

La cancérogénèse ovarienne: un changement complet de vision

Le texte suivant reprend en le condensant un article en libre accès :

Alison M. Karst and Ronny Drapkin, "Ovarian Cancer Pathogenesis: A Model in Evolution," *Journal of Oncology*, vol. 2010, Article ID 932371, 13 pages, 2010. doi:10.1155/2010/932371

accessible ainsi que la bibliographie complète au lien
<http://www.hindawi.com/journals/jo/2010/932371.html>

Sylvie Mesrine

1. Introduction

Le cancer de l'ovaire touche 204 000 femmes dans le monde chaque année. Malgré son incidence relativement faible, il est responsable de nombreux décès en raison de l'absence de dépistage précoce efficace et d'une symptomatologie très peu spécifique, qui n'apparaît qu'à un stade avancé.

2. Un dépistage décevant

Les meilleurs outils actuellement disponibles pour détecter un cancer de l'ovaire débutant sont l'échographie transvaginale (ETV) et certains marqueurs sériques. Dans l'ensemble, l'ETV n'a pas une sensibilité suffisante pour justifier son utilisation en population générale. L'ETV ne peut détecter que les tumeurs augmentant suffisamment le volume ovarien, alors que les tumeurs séreuses de haut grade se propagent rapidement dans le pelvis avant toute augmentation de taille de l'ovaire. L'ETV seule n'est donc pas une bonne technique de dépistage de première ligne, mais pourrait être utilisée après un dépistage par marqueurs sériques.

Les marqueurs sériques pourraient constituer un outil idéal de dépistage puisque peu invasifs et faciles à utiliser. Le marqueur le mieux étudié est le CA-125, une glycoprotéine transmembranaire de haut poids moléculaire, exprimée par l'épithélium coelomique et des dérivés müllériens, y compris ceux de la trompe, de l'endomètre et de l'endocol [19], mais pas par l'épithélium ovarien normal [20]. Les taux sériques normaux de CA-125 sont inférieurs à 35 U/ml mais sont supérieurs à ces valeurs chez 50 % des patientes atteintes de cancer de l'ovaire au stade précoce, avec donc une faible sensibilité et 90 % des patientes au stade avancé [21– 24]. L'élévation du CA-125 est surtout associée à des tumeurs séreuses, le sous-type le plus courant et le plus mortel de cancer ovarien [25]. Le taux sérique de CA-125 est directement corrélé avec le taux de la production de protéines dans les cellules tumorales et semblent refléter un état de croissance tumorale active [25– 27]. Après sa découverte en 1981 [28], l'utilisation du CA-125 dans le dépistage des cancers de l'ovaire au stade précoce a été beaucoup étudiée. Le CA-125 se révèle élevé chez 25 % des patientes atteintes de cancer de l'ovaire dans les 5 années précédant le diagnostic [29]. Cependant, outre le problème de la faible sensibilité du CA-125 sérique, son élévation dans un large éventail d'affections bénignes (telles les affections inflammatoires pelviennes, l'endométriose, les fibromes utérins et les kystes ovariens) entraîne un pourcentage important de faux positifs [30]. Jusqu'ici, le CA-125 n'a pas démontré une sensibilité suffisante pouvant justifier son utilisation dans le dépistage des cancers ovariens au stade précoce des femmes asymptomatiques [31], mais des études à long terme sont toujours en cours. Dans l'intervalle, CA-125 demeure un outil précieux pour la réponse à une chimiothérapie de surveillance et

de détection des rechutes après traitement mais sans bénéfice démontré dans la survie [32, 33]. Certains groupes ont essayé de créer des « marqueurs composites ». Par exemple, Zhang et coll. ont mesuré les concentrations sériques de quatre marqueurs tumoraux (CA-125, CA72-4, 3-CA15 et M-CSF) chez des femmes en bonne santé, atteintes de tumeur bénigne ou de cancer de l'ovaire [42] et ont trouvé une sensibilité de leur indice composite de 25 – 28 % supérieur à celui du CA-125 seul. Des cas similaires de sensibilité accrue après utilisation de plusieurs marqueurs tumoraux ont été signalés par d'autres groupes [43, 44].

3. Le cancer ovarien est une maladie hétérogène

Le plus grand défi posé par la détection et le traitement du cancer ovarien découle de sa nature hétérogène. Le terme « cancer de l'ovaire » ne se réfère pas à une maladie unique, mais à un groupe diversifié de tumeurs malignes affectant l'ovaire. En général, les tumeurs ovariennes peuvent se développer à partir de l'un des trois types de cellules : épithéliales, stromales (y compris les cellules de la granulosa, de la thèque et du hile) ou germinales (ovocytes). Alors que 40 % des tumeurs ovariennes sont non épithéliales à l'origine, de telles lésions évoluent rarement vers la cancérisation et représentent seulement 10 % des cancers de l'ovaire [45]. Les cancers ovariens épithéliaux sont eux-mêmes un groupe hétérogène de tumeurs. Les trois plus courants — séreux, endométrioïde et mucineux — se caractérisent par leur analogie morphologique avec divers tissus muqueux de l'appareil génital féminin, de type müllerien. Plus précisément, les tumeurs séreuses ressemblent à l'épithélium tubaire, les tumeurs endométrioïdes à des glandes endométriales et les tumeurs mucineuses à l'épithélium endocervical (encore que sur le plan clinique, la distinction des tumeurs ovariennes mucineuses et digestives soit plus pertinente) [47]. Ceci est surprenant si l'on considère que tous les sous-types de tumeur ovarienne sont supposés classiquement se développer à partir de l'épithélium ovarien de surface, une monocouche de cellules mésothéliales peu différenciées [48].

50 % des tumeurs malignes de l'ovaire sont de type séreux, 25 % endométrioïdes, 10 % mucineux et seulement 5 % à cellules claires [45], l'incidence pouvant cependant varier considérablement selon les études, comme en témoignent les proportions de 70 %, 7 %, 10 %, et 3 % pour les cancers séreux, endométrioïdes, à cellules claires, et mucineux respectivement, dans une série de 220 cas consécutifs de cancers invasifs de l'ovaire [49]. Les cancers séreux sont souvent agressifs et de haut grade et disséminent rapidement dans le pelvis, tandis que les cancers mucineux et endométrioïdes sont généralement des lésions de bas grade, confinées à l'ovaire [50, 51]. Les cancers à cellules claires et endométrioïdes sont fortement associés à l'endométriose contrairement aux autres sous-types [52–56], ce qui conduit certains à proposer que l'endométriose pourrait être un précurseur de ces lésions [57, 58]. L'histologie tumorale influe fortement sur la réponse clinique aux traitements. Par exemple, les tumeurs séreuses au stade tardif et les cancers à cellules claires, qui ont des taux de survie à 5 ans semblables (20 à 30 %), diffèrent dans leur réponse à la chimiothérapie ; les tumeurs séreuses sont (au départ) très chimiosensibles, tandis que les cancers à cellules claires sont chimiorésistants [59, 60].

Chaque sous-type de tumeur est associé à une unique « signature moléculaire ». Par exemple, les profils d'expression génique peuvent facilement distinguer les tumeurs ovariennes mucineuses et à cellules claires des autres sous-types, indépendamment de leur stade ou de leur grade [61, 62]. De même, les profils micro-ARN (miARN) de cancers ovariens ont identifié certains miARN qui présentent une spécificité de type histologique [63]. L'étude des profils d'expression génique a également démontré que les tumeurs de l'ovaire à cellules claires sont nettement différentes des autres formes de cancer de l'ovaire alors qu'elles ont de nettes similitudes avec d'autres tumeurs à cellules claires, par

exemple du rein [64]. Même au sein d'un type histologique donné, des différences de pronostic peuvent être mis en évidence selon les différents profils d'expression géniques. Ces résultats indiquent clairement que chaque sous-type de tumeur ovarienne constitue une maladie distincte et devrait être considéré comme tel dans les stratégies de dépistage et de traitement.

Les tumeurs ovariennes sont également hétérogènes dans leurs profils de mutations génétiques. Les cancers mucineux, endométrioïdes et séreux de bas grade sont caractérisés par des mutations touchant les gènes *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, β -caténine et *TFG- β R11* [51], qui appartiennent tous à des voies de signalisation contrôlant la croissance et la prolifération cellulaire. À l'inverse, les tumeurs séreuses de haut grade semblent apparaître après mutation de *TP53* [67] ou, dans le cas de cancer ovarien familial, de *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1* ou *MSH2* [68, 69]. Ces cinq gènes sont des suppresseurs de tumeur qui interviennent dans la signalisation et la réparation des dommages ADN [69, 70], ce qui suggère que les lésions de l'ADN sont un facteur particulièrement important dans l'étiologie du cancer séreux de l'ovaire. Les mutations de *TP53* peuvent même entraîner une réponse immunitaire, menant à la production des auto-anticorps *p53* chez certaines patientes ayant des cancers ovariens de haut grade [71].

Malgré le haut degré de variabilité phénotypique et génotypique entre les différentes formes de cancer de l'ovaire, pratiquement toutes les patientes sont traitées de la même façon : chirurgie réductrice, suivie d'une chimiothérapie à base de platine. Bien que de nombreuses tumeurs soient initialement sensibles à ce traitement, la plupart acquièrent une résistance à la chimiothérapie et 70 % récidivent [72]. 30 % seulement des patientes diagnostiquées à un stade avancé survivent cinq ans après leur diagnostic [1]. Malgré les progrès récents dans les techniques chirurgicales et de chimiothérapie, le taux de survie de 5 ans n'a été amélioré que de 8 % depuis 1975 [1]. Il est ainsi devenu évident qu'un traitement standardisé du cancer de l'ovaire ne suffit pas. Nous devons maintenant focaliser notre attention sur le développement de thérapies ciblées adaptées aux caractéristiques moléculaires et génétiques des sous-types de cancers. Cette tâche est rendue difficile par le fait que nous ne comprenons toujours pas la cancérogénèse des tumeurs classées ovariennes. En effet, contrairement à d'autres tumeurs malignes comme les cancers cervicaux ou du colon, la séquence des événements qui conduisent au développement d'un cancer de l'ovaire reste encore débattue.

4. L'évolution du modèle de cancérogénèse ovarienne

4.1. L'épithélium de surface ovarien et les kystes d'inclusion corticale

La vision traditionnelle de la cancérogénèse ovarienne affirme que tous les sous-types de tumeur se développent à partir de l'épithélium de surface ovarien (OSE). L'épithélium de surface ovarien est une couche de cellules mésothéliales recouvrant la surface externe de l'ovaire. Au cours de l'ovulation, la rupture folliculaire et la libération de l'ovocyte entraînent un traumatisme physique à la surface de l'ovaire, et créent une brèche dans l'épithélium de surface ovarien qui doit être réparée. Au cours de la vie reproductive de la femme, ce processus de dommage-réparation est répété de nombreuses fois. Les cellules de l'épithélium de surface ovarien présentent un haut degré de plasticité qui facilite le remodelage tissulaire ; elles expriment à la fois les marqueurs épithéliaux et mésenchymateux et peuvent évoluer d'un phénotype épithélial à un phénotype mésenchymateux [73 – 76]. En plus de ces traumatismes physiques, les cellules de l'épithélium de surface ovarien sont soumises aux cytokines inflammatoires associées à l'ovulation et aux dérivés réactifs de l'oxygène qui sont capables

d'endommager l'ADN [77]. L'accumulation de dommages à l'ADN par ces cellules peut augmenter leur sensibilité à la cancérisation.

En outre, lors du vieillissement de la femme, la surface de l'ovaire développe de nombreuses invaginations dans le stroma cortical, qui peuvent s'y retrouver incluses, formant des structures circulaires appelées kystes d'inclusion corticale (CIC) [78]. Une fois à l'intérieur de l'ovaire, les cellules épithéliales délimitant ces kystes sont exposées à un milieu riche en hormone dont on pense qu'il induit une différenciation ou « métaplasie » en un épithélium plus complexe ressemblant à celui des organes d'origine müllérienne [78, 79]. Il est également possible que des tissus endométriosiques, d'origine müllérienne, puissent adhérer à la surface de l'ovaire et être intégrés à un kyste d'inclusion corticale [78, 80]. Plusieurs hormones agissant sur l'ovaire (p. ex., gonadotrophines, œstrogènes et androgènes) ont des propriétés favorisant la croissance qui peuvent induire la prolifération des cellules épithéliales au sein de ces kystes [81], et donc la cancérisation de cellules porteuses de lésions d'ADN non réparées. Le modèle de OSE-CIC peut expliquer plusieurs caractéristiques importantes de la cancérogénèse ovarienne, y compris (1) l'acquisition de caractéristiques müllériennes par les tumeurs dérivées de l'épithélium de surface ovarien, (2) la nature kystique des tumeurs bénignes de l'ovaire et de leurs homologues malignes et (3) la présence de tumeurs de bas grade et borderline dans le stroma cortical de l'ovaire. Ce modèle est également compatible avec les données épidémiologiques bien établies, indiquant qu'une diminution du nombre de cycles ovulatoires (du fait des grossesses ou des contraceptifs oraux) est le facteur diminuant le plus le risque de cancer de l'ovaire [82]. Toutefois, ce modèle a ses limites. Par exemple, il n'explique pas pourquoi les cancers mucineux et endométrioïdes invasifs sont souvent associés à des tumeurs borderline, au contraire des cancers séreux. Ce modèle n'explique pas non les différences d'altérations génétiques existant entre les sous-types, alors qu'ils sont tous supposés se développer à partir de l'épithélium de surface ovarien. Enfin, ce modèle n'explique pas l'existence de cancers péritonéaux ne touchant pas l'ovaire, identiques sur le plan histologique aux cancers ovariens séreux, considérés comme se développant de novo à partir du péritoine.

4.2-Le modèle des deux voies de cancérogénèse

Ce modèle a été proposé par Shih et Kurman, en 2004, dans le but d'intégrer la plupart des données cliniques, histopathologiques et de génétique moléculaire concernant le cancer de l'ovaire. En particulier, ils ont essayé de tenir compte des différences de fréquence des mutations *TP53* et *KRAS* observées entre les tumeurs borderline séreuses (SBTs) et les cancers séreux [83– 85]. Les tumeurs borderline séreuses constituent un sous-ensemble des tumeurs ovariennes séreuses non invasives, développées semble-t-il à partir de cystadénomes séreux bénins et progressant très lentement vers un cancer séreux de bas grade [86, 87]. Le comportement indolent de ces tumeurs contraste nettement avec celui des tumeurs séreuses de haut grade, qui se propagent rapidement et métastasent dès le départ. En outre, les tumeurs borderline séreuses ne présentent pas les mutations *TP53* caractéristiques des cancers séreux de haut grade. Ces observations ont conduit à proposer un nouveau modèle classant les tumeurs ovariennes en type I ou type II [51].

Les tumeurs de type I comprennent tous les types histologiques (séreux, endométrioïdes, mucineux, à cellules claires et transitionnels) de bas grade, à croissance lente. Ces tumeurs de bas grade peuvent être reliées à des lésions précurseurs de l'ovaire bénignes bien définies. Les altérations génétiques les plus courantes sont des mutations *KRAS* et *BRAF*, qui activent la voie [88] de signalisation oncogène *MAPK*. Les mutations *KRAS* et *BRAF* mutuellement exclusives sont observées dans 65 % des tumeurs borderline séreuses mais rarement dans les cancers séreux de haut grade [58,

89]. Fait intéressant, tous les gènes altérés dans les tumeurs ovariennes de type I sont des composants de voies intimement liés au processus de transition épithéliale- mésenchymateux [92, 93].

Les cancers ovariens de type II, quant à eux, sont rarement associés à des lésions précurseurs bénignes ou borderline de l'ovaire. Ils sont constitués presque exclusivement des cancers séreux de haut grade mais également de deux sous-types moins courantes — cancers mixtes épithéliaux et non différenciés. Les cancers ovariens de type II sont massivement *TP53* mutés (50 à 80 %) et peuvent également présenter l'amplification génique et la surexpression des oncogènes *HER2/neu* (10 à 20 %) et *AKT2* (12 – 18 %) [94 94 – 99].

L'hypothèse des deux-voies de Shih et du Kurman améliore le modèle classique OSE-CIC. Toutefois, leur modèle laisse une question critique sans réponse — comment les tumeurs de type II surviennent-elles et dérivent-elles de lésions précurseurs bien définies ?

4.3. La trompe comme origine de cancers ovariens

Cette hypothèse a été formulée à la suite d'une série d'études décrivant 0,9 à 50 % de cancers tubaires occultes chez des femmes porteuses d'une mutation *BRCA1-2*, ayant eu une annexectomie bilatérale prophylactique [102 –105].

Il est devenu évident quelques années plus tard que les franges du pavillon tubaire sont le lieu électif de développement des tumeurs séreuses débutantes. Plusieurs auteurs ont décrit la présence de cancers intra-épithéliaux séreux tubaires (TICs) essentiellement au niveau du pavillon, mais aucun dans les ovaires. Ces cancers intra-épithéliaux séreux tubaires initialement décrits chez des femmes mutées pour *BRCA1* ou *2* ont été retrouvés également chez la moitié des femmes non mutées ayant un cancer de l'ovaire séreux [107]. Ces résultats suggèrent que beaucoup de tumeurs « ovariennes » séreuses de haut grade seraient d'origine tubaire, apparaissant dans la région distale de la trompe, avec une extension rapide à l'ovaire contigu.

Cette notion, provocatrice au premier abord, est tout à fait plausible à la réflexion. Le pavillon se trouve extrêmement proche de l'épithélium de surface ovarien et est donc exposé au même microenvironnement inflammatoire (et potentiellement cancérogène). A l'extrémité du pavillon, la muqueuse tubaire interne (endosalpinx) est en continuité avec la séreuse tubaire externe, à son tour en continuité et non distinguable du péritoine. Il est donc facile d'imaginer que des cellules épithéliales tubaires transformées puissent desquamer et migrer vers la surface de l'ovaire ou directement vers le péritoine sans atteindre l'ovaire. Ceci expliquerait l'existence de certains cancers péritonéaux extra-ovariens.

Par ailleurs, des cellules de type sécrétoires présentant une forte immuno-réactivité *p53* mais non prolifératives et bénignes sur le plan histologique ont été décrites [106]. Ces régions de forte immuno-réactivité *p53* ont été appelées « signatures *p53* ». Pour tenter de mieux caractériser ces entités, Lee et al ont cherché la présence des signatures *p53* dans les pavillons de femmes mutées *BRCA* et de femmes subissant une hystérectomie pour des indications bénignes (comme les fibromes, l'endométriose ou prolapsus) [108]. Ils ont constaté que les signatures *p53* étaient tout aussi fréquentes dans les pavillons non néoplasiques des femmes *BRCA* ou contrôles, ce qui suggère qu'elles sont un phénomène "normal". Ils ont aussi découvert que les signatures *p53* sont fortement associées à un marquage pour γ -H2AX qui est un témoin de dommages ADN. La présence de « signatures *p53* » dans les franges tubaires de femmes normales fournit la première preuve que, dans des conditions physiologiques normales, les cellules épithéliales des franges tubaires sont soumises à des dommages

génétoxicques et déclenchent une réaction de dommages ADN. Lee et coll. ont également étudié la relation entre les signatures *p53* et les cancers intra-épithéliaux séreux tubaires: 1. les signatures *p53* sont plus fréquentes dans les franges porteuses de cancers intra-épithéliaux séreux tubaires, 2. les signatures *p53* sont composées exclusivement de cellules sécrétrices qui ont un phénotype séreux, comme les cancers intra-épithéliaux séreux tubaires 3. les signatures *p53* et les cancers intra-épithéliaux séreux tubaires, lorsqu'ils coexistent, ont en commun des lésions de l'ADN et présentent des mutations *TP53* identiques, ce qui indique une origine commune, et 4. les cancers intra-épithéliaux séreux tubaires peuvent être distingués des signatures *p53* par leur capacité proliférative plus importante (i.e., par étude de la positivité MIB1 et de l'expression de la cycline E). Lee et coll. avancent l'hypothèse que les signatures *p53* pourraient correspondre à l'insaisissable précurseur du cancer séreux ovarien. Pour déterminer si les signatures *p53* se produisent également dans l'épithélium ovarien, Folkins et al ont examiné les ovaires et les trompes de 75 femmes BRCA. Ils ont détecté un total de 29 signatures *p53* dans la muqueuse tubaire, mais seulement une sur l'épithélium de surface ovarien et aucune dans les kystes d'inclusion corticale [110], ce qui confirme que les signatures *p53* proviennent préférentiellement des franges tubaires plutôt que de l'épithélium de surface ovarien.

À la lumière de ces développements, Lee et coll. ont formulé un modèle de cancer de l'ovaire qui définit les franges tubaires comme un site majeur d'origine des cancers séreux. Leur modèle affirme qu'il y a deux voies distinctes conduisant à la cancérogénèse ovarienne. La première voie est la voie traditionnelle de l'OSE-CIC, dans laquelle l'épithélium de surface ovarien (ou dans certains cas l'épithélium tubaire, l'endomètre ou le péritoine) est piégé au sein des kystes corticaux d'inclusion et subit une métaplasie müllerienne dans le stroma ovarien, donnant surtout lieu à des tumeurs endométrioïdes, mucineuses et séreuses borderline via une série d'étapes mutationnelles (passée en revue dans [111]). Cette voie conduit à la formation des tumeurs de type I de Shih et du Kurman. La deuxième voie implique les franges tubaires, où une combinaison de mutations *TP53* et de stress génotoxique mène à l'expansion clonale de cellules épithéliales sécrétrices, formant une lésion précurseur préneoplasique ou "signature *p53*." D'autres mutations génétiques vont secondairement, du fait de l'absence de *TP53* fonctionnel, permettre à ces cellules d'acquérir une capacité proliférative, facilitant la progression vers un cancer intra-épithélial séreux tubaire. L'identification des cibles génétiques de ces mutations fait actuellement l'objet de recherches intenses. Les cancers intra-épithéliaux séreux tubaires ont la capacité de se propager rapidement, en se déplaçant des franges à des structures pelviennes adjacentes (p. ex., la surface de l'ovaire, la séreuse utérine ou les membranes péritonéales) ou en se disséminant dans la cavité péritonéale. Cette seconde voie conduit à la formation des tumeurs de "type II" de Shih et Kurman et, surtout, définit une lésion précurseur de ces tumeurs. L'origine du stress génotoxique dans le microenvironnement des franges tubaires demeure spéculatif à ce stade, mais inclurait les cytokines inflammatoires et les dérivés réactifs de l'oxygène associés à l'ovulation. En accord avec cette hypothèse, une étude récente a signalé que les signatures *p53* sont associées à une faible parité chez les femmes BRCA, ce qui suggère que l'ovulation est un facteur de risque pour le développement de signature *p53* dans les franges [112].

Ce nouveau modèle de cancer de l'ovaire prend en compte presque tous les aspects de la maladie et décrit pour la première fois un modèle de cancérogénèse étape par étape pour les cancers séreux de haut grade, les plus meurtrières et énigmatiques de toutes les tumeurs ovariennes. Les conséquences cliniques de ce modèle ont été récemment revues [111, 113] et suggèrent qu'un examen approfondi des franges tubaires devrait être mené lors des examens de routine de salpingectomie. Ce nouveau modèle cependant repose en grande partie sur des preuves anatomopathologiques et n'a pas été validé expérimentalement.