

Cancer de l'ovaire



Un cancer difficile à identifier

Formation Continue Médecins de Famille Genève

22.09.2016

Pr P. Petignat

Dr A. Bodmer

Oncogynécologie chirurgicale et médicale

Cancer de l'ovaire : difficile à identifier

- Cas clinique
- Incidence du cancer de l'ovaire
- Facteurs de risque
- Diagnostic tardif, conséquences
- Place pour un dépistage?
- Place du médecin de famille?
- Conclusions

Mme J. 1963

- AP:
 - Déficit en alpha-1 antitrypsine, génotype SZ ou SS
 - Fonctions pulmonaires: normales
 - TOC
 - II gestes, II pares, 2 AVB
- AF :
 - Mère lymphome de bas grade : 62 ans
 - 2 oncles paternels : cancer du côlon à l'âge de 60 ans
- AA:
 - Mai 2010: douleurs abdominales, ballonnements, épigastralgies et diarrhées.
 - Juin 2010 : culture selles

Mme J. 1963

- AA :
 - Juillet 2010 : colonoscopie
 - Août 2010: gastroscopie, gastrite érosive
 - Ad omeprazole 20mg/j

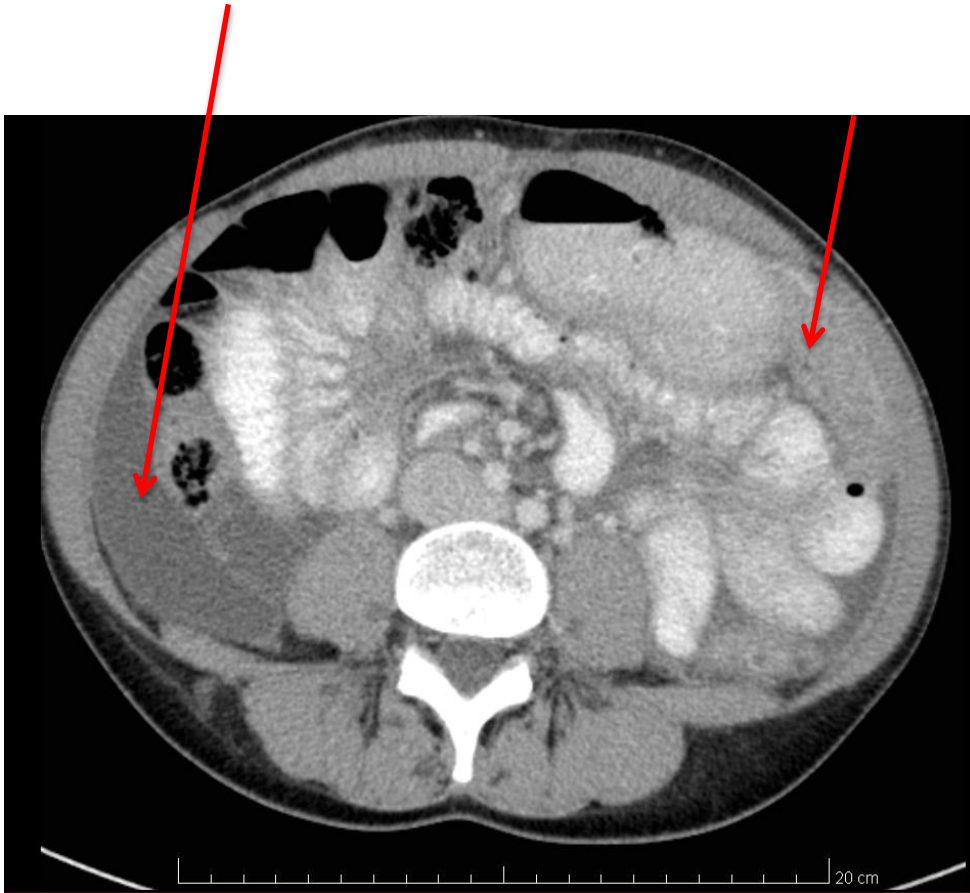
Mme J. 1963

- AA :
 - Septembre 2010: dyspareunie superficielle
 - Examen gynécologique : sécheresse muqueuses génitales
 - Frottis vaginal : sp
 - US endovaginal: endomètre épaissi, globuleux, ovaires mal visualisés, petit « nodule » para-utérin droit.
 - Endométriose?
 - Décembre 2010 :
 - augmentation des douleurs abdominales et pelviennes
 - Urgences mictionnelles
 - Augmentation du périmètre abdominal

Mme J. 1963

- AA :
 - US abdominal et endovaginal 12.2013
 - « Masse » en dessous de l'axe iliaque droit
 - Ascite
 - Ca 125 : 3354 kU/l (ref < 35)
 - CT scan abdominal 12.2013:

Mme J. 1963



Mme J. 1963

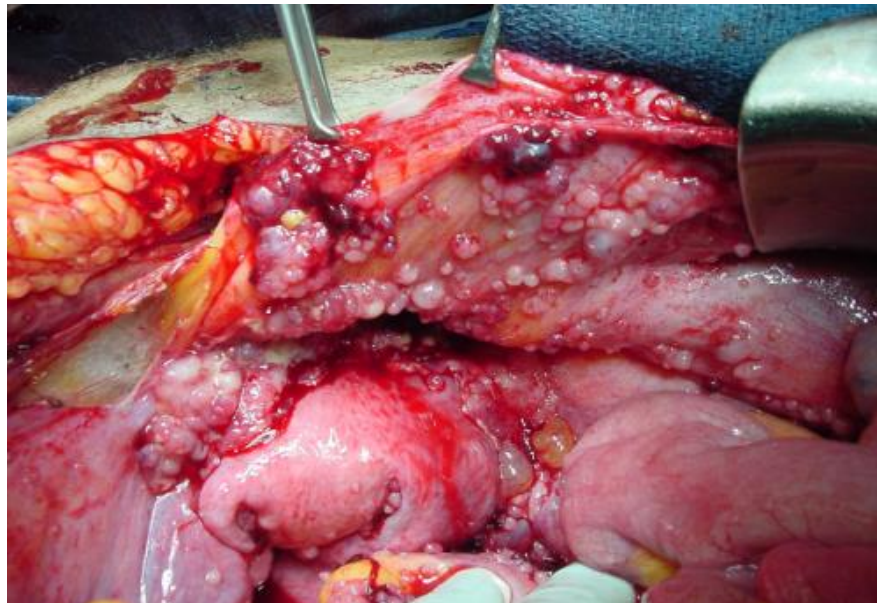


Mme J. 1963

- 14.12.2010:
 - Laparoscopie exploratrice:
 - Miliaire tumorale, lésions confluentes de plus de 1 cm occupant les 2 coupes diaphragmatiques
 - Epiploon épaissi par des lésions confluentes de plus de 2 cm de diamètre
 - Miliaire pelvienne et repli vésico-utérin
 - Masse ovarienne droite, bourgeonnante en surface, 3-4cm
 - Masse annexielle gauche, partiellement adhérente à la paroi pelvienne gauche

Mme J. 1963

- DAP:
 - Adénocarcinome séreux de l'ovaire, grade Silverberg 2, implants pelviens et péritonéaux
 - Stade FIGO IIIC

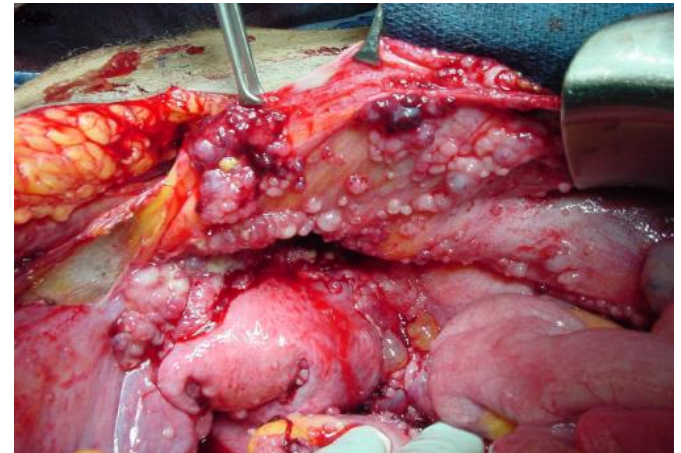
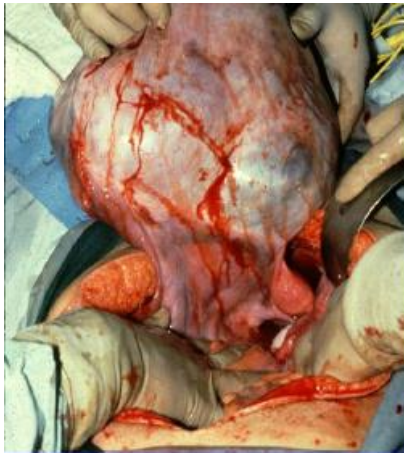


Traitement primaire

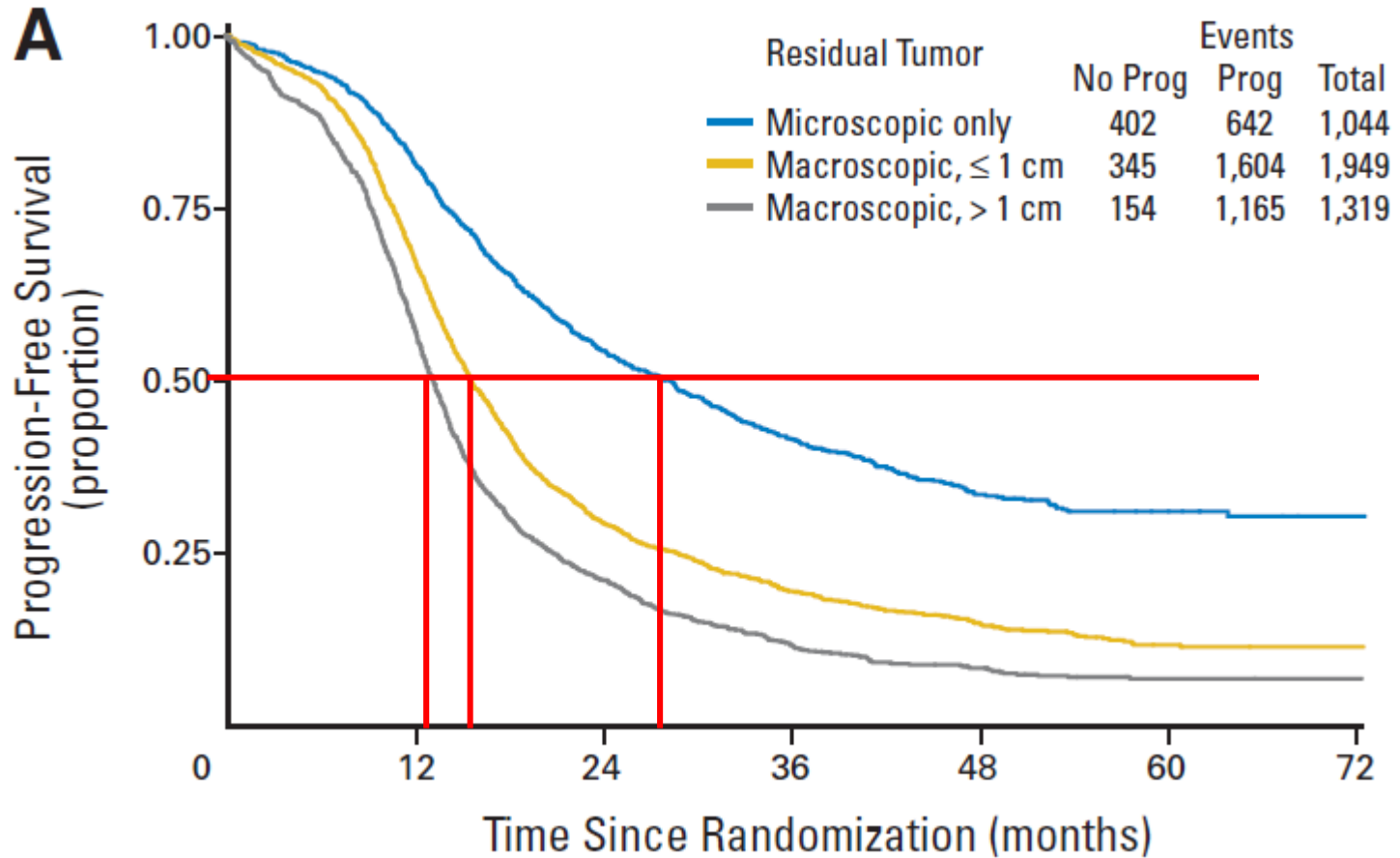
“ Standard of care “ 2016



**Cytoréduction chirurgicale
absence résidu macroscopique**



Importance d'une cytoréduction optimale : Corrélation avec la survie

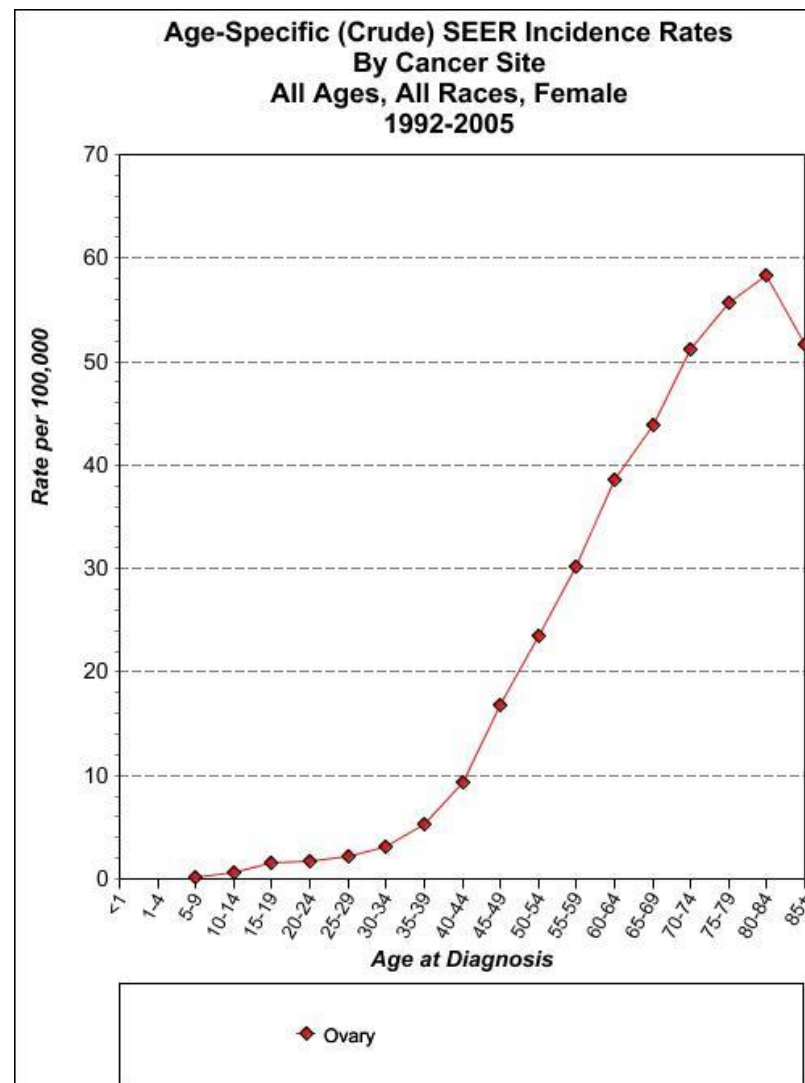


Incidence et quelques chiffres...

Cancer de l'ovaire : incidence

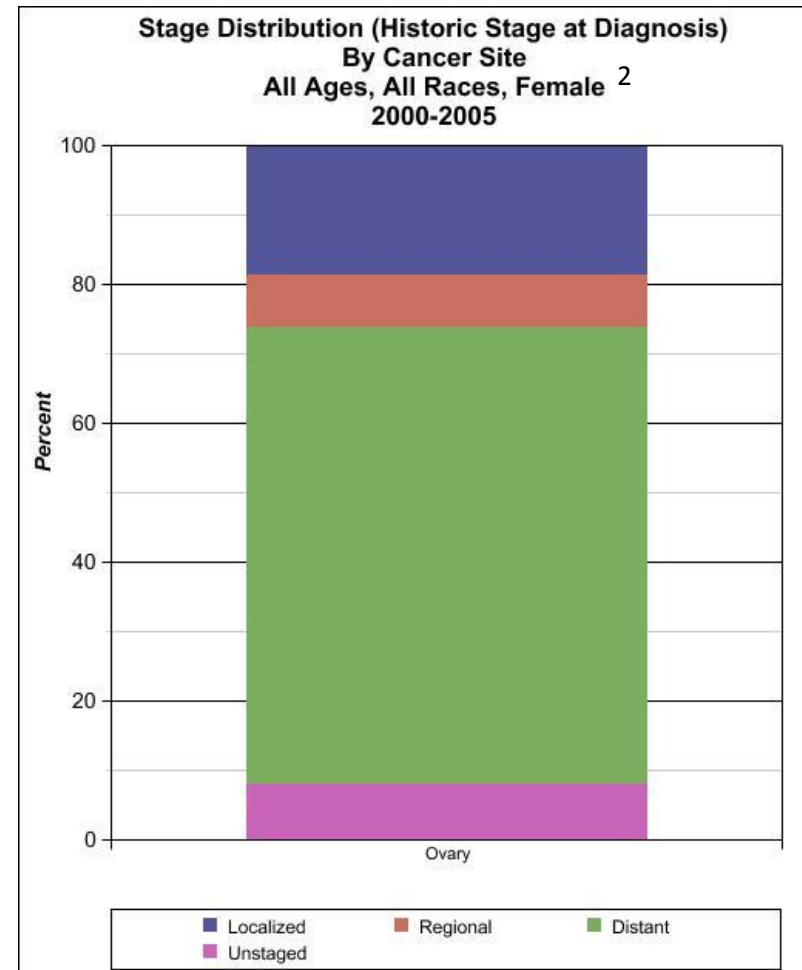
- 5e type de cancer le plus fréquent chez la femme
- ~ 600 nouveaux cas/an en CH
- ~ 40 cas /ans à GE

➤ Age moyen : 60 ans



Cancer de l'ovaire

- 100 pts **stade précoce** (FIGO I-II) 500 pts **stade avancé** (FIGO III-IV)
- 75% présentation à un stade avancé



¹Le cancer en Suisse, Juin 2012 : www.nicer.org

²www.seer.cancer.gov

Staging chirurgical (FIGO)

Early stage : FIGO I et II

Low risk : IA IB Grade 1 et 2

High risk : IA IB Grade 3 + IC

20%

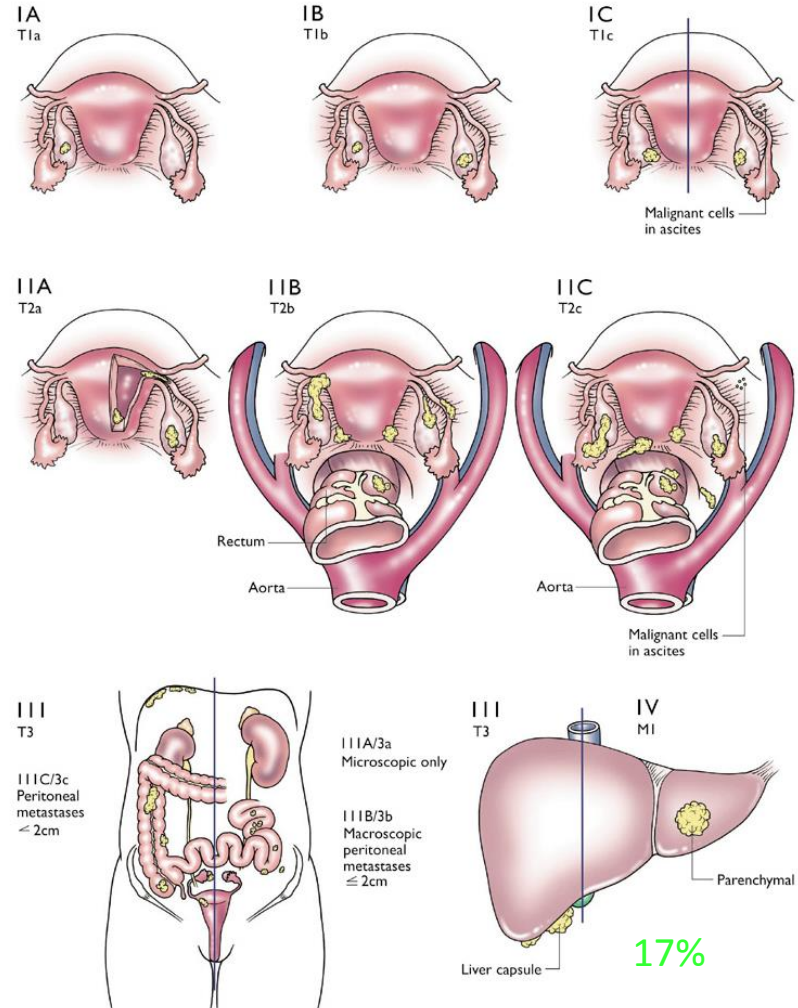
25%

5%

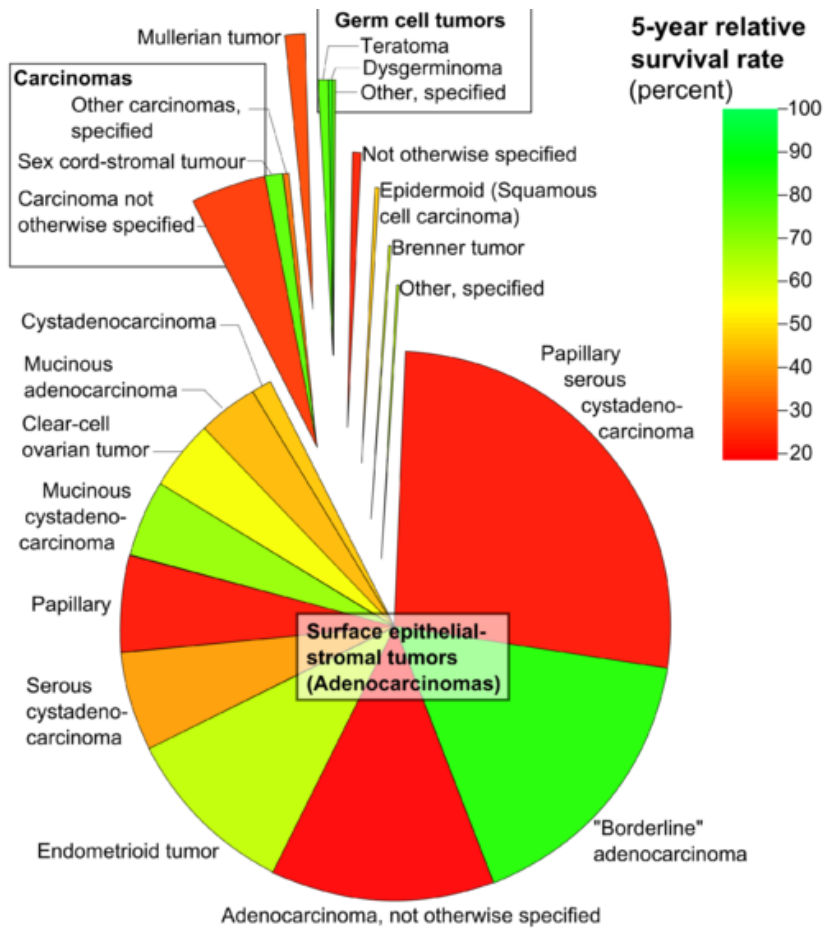
Advanced Stage: FIGO III et IV

58%

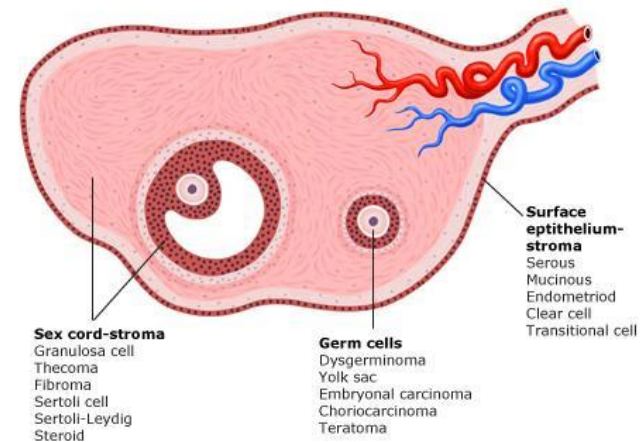
75 %



Types histologiques



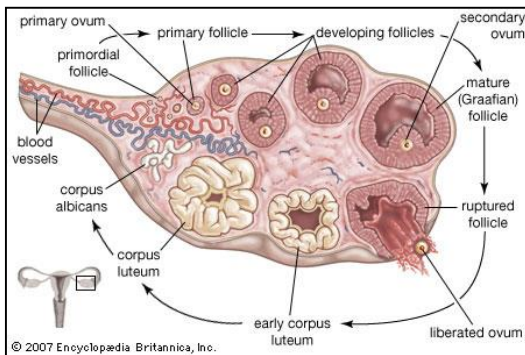
90% : tumeurs épithéliales



Facteurs de risque?

Facteurs de risque

- Antécédents génésiques et fertilité
 - Nulliparité ou première grossesse tardive (> 35 ans)
 - Ménarche précoce et ménopause tardive
 - Maladie inflammatoire pelvienne (chlamydiase/gonorrhée)
 - Première grossesse à un jeune âge (< 25 ans)
 - Grossesses multiples
 - Contraception orale, ligature tubaire, suppression ovulation
 - Allaitement

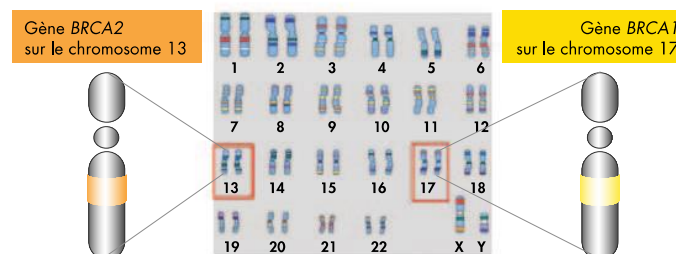


INCESSANT OVULATION THEORY

Fathalla MF et al. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 298:163, 1971

Facteurs de risque

- Antécédents familiaux
 - Parente du premier degré (mère, sœur, fille) cancer de l'ovaire avant 50 ans
 - ≥ 2 parentes du premier degré, cancer de l'ovaire
 - Origine ethnique (juive ashkénase)
 - Cancer séreux de haut grade¹
 - 5-10% des cancers de l'ovaire sont héréditaires, lié à une mutation dans les gènes BRCA 1 et 2
 - Cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC)



¹Alsop K et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer : a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol 2012 ; 30 :2654-2663

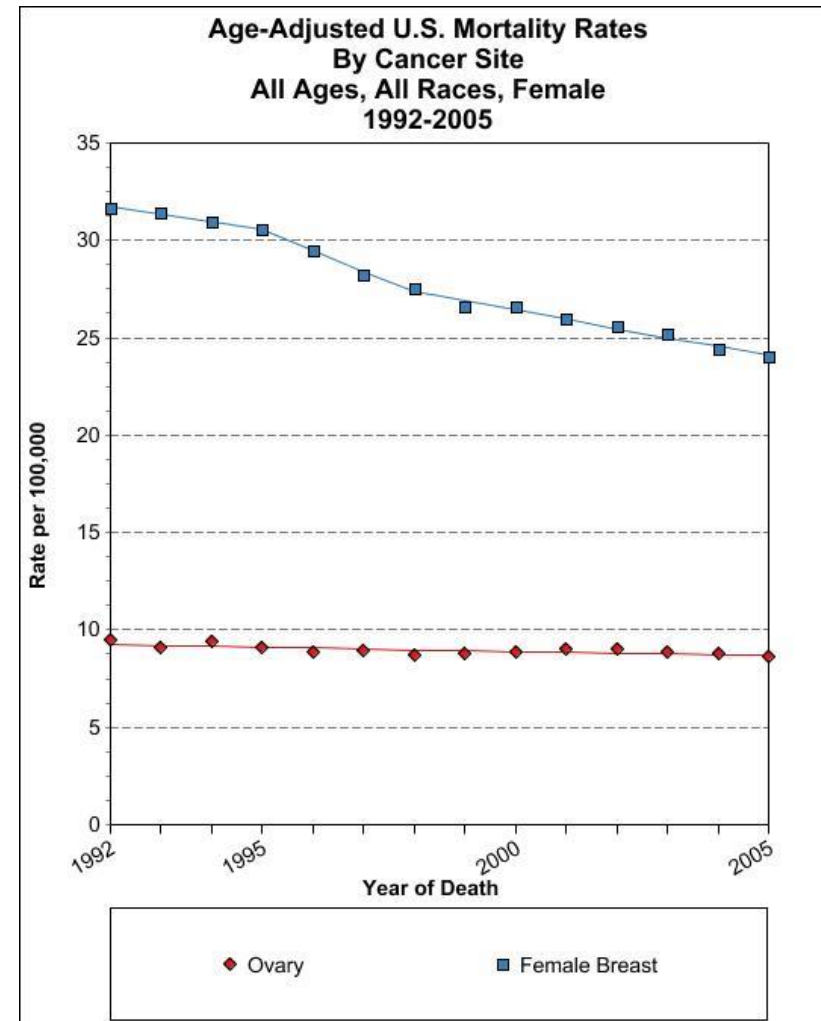
Risk factors for ovarian cancer

	Relative risk	Lifetime probability, percent ^[1]
General population	1.0	1.4 ^[1]
<i>BRCA1</i> gene mutation		35 to 46 ^[2]
<i>BRCA2</i> gene mutation		13 to 23 ^[2]
Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colon cancer)		3 to 14 ^[3,4]
Family history of ovarian cancer (with negative testing for a familial ovarian cancer syndrome)	Uncertain ^[5,6]	
Infertility	2.67 ^[7]	
Polycystic ovarian syndrome	2.52 ^[8]	
Endometriosis (increase in risk of clear cell, endometrioid, or low grade serous carcinomas)	2.04 to 3.05 ^[9]	
Cigarette smoking (increase in risk of mucinous carcinoma)	2.1 ^[10]	
Intrauterine device	1.76 ^[11]	
Past use of oral contraceptives	0.73 ^[12]	
Past breast feeding (for >12 months)	0.72 ^[13]	
Tubal ligation	0.69 ^[14]	
Previous pregnancy	0.6	

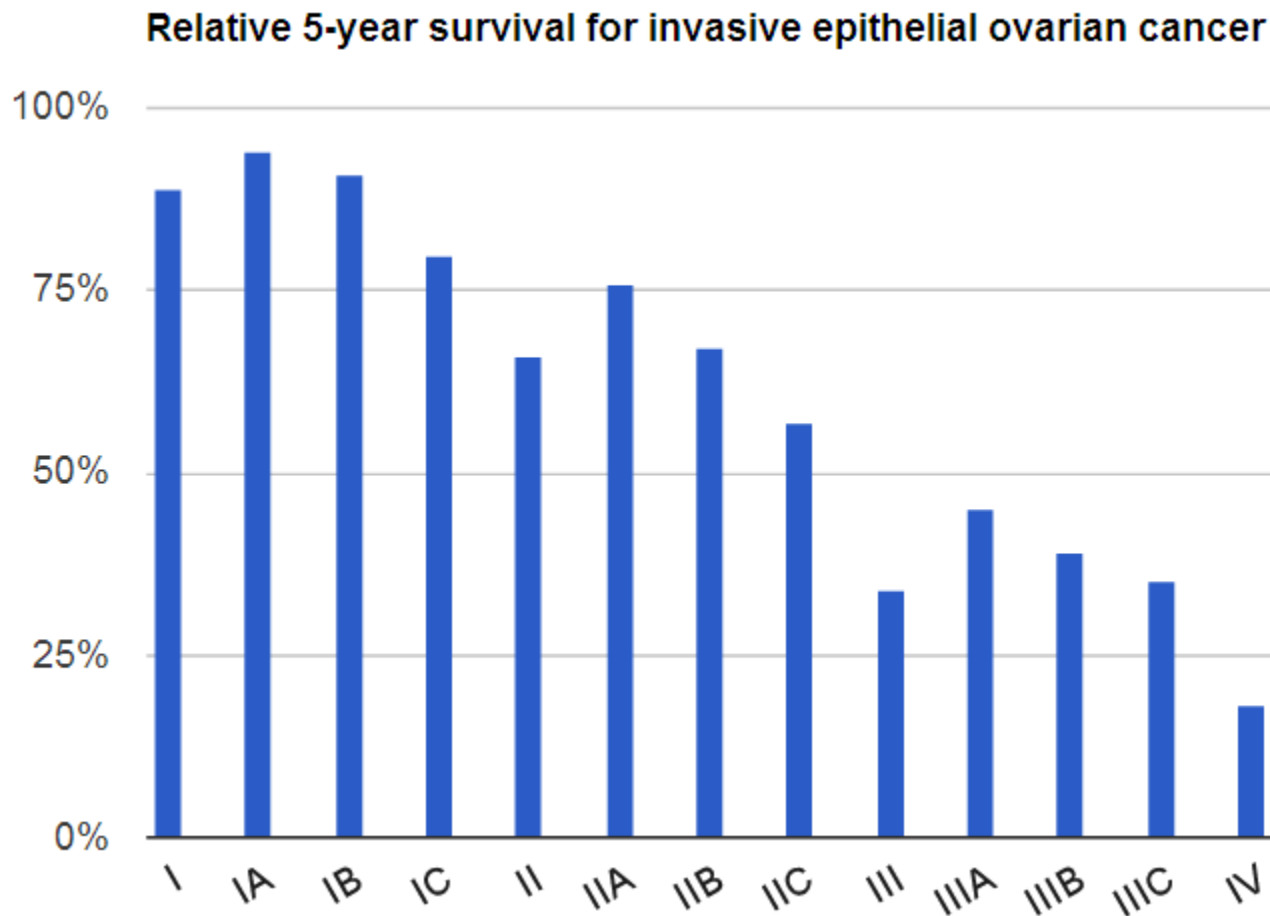
Diagnostic retardé, conséquences?

Cancer de l'ovaire

- ~ 430 décès / an en CH
- 1^{ère} cause de décès de cancer gynécologique
- 5^e cause de décès de cancer chez la femme

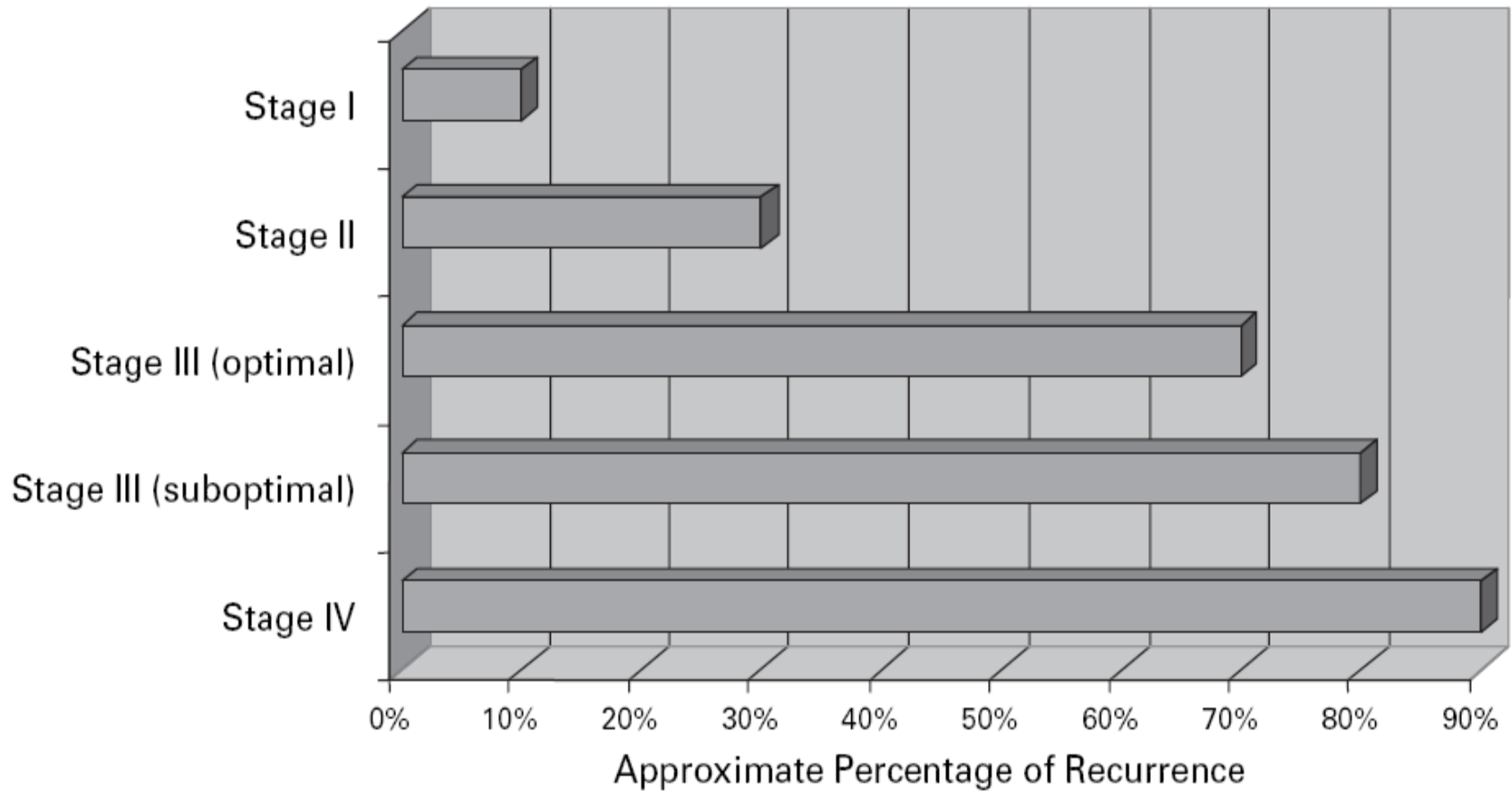


Survie à 5 ans selon le stade



Reference: [Survival rates for ovarian cancer](#) from Cancer.org - American Cancer Society. Last Medical Review: 10/18/2010. Last Revised: 06/27/2011

% de récurrence selon le stade



Ovarian cancer delays leading to big payouts for damages

Early diagnosis vital to help women survive for longer but symptoms are often mistaken for less serious diseases

- The UK's hidden cancer

Denis Campbell, health correspondent
theguardian.com, Tuesday 3 April 2012 07.40 BST

[Jump to comments \(41\)](#)



Early diagnosis of ovarian cancer is rare with a third of cases diagnosed in A&E.
Photograph: Alamy

sky NEWS

Home UK World US Business Politics Technology Entertainment Strange News Weather More

Watch Live

swisscom Das neue HTC One (M8) Online Vorteil CHF 50.-

Mit Abo ab CHF 1.- Bestellen

Ovarian Cancer: 'Diagnosis Delays Costing Lives'

A report claims women take too long to see their GP about suspicious symptoms, while some doctors fail to make a speedy diagnosis.

10:49, UK
Wednesday 23 January 2013

MailOnline

'Fatal' delays in ovarian tests: One in three women waiting six months or more for diagnosis after first seeing their doctor

- 30 per cent of women are wrongly thought to have irritable bowel syndrome

By JENNY HOPE FOR THE DAILY MAIL

PUBLISHED: 00:01 GMT, 23 January 2013 | UPDATED: 00:01 GMT, 23 January 2013

Place pour un dépistage
précoce?

Pourquoi dépister le cancer de l'ovaire?

- 5eme cause de mortalité par cancer chez les femmes
- Souvent diagnostiqué à un stade avancé (III/IV)
- Survie des stades avancés: 25% à 5 ans

- Objectifs du dépistage:
 1. Shift du stade (vers un stade précoce)
 2. Réduction de la mortalité

Critères de qualité pour un test de dépistage

- Sensibilité
- Spécificité
- Coût réduit
- Implémentation simple (peu invasif)

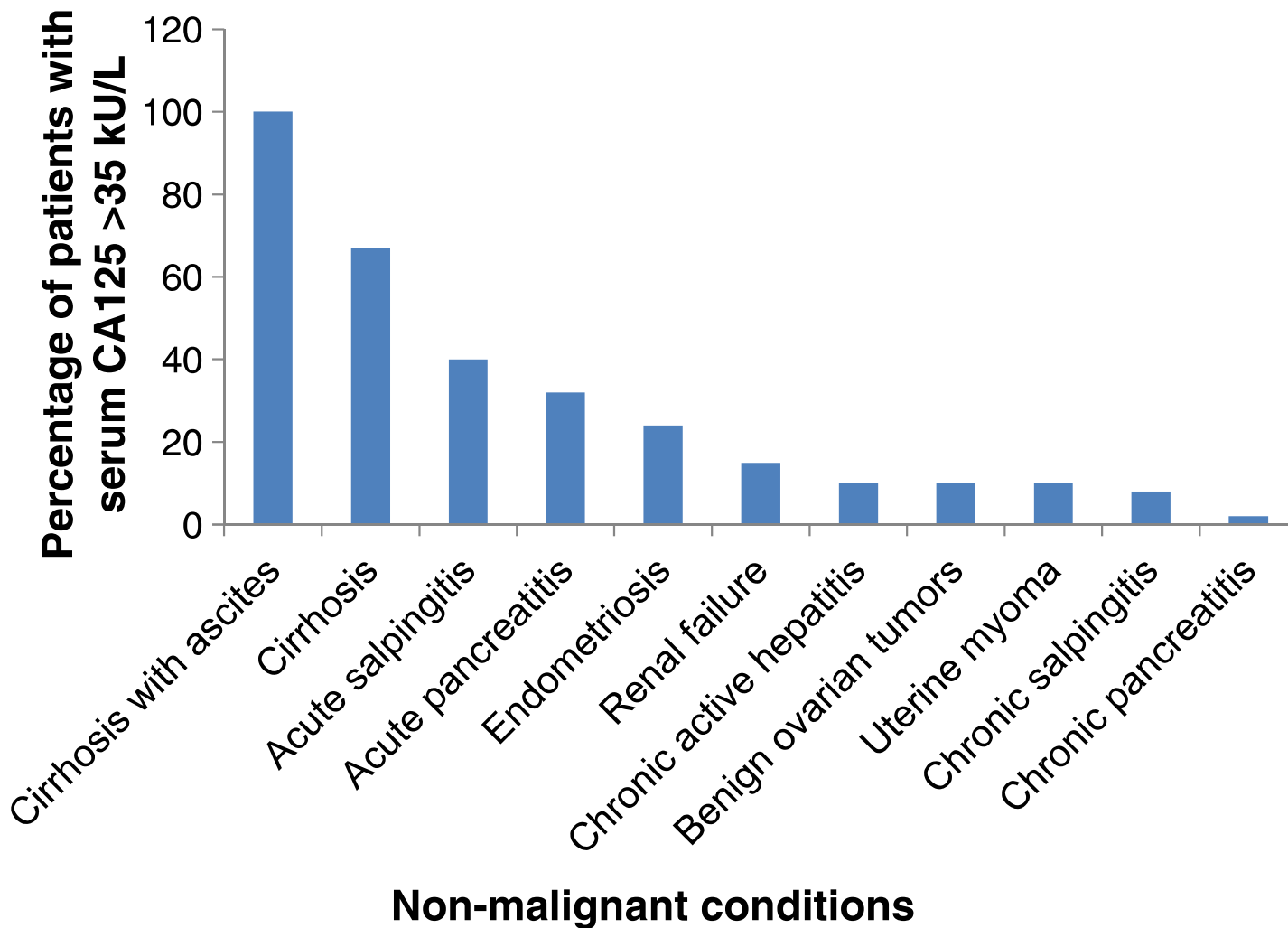
Ca 125

- Elevation du taux de Ca 125 chez 50% des femmes présentant un cancer de l'ovaire à un stade précoce et 80% à un stade avancé¹
- Cependant spécificité limitée
- Elevé chez 1% femmes en bonne santé
- Influencé par le cycle menstruel²
- Influencé par l'âge, consommation tabac....
- Augmenté dans divers pathologies bénignes et malignes

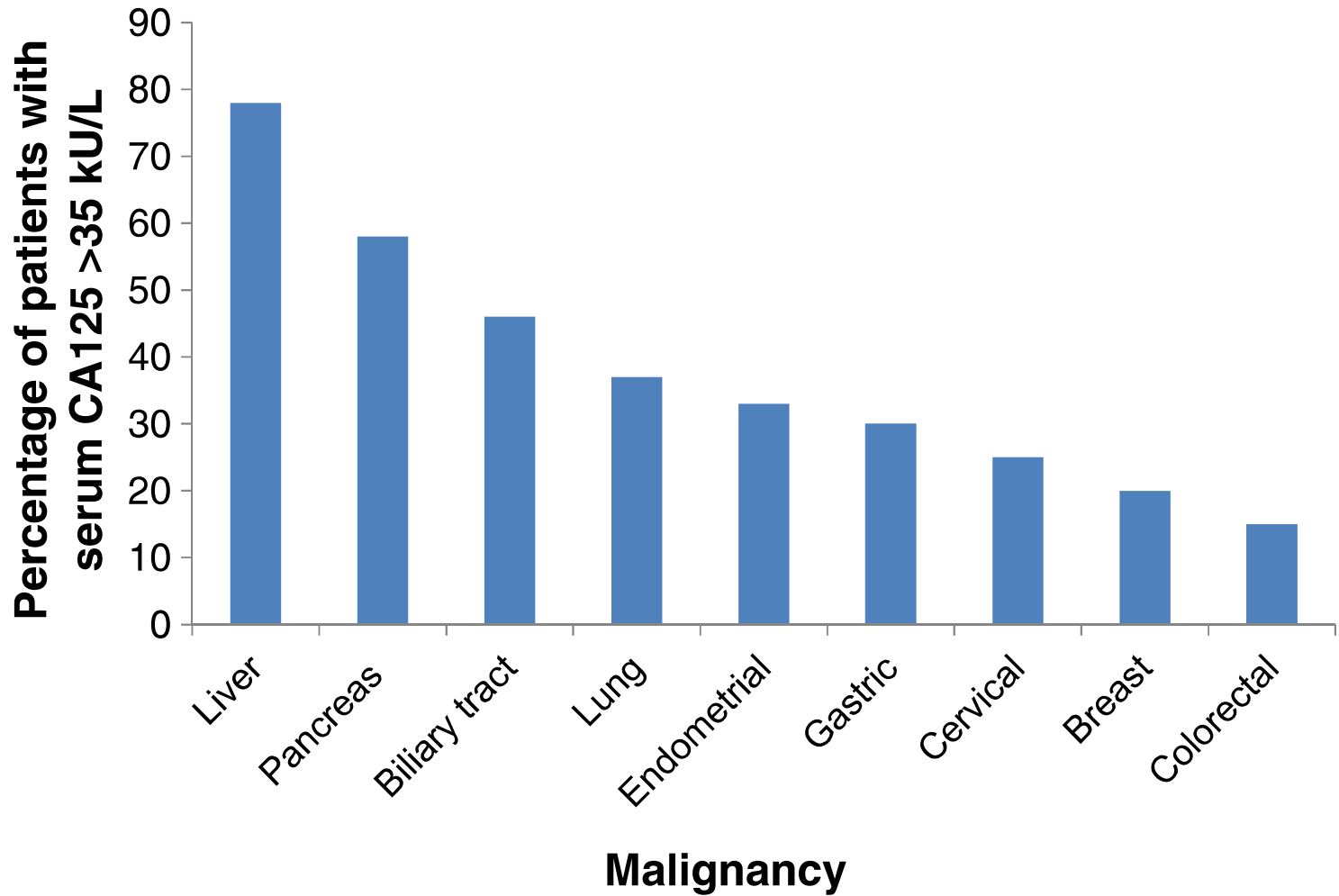
¹Carlson KJ et al. Ann Intern Med 1994

²Bast RC et al. NEJM 1983;309:883

Ca 125



Ca 125



Ca 125 et autres

- 3 études de dépistage, suédoises et anglaises:
 - Spécificité du Ca 125, seul, pour détecter un cancer de l'ovaire, 90-95%^{1,2}
 - Valeur prédictive positive faible, de 3%^{1,2}
- Human Epididymis Protein 4 (HE4)
 - Sensibilité similaire au Ca125 lors comparaison patiente avec ca ovarien et contrôle en bonne santé¹
 - Meilleures sensibilité discrimination entre ca ovarien et lésion bénigne gynécologique².
 - Utilité clinique à confirmer, pas validé pour dépistage

¹Jacobs I et al. BMJ 1993

²Einhorn N et al. Obstet Gynecol 1992

³Clarke Pearson DL et al. NEJM 2009

⁴Shah CA et al. Cancer Epid Biomarkers Prev 2009

Principaux essais cliniques

- 3 grands essais randomisés:
un japonais, un britannique et un américain
- Méthodologie: dosage du CA-125+US
endovaginal
- Suivi de 9 à 12 ans
- Population générale (pas de pré-sélection en
fonction du risque)

Essai Japonais (Shizuoka cohort)

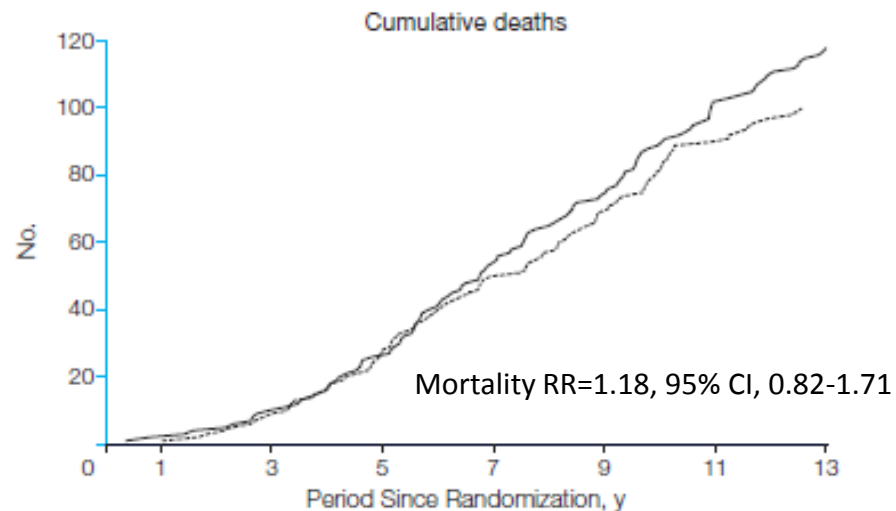
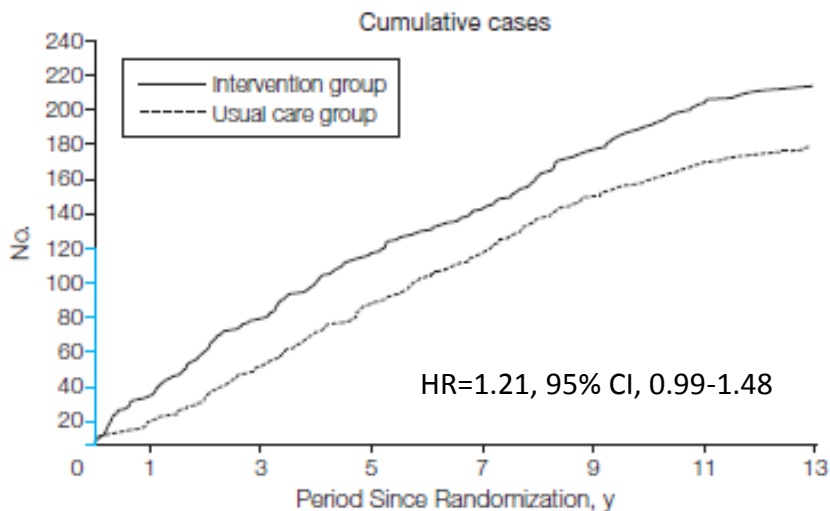
- Essai randomisé (1:1)
- Bras intervention: 41,688
- Bras contrôle: 40,799
- District de Shizuoka
- Suivi médian de 9.2 ans
- Dépistage annuel (5 ans) chez les femmes ménopausées par CA-125 + US vaginal
- Objectif principal: nombre de cas dépistés

Characteristics	The screen			P Value
	Total	Screen detected	The control	
Number of patient	35 (%)	27 ^b (%)	32 (%)	
Stage				0.2285
I	18 (51)	17 (63)	12 (38)	
II	4 (11)	1 (4)	2 (6)	
III	11 (31)	7 (26)	16 (50)	
IV	2 (6)	2 (7)	2 (6)	
Histology				0.3753
Serous	11 (31)	8 (30)	16 (50)	
Mucinous	6 (17)	4 (15)	4 (13)	
Endometrioid	6 (17)	5 (19)	4 (13)	
Clear cell	10 (29)	9 (33)	6 (19)	
Unknown	2 (6)	1 (4)	2 (6)	
Grade				0.260
1	14 (40)	11 (41)	12 (38)	
2	12 (34)	9 (33)	10 (31)	
3	8 (23)	6 (22)	9 (28)	
Unknown	1 (3)	1 (4)	1 (3)	
Adjuvant chemotherapy				0.2758
None	9 (26)	7 (26)	3 (9)	
CAP	8 (23)	6 (22)	11 (34)	
TJ	15 (43)	12 (44)	17 (53)	
Others	3 (9)	2 (7)	1 (3)	
Residual disease at primary surgery (cm)				0.0737
None/microscopic	27 (77)	21 (78)	15 (47)	
<1	4 (11)	4 (15)	7 (22)	
1.1-2	2 (6)	1 (4)	3 (9)	
>2	2 (6)	1 (4)	7 (22)	

Essai Américain: PLCO

- Essai randomisé (1:1)
- Bras intervention: 34,253
- Bras contrôle: 34,304
- Suivi médian de 12.4 ans
- 10 centres de dépistage aux USA
- Dépistage annuel chez les femmes ménopausées par CA-125 (6 ans) et US (4 ans)
- Objectif: réduction de la mortalité par cancer de l'ovaire ou des trompes ou du péritoine

Pas d'effet sur la mortalité



Intervention group							
Cumulative cancers	28	74	113	139	174	202	212
Cumulative person-years	33908	100777	166273	230393	292223	341975	371833
Usual care group							
Cumulative cancers	13	45	83	113	146	167	176
Cumulative person-years	33994	101279	167380	232046	294424	344734	374976

	2	10	26	54	74	102	118
	34210	102191	169354	235475	299372	350870	381574
	0	9	28	50	69	90	100
	34260	102344	169617	235836	299903	351557	382502

Pas de modification du stade au diagnostic

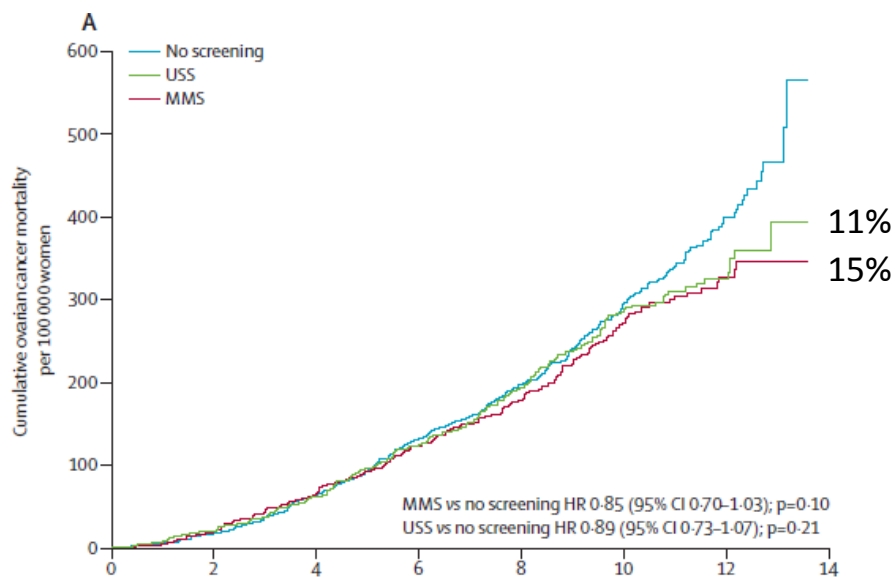
	No. (%) of Women					
	Intervention Group			Usual Care Group		
	Study Year		Total (n = 212)	Study Year		Total (n = 176)
	0-5 (n = 126)	6-12 (n = 86)		0-5 (n = 99)	6-12 (n = 77)	
Cancer stage						
I	19 (15)	13 (15)	32 (15)	13 (13)	5 (6)	18 (10)
II	11 (9)	4 (5)	15 (7)	13 (13)	7 (9)	20 (11)
III	75 (60)	45 (52)	120 (57)	46 (46)	37 (48)	83 (47)
IV	20 (16)	23 (27)	43 (20)	27 (27)	27 (35)	54 (31)
Unknown	1 (1)	1 (1)	2 (1)	0	1 (1)	1 (1)

	No. (%)		
	Intervention Group		Cancer Cases in Usual Care Group (n = 176) ^b
	No Cancer, Surgical Follow-up (n = 1080) ^a	Cancer (n = 212) ^b	
Women with complications	163 (15)	95 (45)	91 (52)
Total complications^c	222 (100)	140 (100)	143 (100)
Infection	89 (40)	32 (23)	37 (26)
Direct surgical	63 (28)	69 (49)	61 (43)
Cardiovascular or pulmonary	31 (14)	26 (19)	27 (19)
Other	39 (18)	13 (9)	18 (12)

Essai Britannique: UKTOC

- Essai randomisé (1:1:2)
- 202,638 femmes :
 1. 50,640 (CA-125 algorithm)
 2. 50,639 (US)
 3. 101,359 (bras contrôle)
- Suivi médian de 11.1 ans
- 13 centres de dépistage au Royaume-Uni (NHS)
- Dépistage annuel pendant 7-11 ans
- Objectif principal: réduction de la mortalité par cancer de l'ovaire

Pas de réduction significative de la mortalité



11 ans de suivi:

Incidence:

MMS: 338 cas de CO diagnostiqués (0.7%)

USS: 314 cas de CO diagnostiqués (0.6%)

Contrôle: 630 cas de CO diagnostiqués (0.6%)

Stade:

MMS: stade I, II, IIIa : 39%

Contrôle: stade I, II, IIIa 26%

Femmes à haut risque

Histoire familiale évocatrice

Non-Jewish families
Any of the following:
One case of breast cancer ≤ 40 yo in a FDR or SDR*
One FDR or SDR with breast and ovarian cancer, at any age
Two or more cases of breast cancer in FDRs or SDRs if one is diagnosed at ≤ 50 years old, or is bilateral
One FDR or SDR with breast cancer at ≤ 50 years old, or bilateral and one FDR or SDR with ovarian cancer
Three cases of breast and ovarian cancer (at least one case of ovarian cancer) in FDRs and SDRs
Two cases of ovarian cancer in FDRs and SDRs
One case of male breast cancer in an FDR or SDR if another FDR or SDR has (male or female) breast or ovarian cancer
Jewish families
Any of the following:
One or more cases of breast cancer ≤ 50 years old in an FDR or SDR
One or more cases of ovarian cancer at any age in a FDR or SDR
One or more FDRs or SDRs with breast cancer at any age, if another FDR or SDR has breast and/or ovarian cancer at any age
One or more cases of male breast cancer in an FDR or SDR

* FDR: first-degree relative; SDR: second-degree relative.

Adapted from: Hampel H, et al. *J Med Genet* 2004; 41:81.

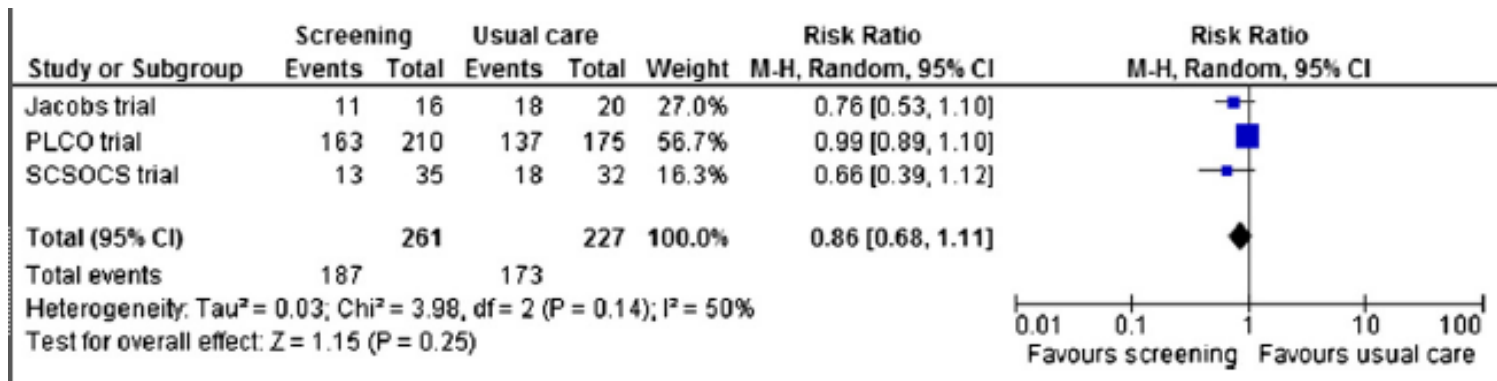
Femmes à haut risque?

- Pas d'étude randomisée.
- Etudes de cohortes prospectives
- UK FOCSS (United Kingdom Familial Cancer Screen Study)
 - 3563 femmes, avec risque estimé de $\geq 10\%$ (2 antécédents familiaux), n'ayant pas encore eu de salpingo-ovariectomie prophylactique.
 - Dépisitage annuel, pdt 3.2 ans en moyenne, US endovaginal et Ca 125
 - Sensibilité de la méthode: 81%
 - Valeur prédictive positive: 25%
 - 13 cas détectés, 2 stade I, 2 stade II et 9 stade III (70%!)

Seule méthode valable pour réduire la mortalité lié au cancer de l'ovaire dans cette population à haut risque: salpingo-ovariectomie!

Dépistage: conclusions

- Dépistage par ultrason trans-vaginal et /ou Ca 125: pas de réduction de la mortalité
- Pas de réduction du risque d'un diagnostic à un stade avancé
- Recommandation d'experts: examen gynécologique annuel
- Patientes à haut risque : BRCA + : annexectomie bilatérale
- Besoin de nouveaux biomarqueurs



Risk of diagnosis of ovarian cancer at advanced stage (FIGO III or IV)

Place du médecin de famille?

Importance du médecin généraliste

Diagnosis and first physician consulted by women suffering from epithelial ovarian cancer FIGO I–IV ($n = 119$)

	<i>n</i> (%)
Diagnostic due to	
Symptoms	97 (82)
Incidental—routine pelvic examination	11 (9)
Incidental—other	11 (9)
Physician type	
General practitioner	81 (68)
Generalist obstetrician–gynecologist	20 (17)
Emergency service	7 (6)
Others	6 (5)
Unknown	5 (4)

Symptômes apparus dans l'année précédant le diagnostic

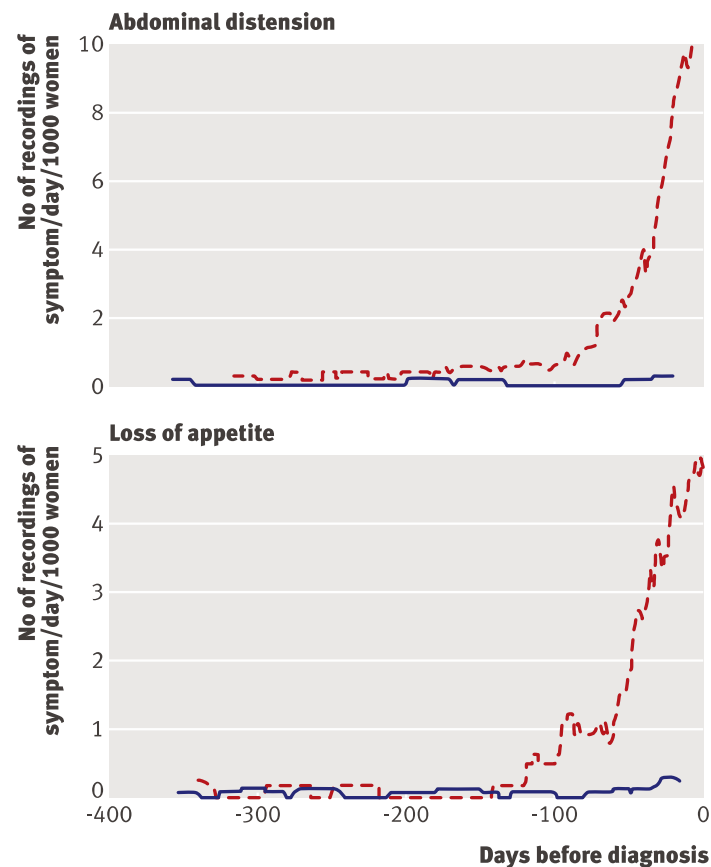
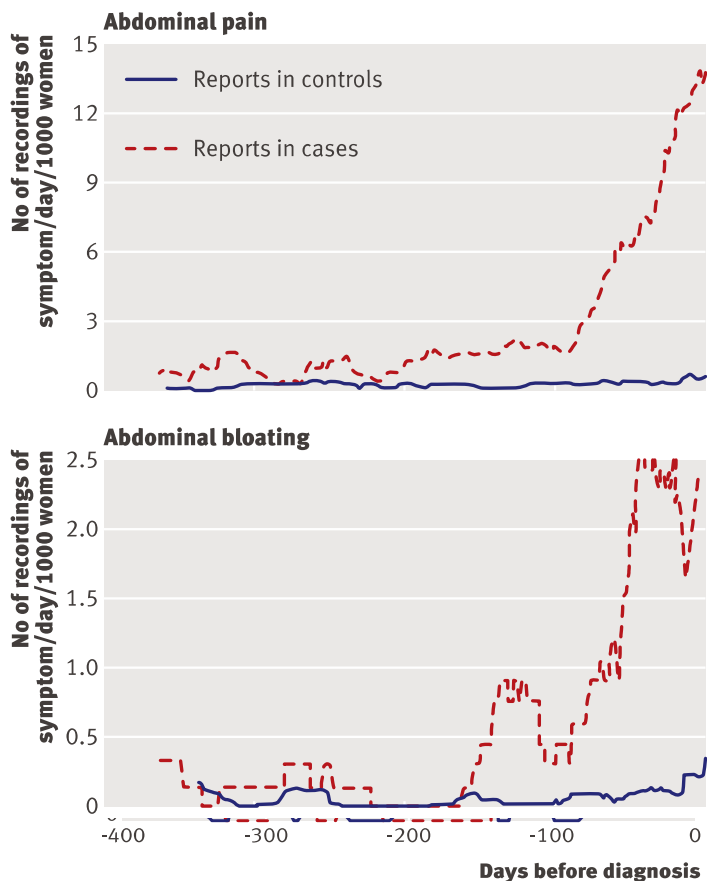
Symptom	No. (%) of Women		P Value
	Ovarian Cancer (n = 44)	Clinic Visit (n = 1011)*	
Type of pain			
Pelvic	18 (41)	264 (26)	.02
Abdominal	22 (50)	301 (30)	.006
Back	15 (34)	617 (61)	.001
Indigestion	16 (36)	374 (37)	.54
Nausea	6 (14)	224 (22)	.15
Bloating	30 (70)	385 (38)	<.001
Increased abdominal size	28 (64)	197 (19)	<.001
Fatigue	27 (61)	548 (54)	.21
Urinary tract	24 (55)	323 (32)	.002
Constipation	22 (50)	363 (36)	.09
Diarrhea	11 (25)	329 (32)	.25
Postmenopausal bleeding	1 (2)	36 (4)	.56
Menstrual irregularity	8 (18)	260 (25)	.22
Combination of symptoms			
3†	19 (43)	81 (8)	<.001
4‡	12 (27)	44 (4)	<.001

*Patients did not have irritable bowel syndrome. Excludes patients who presented for routine checkup or mammogram only.

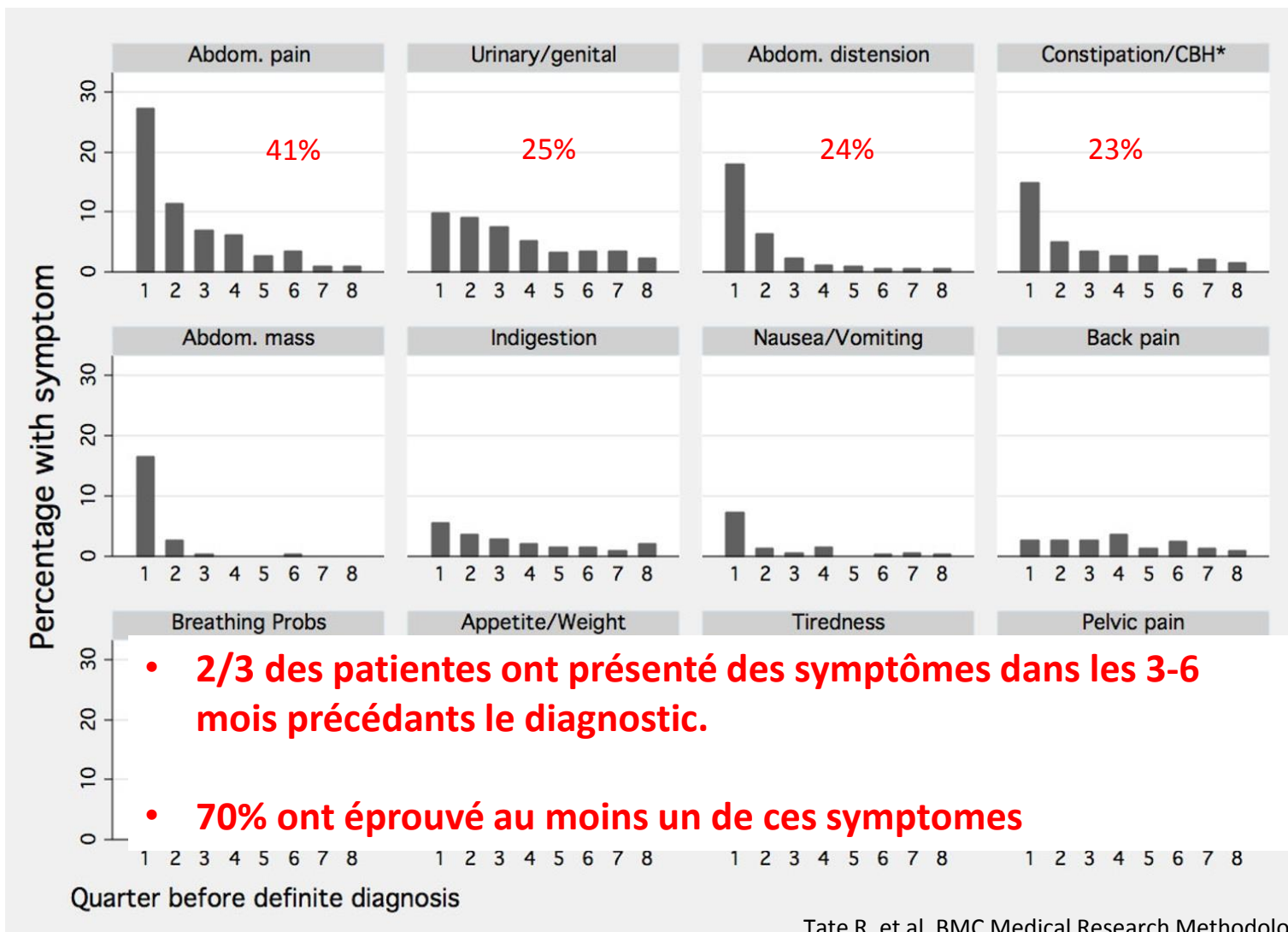
†Bloating, increased abdominal size, and urinary urgency.

‡Bloating, increased abdominal size, urinary urgency, and constipation.

Symptômes et temps jusqu'au diagnostic



Symptômes rapportés dans les 2 ans précédant le diagnostic



Conclusion

- « Chameleon disease »
- Symptômes aspécifiques = retard diagnostic

RISK FACTORS OF OVARIAN CANCER

There is no way to know for sure if you will get ovarian cancer but several factors may increase your risk if you:

- Are middle-aged or older
- Have close family members who have had ovarian, breast or gastrointestinal cancer
- Have a genetic mutation such as BRCA1 or BRCA2
- Have had breast, uterine, or colorectal (colon) cancer
- Have never given birth or have had trouble getting pregnant



Bloating that is persistent
Eating less and feeling fuller
Abdominal pain
Trouble with your bladder

Merci pour votre attention



Cancer de l'ovaire, 10 jours pour en parler