

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Hédon*

Troisième partie  
**Gynéco-pathologie**



*38<sup>es</sup> JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2014*

# Épidémiologie des lésions précancéreuses annexielles

F. LÉCURU <sup>1, 2, 3</sup> \*, M.A. LE FRÈRE BELDA <sup>1, 2, 3</sup>, A.S. BATS <sup>1, 2, 3</sup>,  
C. NGO <sup>1, 2</sup>, C. BENSAID <sup>1</sup>, C. CORNOU <sup>1, 2</sup>, P. CAPMAS <sup>1, 2</sup>, C. NOS <sup>1</sup>  
(Paris)

## Résumé

*La compréhension de l'épidémiologie et de la physiopathologie des tumeurs malignes épithéliales de l'ovaire a considérablement évolué. Une maladie unique a été remplacée par la juxtaposition de plusieurs pathologies avec des origines différentes. Pour les cancers sévères de haut grade (les plus fréquents), une origine tubaire est maintenant acceptée. Pour les cancers sévères de bas grade, le rôle des kystes d'inclusion est admis. Ces données ont des implications importantes en termes de dépistage et prévention.*

*Mots clés : cancer de l'ovaire, mutation p53, origine tubaire*

- 1 - Centre expert oncologie-gynécologique Paris Descartes - Hôpital européen Georges Pompidou - APHP - 20 rue Leblanc - 75015 Paris
- 2 - Faculté de médecine - Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité - Paris
- 3 - INSERM UMR S1124 - Faculté de médecine - Université Paris Descartes - Paris

\* Correspondant : [fabrice.lecuru@egp.aphp.fr](mailto:fabrice.lecuru@egp.aphp.fr)

### **Déclaration publique d'intérêt**

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec le sujet présenté.

La compréhension de la physiopathologie des cancers de l'ovaire a évolué de façon majeure depuis 10 ans. Précédemment, cette maladie était considérée comme une seule entité, avec des variantes histologiques. Nous savons aujourd'hui que nous sommes face à la juxtaposition de maladies biologiquement différentes.

La physiopathologie a longtemps reposé sur la théorie de Fathalla (1971) et de l'ovulation incessante. Le cancer était issu de l'épithélium de surface ovarien, qui subissait un stress inflammatoire lors des phénomènes d'ovulation-cicatrisation. Cette hypothèse était en accord avec l'expérimentation animale qui montre que l'hyper-ovulation de certaines poules produit des cancers ovariens ; mais aussi des données épidémiologiques humaines (gestité, parité, durée de la vie génitale, utilisation d'une contraception orale, allaitement, etc.). La sensibilité de cet épithélium à la GnRH et aux hormones sexuelles expliquait par ailleurs l'augmentation du risque observé en cas de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou chez les femmes infertiles.

Le problème était que l'on n'observait pas de continuum entre l'épithélium de surface de l'ovaire, les kystes d'inclusion et la majorité des cancers ovariens. La séquence adénome-adénocarcinome, vérifiée pour la plupart des cancers épithéliaux, n'était pas observée (le cancer est issu d'une longue séquence avec un précurseur intraépithélial et passage par une tumeur à un stade précoce). Enfin, les ovaires des femmes prédisposées ne montraient pas de lésions précurseurs.

Surtout, la classification histologique n'était pas superposable à la classification moléculaire, apparue plus récemment. Une nouvelle classification a donc vu le jour.

**Les tumeurs de type 2** (essentiellement les carcinomes séreux de haut grade, les carcinomes indifférenciés et les carcino-sarcomes).

L'analyse rigoureuse des trompes issues d'annexectomies prophylactiques chez des femmes mutées a montré la présence d'anomalies tubaires distales (*Tubal Intra-epithelial Carcinoma*, TIC). Ces lésions, jugées exceptionnelles auparavant, ont été fréquemment retrouvées chez les femmes mutées comme dans une proportion importante de cancers invasifs (jusqu'à 50 %). Les TIC sont caractérisés par une fréquence importante de mutation de la p53. De façon intéressante, les mutations p53 sont identiques dans les TIC et les tumeurs ovariennes adjacentes. La théorie a donc évolué. La lésion initiale siègerait dans les cellules sécrétoires de la trompe avec apparition précoce d'altérations génétiques, en particulier sur p53. Les TIC précèderaient l'apparition d'un cancer séreux de haut grade.

**Les tumeurs de type 1** (carcinomes séreux de bas grade, carcinomes endométrioides et à cellules claires, carcinomes mucineux) ont une évolution plus lente et sont associés à des mutations de KRAS, BRAF, PTEN, BCATENINE.

Il est apparu récemment que cette classification des tumeurs ovariennes en 2 grands types était devenue trop imprécise en regard des nouvelles connaissances concernant l'épidémiologie, les facteurs de risque, les lésions précurseurs, l'évolution et les anomalies moléculaires de ces lésions. Cinq sous-types de cancers ovariens ont ainsi été individualisés avec des précurseurs différents (carcinomes séreux de haut grade, carcinomes endométrioides, carcinomes à cellules claires, carcinomes mucineux et carcinomes séreux de bas grade). Concernant les lésions précurseurs, il est apparu que certains carcinomes séreux de haut grade et de bas grade pourraient avoir une origine tubaire. L'endométriiose serait le précurseur des carcinomes endométrioides et à cellules claires. Par contre l'origine des carcinomes mucineux est plus incertaine.

**Les conséquences sont importantes.**

Les cancers séreux de haut grade, qui sont les plus fréquents, et qui sont observés chez les femmes mutées sont difficiles à dépister par l'imagerie morphologique. Tous les essais sont d'ailleurs négatifs, malgré les contorsions des auteurs pour trouver un résultat. La salpingectomie devient une alternative séduisante à l'annexectomie chez les femmes mutées ; et devient une option dans la population générale à l'occasion d'un geste de chirurgie bénigne. Deux PHRC (programmes hospitaliers

de recherche clinique) sont en cours sur ces sujets. La salpingectomie pourrait être recommandée plutôt que les autres techniques de stérilisation tubaire.

Pour les cancers de type 1, la transition kyste d'inclusion ou endométriose-cancer renforce l'indication du traitement des kystes ovariens, en particulier endométriosiques.

Nous n'avons pas encore de données sur le bien-fondé de ces attitudes. C'est l'enjeu des années qui viennent d'adapter nos stratégies aux connaissances moléculaires et à la physiopathologie.

## Bibliographie

Kurman R, Shih I. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer. Shifting the paradigm. *Human Pathology* 2011;42:918-931.

Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations and clinicopathological features.

*Virchows Arch* 2012;460:237-249.

Bowtel D. The genesis and evolution of high grade serous ovarian cancer. *Nature Rev* 2010;10:803-808.

Vaughan S. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nature Rev Cancer* 2012;11:719-725.