rétropéritonéale seule (prouvée par cytologie/histologie) ; IIIA1 (i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤ 10 mm ; IIIA1 (ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie > 10 mm ; IIIA2 : extension péritonéale ± adénopathies.
***** stade IV :** cancer de l'ovaire avec métastases à distance.
IVA : plèvre (cytologie positive) ; IVB : autres métastases y compris adénopathies inguinales.

TABLEAU I : Mise à jour 2014 de la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique des cancers de l'ovaire (FIGO).

Chez les femmes fertiles présentant un stade I unilatéral confirmé par une stadification adéquate, un traitement chirurgical conservateur peut être considéré après consultation d'oncofertilité. L'utérus et l'ovaire controlatéral peuvent être préservés en cas de tumeur bien différenciée, sans lésion visible macroscopique, visible controlatérale. Il s'agit principalement des formes séreuses de bas grade, des formes endométrioïdes grade 1 ou 2 et des formes mucineuses. Une chimiothérapie peut être réalisée même en cas de préservation de la fertilité. Dans les formes avancées, la cœlioscopie diagnostique est souvent la première étape (***fig. 1***). De plus, la cœlioscopie permet de confirmer le diagnostic, d'évaluer la résécabilité des lésions. Pour cela, des scores de résécabilité ont été créés puis validés sur des cohortes prospectives.

Le score le plus adapté à l'évaluation de la résécabilité par cœlioscopie est le score de Fagotti, qui contient sept paramètres : l'atteinte de l'épiploon, la carcinose péritonéale, l'atteinte des coupoles diaphragmatique, la rétraction mésentérique, l'infiltration intestinale, l'infiltration de l'estomac et la présence de métastases hépatiques [6]. Chaque item est noté 2 ou 0 selon qu'il est présent ou non. Lorsque le score est

FIG. 1 : Carcinose péritonéale dans un cancer de l'ovaire avancé, parallélisme entre les images scannographiques (A et B) et cœlioscopiques (C et D). Patiente de 82 ans avec un carcinome séreux de haut grade stade IIIC (**A et C**), volumineuse ascite périhépatique (**a**) et périsplénique avec nodules de carcinoses sur la coupole diaphragmatique droite (**flèche**), (**B et D**) masse ovarienne (*) avec carcinose pelvienne.

supérieur à 8, la probabilité de parvenir à une cytoréduction optimale lors de la laparotomie est nulle. Quoiqu'il en soit, les scores doivent toujours être mis en balance avec l'état général de la patiente, faisant décider de la faisabilité de la chirurgie.

Lorsqu'une chirurgie extensive est décidée, celle-ci doit toujours être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le bilan nutritionnel et une nutrition adaptée sont indispensables en préopératoire. En cas d'âge supérieur à 75 ans, une évaluation oncogériatrique doit également être réalisée. Le reliquat macroscopique en fin d'intervention est l'un des facteurs pronostiques principaux dans les formes avancées du cancer de l'ovaire. Il existe un consensus pour ne plus réaliser de chirurgie suboptimale, c'est-à-dire que la chirurgie de "débulking" ne doit être réalisée que lorsque celle-ci permet un reliquat macroscopique nul.

Dans les formes avancées, la question du moment de la chirurgie par rapport à la chimiothérapie est largement débattue. Initiale ou intervallaire, il est encore difficile de conclure. La chimiothérapie première augmente le taux de résection complète, limite la morbidité et la mortalité associées au geste opératoire. Sur le plan de la survie, les résultats critiqués de l'essai randomisé de Vergote *et al.* étaient en faveur de la non-infériorité de la chimiothérapie néoadjuvante par rapport à la chirurgie première.

2. Chimiothérapie de première ligne

- ***Dans les formes précoces (stade I ou II)***

La chimiothérapie adjuvante, en cas de tumeur de l'ovaire de stade précoce, est indiquée dans tous les cas sauf s'il s'agit d'un stade IA ou IB grade 1 ou 2. La chimiothérapie permet une amélioration des taux de survie globale de 8 %, avec un *hazard ratio* à 0,67. Dans cette situation, l'attitude actuelle est la réalisation d'au moins trois cycles de carboplatine-paclitaxel après la chirurgie complète, l'option étant d'aller jusqu'à six cures.

- ***Dans les formes avancées***

La chimiothérapie améliore la survie des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire stade III et IV, que la chirurgie soit complète ou suboptimale.

Depuis de nombreuses années, le standard reste carboplatine (AUC5 ou 6), paclitaxel (175 mg/m² 3 h) délivrés jusqu'à un total de six cycles. Les essais ayant testé l'adjonction d'un troisième agent cytotoxique n'ont jamais montré de bénéfice de survie.

Concernant les anti-angiogéniques, deux essais randomisés – GOG 218 et ICON7 – ont montré un bénéfice de survie sans progression grâce à l'utilisation du bevacizumab (Avastin) chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire avancé après chirurgie à intention maximale, ou définitivement inopérable [7, 8]. Le bevacizumab était débuté au premier ou au deuxième cycle, puis poursuivi en traitement d'entretien pendant 9 à 12 mois. Cependant, le bénéfice paraissait transitoire, disparaissant complètement 1 an après l'arrêt du traitement. Aucune des deux études n'a montré de bénéfice en termes de survie globale. En France, l'AMM du bevacizumab en situation adjuvante concerne les patientes de stades III ou IV après chirurgie complète, incomplète, ou inopérable.

La chimiothérapie intrapéritonéale a, depuis de nombreuses années, été proposée comme voie d'administration de la chimiothérapie. En effet, la cavité péritonéale est le lieu de diffusion et souvent de récidive chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. L'instillation de chimiothérapie à haute concentration directement en intra-abdominal augmenterait le pouvoir cytotoxique des substances, tout en limitant leur concentration plasmatique. Les survies globales et sans récidive des patientes sont significativement meilleures après traitement intrapéritonéal. Cependant, les données de la littérature rapportent une tolérance médiocre avec des toxicités importantes (digestive, abdominale, hématologique) et des complications liées au cathéter. De fait, en France, la voie intrapéritonéale est proposée seulement en option par des équipes entraînées après chirurgie radicale complète.

Revues générales
Cancérologie

• ***Les inhibiteurs de PARP : olaparib***

L'olaparib est une nouvelle thérapie ciblée ayant montré des résultats spectaculaires dans le traitement des cystadénocarcinomes séreux de haut grade chez des patientes *BRCA* mutées [9].

Les PARP sont des enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN. La voie de réparation de l'ADN *via* les PARP est complémentaire de la voie sous la dépendance de *BRCA*. Ainsi, si l'une des voies est déficiente (la recombinaison homologue par mutation) et si l'autre est bloquée (grâce à un inhibiteur de PARP comme l'olaparib), la cellule meurt par apoptose, alors que la cellule reste viable si une seule des voies est déficiente. Ce mécanisme de létalité s'appelle la létalité synthétique. L'olaparib est administrable par voie orale. La tolérance de ce traitement et acceptable en termes de qualité de vie ; les effets hématologiques, les nausées et la fatigue sont les principaux effets secondaires rapportés. Il s'agit de la première molécule ciblée en oncologie gynécologique dont l'administration est dépendante d'un biomarqueur (*BRCA*). En France, l'AMM date de décembre 2014 et concerne le traitement de maintenance chez les patientes avec une mutation *BRCA* en rechute tardive (> 6 mois), dites sensibles au platine d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade ou de la trompe ou du péritoine.

Pronostic

Le pronostic du cancer de l'ovaire est associé au *performance status*, au stade FIGO, au volume de maladie résiduelle après chirurgie radicale. La survie médiane à 10 ans est de 73-92 % pour les stades I, 45-55 % pour les stades II, 21 % pour les stades III et < 6 % pour les stades IV.

Près de 50 % des patientes de stade FIGO III, qui présentent une réponse complète après chirurgie et chimiothérapie, récidivent avant 5 ans. La récidive est classiquement incurable mais traitable. La médiane de survie après récidive chez les patientes platines sensibles (récidive > 6 mois après la fin des traitements) est de 3 ans, tandis qu'elle n'est que de 1 an chez les patientes platines résistantes (récidive < 6 mois traitements). Classiquement, il s'agit du traitement d'une maladie chronique où les patientes reçoivent de multiples lignes de chimiothérapie cytotoxiques. Le choix des réintroductions des chimiothérapies dans cette situation est à mettre en balance en fonction de la qualité de vie, du contrôle des symptômes et de l'état psychologique de la patiente.

POINTS FORTS

- Le cancer épithélial de l'ovaire est la cause la plus fréquente de décès par cancer gynécologique en 2015.
- Le diagnostic est porté chez des patientes postménopausées, ayant présenté pendant quelques mois une symptomatologie de douleur et distension abdominale.
- La plupart des patientes présentent une maladie avancée (stade FIGO III) pour laquelle le traitement de référence reste l'association d'une chimiothérapie cytotoxique à base de sels de platine et d'une résection chirurgicale ultraradicale.
- Même si ce traitement peut être curatif, notamment en cas de stade limité, la plupart des patientes vont développer des récidives avec des intervalles libres de plus en plus courts.
- Pour les patientes ayant une sensibilité aux sels de platine, la maladie peut être contrôlée souvent plus de 5 ans.
- Les thérapies ciblées, comme les anti-angiogéniques et les inhibiteurs de PARP, offrent des perspectives d'amélioration de survie.
- Les dépistages systématiques en population générale, dont l'objectif serait de permettre un diagnostic plus précoce, restent à ce jour sans bénéfice démontré.

Bibliographie

1. Tsilidis KK *et al.* Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*, 2011;105:1436-1442.
2. Stewart LM *et al.* In vitro fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumours. *Gynecologic Oncology*, 2013;129:372-376.
3. Wiegand KC *et al.* ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*, 2010;363:1532-1543.
4. Partridge EE *et al.* Assessing the risk of ovarian malignancy in asymptomatic women with abnormal CA 125 and transvaginal ultrasound scans in the prostate, lung, colorectal, and ovarian screening trial. *Obstetrics and Gynecology*, 2013;121:25-31.
5. Shih Ie M *et al.* Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*, 2004;164:1511-1518.
6. Fagotti A *et al.* A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol*, 2006;13:1156-1161.
7. Burger RA *et al.* Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011;365:2473-2483.
8. Perren T *et al.* A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011;365:2484-2496.
9. Ledermann J *et al.* Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2014;15:852-861.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.