



Cancers épithéliaux primitifs de l'ovaire observés au laboratoire d'Anatomie Pathologique du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianaivalona, Antananarivo

Andrianjafitrimo HT^{1*}, Ranaivomanana VF¹, Raivoherivony ZI¹, Randrianjafisamindrakotroka NS²

¹Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU-JRA, Antananarivo, Madagascar

²Faculté de Médecine d'Antananarivo, Madagascar

Résumé

Introduction

Le cancer de l'ovaire occupe le 6ème rang des cancers de la femme dans le monde. Il s'agit généralement d'un «Silent killer» c'est-à-dire qu'il n'est découvert qu'à un stade avancé de la maladie, responsable d'une forte mortalité. Notre objectif était de déterminer les particularités épidémiologique et anatomo-pathologique des cancers épithéliaux primitifs de l'ovaire.

Patients et méthode

Il s'agissait d'une étude rétrospective et descriptive des cas de cancers épithéliaux primitifs de l'ovaire sur une période de 12 ans (janvier 2010 à décembre 2021) à l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Anatomie et Cytologie Pathologiques du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianaivalona. Toutes patientes présentant un cancer épithélial primitif de l'ovaire confirmé à l'histologie ont été inclus.

Résultats

Durant la période d'étude, 56 cas ont été colligés, représentant 6,6% des tumeurs ovariennes et 81,2% des cancers ovariens. L'âge des patientes variait de 20 à 81 ans, avec un âge moyen de 49,5 ± 13,4 ans. La lésion était découverte au cours d'une augmentation du volume abdominal dans 66,1%. La tumeur était unilatérale dans 75% de cas, d'aspect kystique avec des végétations dans la majorité des cas et présentant une rupture capsulaire dans 3,6%. La taille tumorale était variable avec une moyenne de 12,9cm ± 8,5. Le type histologique le plus fréquent était le carcinome séreux de haut grade (55,4%), se trouvant au stade I de FIGO dans la moitié des cas.

Conclusion

Les cancers épithéliaux primitifs de l'ovaire sont de loin le plus fréquent des cancers ovariens. Leur incidence tend à diminuer dans certains pays tandis qu'elle augmente dans d'autres. L'âge de survenue était plus jeune dans notre étude avec des symptomatologies non spécifiques. Le type histologique le plus souvent observé était le carcinome séreux de haut grade, de mauvais pronostic.

Mots clés : Cancer épithélial de l'ovaire ; Histologie ; Ovaire

Titre en Anglais: Primary epithelial cancers of the ovary observed at the histology Laboratory of the Joseph Ravoahangy Andrianaivalona teaching hospital, Antananarivo

Introduction

Ovarian cancer is the 6th most common cancer in women worldwide. It is generally a "silent killer", i.e. it is only discovered at an advanced stage of the disease, responsible for high mortality. Our aim was to determine the epidemiological, clinical and histopathological features of primary epithelial ovarian cancers.

Patients and method

This was a retrospective, descriptive study of cases of primary epithelial ovarian cancer over a 12-year period (January 2010 to December 2021) at the histology unit of Joseph Ravoahangy Andrianaivalona teaching hospital. All patients with histologically confirmed primary epithelial ovarian cancer were included.

Results

During the study period, 56 cases were collected, representing 6.6% of ovarian tumors and 81.2% of ovarian cancers. Patient age ranged from 20 to 81 years, with a mean age of 49.5 ± 13.4 years. The lesion was discovered during abdominal enlargement in 66.1% of cases. The tumor was unilateral in 75% of cases, cystic in appearance with vegetations in the majority, and presenting a capsular rupture in 3.6%. Tumor size varied, with a mean of 12.9cm ± 8.5. The most frequent histological type was high-grade serous carcinoma (55.4%), classified as FIGO stage I in most cases.

Conclusion

Primary epithelial ovarian cancer is by far the most common ovarian cancer. Their incidence is declining in some countries, while increasing in others. The age of onset was younger in our study, with non-specific symptoms. The most frequently observed histological type was high-grade serous carcinoma, with a poor prognosis.

Keywords : Epithelial Ovarian Cancer ; Histology ; Ovary

Introduction

Le cancer de l'ovaire occupe le sixième rang des cancers de la femme dans le monde. Il s'agit généralement d'un «Silent killer» c'est-à-dire qu'il n'est découvert, dans trois quarts des cas qu'à un stade avancé de la maladie, voire au stade de dissémination métastatique. Dans ce dernier cas, le pronostic de survie à 5 ans est estimé à

15%, ce qui est responsable d'une forte mortalité. Selon une étude réalisée par l'équipe de Chirurgie du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianaivalona (CHU JRA), les cancers de l'ovaire ne représentent que 0,9% de tous les cas de cancers [1]. Pour notre part, une étude des cas de cancers épithéliaux primitifs de l'ovaire était réalisée. L'objectif était de déter-

* Auteur correspondant - Adresse e-mail: andrianjafitrimoholyacp@yahoo.fr

1 Adresse actuelle: Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Anatomie et Cytologie Pathologique, CHU-JRA, Antananarivo, Madagascar

miner les particularités épidémiologique et anatomopathologique de ces cancers.

Patients et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive de cas de cancers épithéliaux de l'ovaire sur une période de 12 ans allant de janvier 2010 à décembre 2021 à l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU JRA. Toutes patientes présentant un cancer épithélial de l'ovaire confirmé à l'histologie ont été incluses. Les récurrences tumorales et les métastases ont été exclues. Les lésions inflammatoires et dystrophiques, les cancers non épithéliaux, les tumeurs bénignes et borderlines n'ont pas été incluses. Les données ont été recueillies à partir des registres du service et des comptes rendus histologiques. Une relecture des lames d'examen et une reformulation des résultats selon la nouvelle classification de l'OMS 2021 [2] étaient effectuées. Les tumeurs étaient classées en 2 catégories : les tumeurs de types I (carcinomes séreux et endométrioïde de bas grade, carcinome à cellules claires et carcinome mucineux) et les tumeurs de type II (carcinomes séreux et endométrioïde de haut grade, carcinome indifférencié et carcinosarcome).

Résultats

Concernant les paramètres épidémiologiques, 56 cas de cancers épithéliaux primitifs de l'ovaire étaient colligés durant la période d'étude, représentant 6,02% des prélèvements ovariens, 6,6% des tumeurs ovariennes et 81,2% des cancers ovariens. L'âge des patientes variait de 20 à 81 ans, avec un âge moyen de $49,5 \pm 13,4$ ans et dans 51,8%, les patientes avaient moins de 50 ans. Sur le plan clinique, la lésion était découverte fortuite dans $n=3$ (5,4%), avec des symptômes sous forme de métrorragies dans $n=2$ (3,4%), d'une augmentation du volume abdominal dans $n=37$ (66,1%) et des douleurs abdominales dans $n=8$ (14,3%). La tumeur était unilatérale dans $n=42$ (75%) et bilatérale dans $n=14$ (25%). Sur le plan anatomopathologique, macroscopiquement, la taille tumorale était variable avec une moyenne de $12,9 \text{ cm} \pm 8,5$ et une prédominance des tumeurs de moins de 10 cm dans $n=25$ (44,6%) mais elles avaient plus de 20 cm dans $n=8$ (14,3%). Dans $n=6$ (10,7%), les tumeurs de plus de 10 cm présentaient une extension dans la cavité péritonéale. Une rupture capsulaire a été notée dans $n=2$ (3,6%). L'aspect macroscopique diffère d'un type histologique à un autre. Les carcinomes séreux et mucineux étaient majoritairement d'aspect kystique avec des végétations intra-kystiques, blanchâtres, charnues dans $n=23$ (56,09%). Le kyste séreux contenait du liquide citrin et le kyste mucineux du liquide gélatineux ou mucoïde. Pour le carcinome endométrioïde, il s'agissait dans la majorité des cas ($n=6$ soit 66,7%) d'une masse d'aspect solide blanc-brunâtre avec des microkystes. Sur le plan microscopique, selon les types histologiques, les tumeurs de type II étaient prédominantes avec $n=39$ (69,6%) et $n=17$ (30,4%) pour les tumeurs de type I. Pour le type I, le carcinome mucineux prédominait avec $n=10$ (17,9%) suivi par le carcinome séreux de bas grade ($n=6$ soit 10,7%) et le carcinome à cellules claires ($n=1$ soit 1,8%). Pour les tumeurs de type II, il y avait une prédominance du carcinome séreux de haut grade avec $n=25$ (44,6%) suivi par le carcinome endométrioïde ($n=9$ soit 16,07%), le carcinome transitionnel ($n=3$ soit 5,4%) et le carcinome indifférencié ($n=2$ soit 3,6%). Pour les carcinomes séreux de haut grade, la tumeur s'étendait déjà dans la cavité péritonéale avec extension dans les organes intra-abdominaux dans $n=7$ (12,5%) et une métastase ganglionnaire inguinale dans $n=2$ (3,6%). Selon la classification TNM/FIGO, la tumeur était dans la moitié des cas ($n=28$ soit 56%) au stade Ia. Dans $n=7$

(14%), elle était au stade IIIc et $n=2$ (4%) au stade IV.

Discussion

L'incidence des cancers de l'ovaire est plus élevée en Europe et aux États-Unis, par rapport au Japon et aux pays non industrialisés [98]. Avec une incidence de 4.375 nouveaux cas diagnostiqués en France en 2005, il représente 3,2% de l'ensemble des nouveaux cancers féminins [99]. Pour Madagascar, Raharinantenaina [1] a colligé 62 cas de cancers de l'ovaire sur une période de 10 ans avec 58 cas (93,5%) de tumeurs épithéliales. Pour notre part, nous avons colligé 69 cas de cancer ovarien et retenu 56 cas de cancer épithélial primitif, représentant 6,6% des tumeurs ovariennes en général et 81,2% des cancers de l'ovaire. La différence de l'effectif de ces cancers dans les différentes études pourrait s'expliquer par l'absence de Registre des cancers dans certains pays comme le nôtre, la différence de méthodologie de chaque étude, la différence de facteurs de risque pour chaque pays. Nous n'avons pas pu déterminer les facteurs de risque probables par manque de données dans les fiches de liaison. L'âge moyen que nous avons retrouvé était de $49,5 \pm 13,4$ ans, et dans 51,8%, elles avaient moins de 50 ans. Ces résultats sont comparables à ceux des auteurs africains comme Okunade au Nigéria [5] et Sando au Cameroun [6] qui ont trouvé respectivement un âge moyen de $54,6 \pm 10,7$ ans et $49 \pm 9,3$ ans. A l'inverse, Suh-Burgmann en 2021 en Californie [7] a constaté un âge moyen plus élevé avec 61,8 ans et des extrêmes de 42 et 91 ans. Dans les pays développés où la population est vieillissante, une forte incidence du cancer épithélial de l'ovaire est observée tandis que dans les pays en développement, l'incidence est moindre avec un pic surtout chez les jeunes femmes. Sur le plan clinique, les symptômes étaient non spécifiques et n'étaient apparus le plus souvent qu'à un stade avancé de la maladie. La lésion était découverte lors d'une augmentation du volume abdominal dans la majorité de nos cas (66,1%), suivi par les douleurs abdominales (14,3%). Ce constat se rapproche de celui de la littérature par la prédominance d'augmentation de volume de l'abdomen avec sensation de masse abdominale, dans 77% pour Goff au Canada [8], dans tous les cas pour Sando au Cameroun [6] et dans 58,5% des cas pour Budiana [9] en Indonésie. La situation profonde des ovaires dans la cavité pelvienne explique ce retard diagnostique. La latéralité dépend du type histologique et du stade tumoral. De nombreuses études ont montré que les tumeurs séreuses diagnostiquées au stade avancé sont les plus souvent bilatérales par rapport aux autres tumeurs au stade précoce. La localisation était bilatérale dans 25% de nos cas. Budiana en Indonésie [9] a trouvé les mêmes proportions. Concernant l'examen anatomopathologique, l'examen macroscopique doit être minutieux car il permet déjà d'orienter vers un type histologique et de déterminer certains facteurs pronostiques. Ainsi, l'état de la capsule joue un rôle important dans l'évaluation du pronostic et une rupture capsulaire est un élément de mauvais pronostic. Sa recherche doit être minutieuse, surtout pour la prise en charge thérapeutique. Une rupture capsulaire était observée dans 3,6% de nos cas. L'aspect de la masse à la coupe permet aussi d'orienter vers la malignité et le type histologique. Dans notre série, les aspects de la tumeur à la coupe étaient conformes à la littérature. Le carcinome séreux se présentait sous la forme de masse kystique bilatérale dans $n=10$ et présentant des végétations intra-kystiques blanchâtres parfois papillaires dans $n=14$. Pour le carcinome mucineux, la masse était kystique à contenu gélatineux avec des végétations dans $n=9$ (90%) et unilatérale gauche dans $n=4$ (40%). Pour le carcinome endométrioïde, la masse était unilatérale gauche dans $n=3$

(33,3%) et solide avec des microkystes dans n=6. La confirmation diagnostique se fait à l'histologie. Depuis les séries rapportant l'histologie tubaire des annexectomies prophylactiques chez les patientes mutées [10], il est proposé une classification dualiste des carcinomes épithéliaux de l'ovaire répondant à 2 voies de cancérogénèses distincte. Les tumeurs de type I sont diagnostiquées dans la majorité des cas au stade précoce ce qui n'a pas été le cas dans cette série car dans n=2 (11,8%), la tumeur s'étendait déjà dans la cavité péritonéale et dans n=12 (70,6%), la taille tumorale était de plus de 10cm du fait du retard diagnostique. En revanche, les tumeurs de type II sont diagnostiquées le plus souvent au stade avancé et d'évolution rapide. A part le type histologique et l'évaluation des facteurs histo-pronostiques, il également important de déterminer les profils moléculaires des tumeurs afin d'orienter correctement la prise en charge thérapeutique en particulier l'indication d'une thérapie ciblée. Le carcinome séreux de bas grade présente des mutations de KRAS, BRAF, HER2, tandis qu'il y a une mutation de PTEN et PI3KCA pour le carcinome endométrioïde et le carcinome à cellules claires et une mutation de KRAS pour le carcinome mucineux. Les tumeurs de type I ont dans leur cancérogénèse un continuum lésionnel du kyste bénin au borderline puis l'invasion. Les tumeurs de type II ont en commun une mutation de la p53 ou de BRCA 1 ou 2 [11]. Ces tumeurs ont comme lésions précurseurs les STIC (Serous Tubal intraepithelial carcinoma). L'aspect morphologique seul nous a permis de porter le diagnostic du fait de l'insuffisance de notre plateau technique. Dans nos effectifs, l'adénocarcinome séreux de haut grade était prédominant avec n=23 (74,2%). Peres [12] en Amérique du Nord a fait le même constat avec 67% de ses cas. Il a été récemment avancé que la majeure partie des carcinomes ovariens séreux de haut grade tirent leur origine des lésions précancéreuses tubaires (STIC). Nous n'avions pas pu vérifier cette hypothèse car il s'agissait d'une étude rétrospective et pour l'échantillonnage des pièces opératoires, la trompe n'avait pas été incluse en totalité, ce qui n'avait pas permis d'évaluer la présence ou non de lésion précancéreuse tubaire. Pour améliorer la prise en charge des patientes, en cas de suspicion de tumeur maligne de l'ovaire, une annexectomie est préconisée afin de rechercher la tumeur primitive, ovarienne ou tubaire car le traitement peut être différent. L'adénocarcinome séreux de bas grade représentait 25,8% de nos effectifs, largement plus élevés que ceux de Peres en Amérique du Nord avec seulement 2% de cas [12]. Pour l'adénocarcinome mucineux, deux formes ont été décrites. Il est capital d'identifier les deux formes en raison de leur pronostic et de leur prise en charge thérapeutique différents. La forme infiltrante infiltrative, de mauvais pronostic, se caractérise par une invasion du stroma par des glandes, des cellules isolées ou groupées en amas. Le stroma est fibro-inflammatoire, desmoplastique. Quant à la forme infiltrante expansive, elle est de bon pronostic, mais de diagnostic parfois difficile avec un front d'invasion fait de glandes nombreuses, tassées, confluentes avec un stroma très grêle. L'épithélium prolifératif est d'architecture complexe, souvent papillaire comblant les lumières kystiques. Dans cette série, le carcinome mucineux était tous de forme infiltrante infiltrative avec n=10 (17,9%) tandis que Baandrup au Danemark [12] n'a rapporté que 6,2% de cas. Le retard de diagnostic dans notre contexte a probablement permis aux cellules tumorales de s'étendre au stroma. L'adénocarcinome endométrioïde représentait 16,1% de nos cas qui étaient tous de haut grade. Ce taux est élevé par rapport à celui observé par Wu en Chine [13] avec 6%. Le carcinome à cellules claires représentait 1,6% de nos cas, taux nettement faible par rapport à ceux de Sando au

Cameroun [6] avec 10,7%. La tumeur de Brenner maligne correspond morphologiquement à un carcinome urothélial invasif. C'est une tumeur rare et représentait 5,4% de nos cas. Les carcinomes indifférenciés ont des caractéristiques morphologiques similaires au carcinome endométrial indifférencié. Un examen immunohistochimique est nécessaire pour le diagnostic. Les cellules tumorales sont PAX18 + et ER-, PR- et E-cadhérin-. Nous en avons colligé 2 cas (3,6%) mais l'examen immunohistochimique n'a pas pu être réalisé faute de moyen. Selon la littérature, la classification TNM/FIGO est le plus pertinent pour l'évaluation du pronostic. En effet, plus la tumeur s'étend vers les organes de voisinage, plus le pronostic est mauvais car limite la prise en charge chirurgicale qui constitue l'essentiel du traitement des cancers épithéliaux de l'ovaire. Les stades III et IV FIGO représentent un facteur de mauvais pronostic. Dans la majorité de nos cas (70%), la tumeur se trouvait au stade I, suivi par le stade III dans 20%, stade II dans 6% et stade IV dans 4%. Au Cameroun, Sando [6] a objectivé 43,3% au stade II. En Écosse, Irodi [14] a constaté une majorité de stade III (42,6%), suivi par le stade IV (17,5%), le stade I (16,9%) et le stade II (11,2%). Pour Omichi au Japon [15], le stade II était majoritaire (40,7%) suivi par le stade I (40,3%), le stade IV (12,1%) et stade II (6,9%). La moitié de nos patientes étaient diagnostiquées au stade précoce et devraient avoir un meilleur pronostic.

Conclusion

L'incidence des cancers épithéliaux de l'ovaire était difficile à estimer à Madagascar du fait de l'absence de Registre de cancers. Cette étude a permis tout simplement de déterminer la fréquence hospitalière de ces cancers. Une étude à grande échelle, multicentrique permettra d'y remédier. Pour améliorer également la prise en charge des patientes, une mise en place de laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques pour chaque CHU est suggérée ainsi qu'une dotation de plateaux d'immunohistochimie et de biologie moléculaire.

Références

- 1- Raheerantenaina F, Rakotomena SD, Hasiniatsy NRE, Rakototiana FA, Rafaramino F, Rakoto Ratsimba HN. Une étude rétrospective sur le cancer de l'ovaire avec un recul médian de 42 mois. *Pan Afr Med J* 2015; 20: 211.
- 2- Cree I, Ferlay J, Jakob R, Rous B, Watanabe R, White V et al. WHO classification of Tumors. 5th Edition. Female Genital Tumours. The WHO classification of Tumors Editorial Board 2020.
- 3- Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet* 2009; 374: 1371-82.
- 4- Parmar MKB, Ledermann JA, Colombo N, Delaloye JF, Kristensen GB, Wheeler S et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 36: 2099-106.
- 5- Okunade KS, Adetuyi IE, Adenekan M, Ohazurike E, Anorlu RI. Risk predictors of early recurrence in women with epithelial ovarian cancer in Lagos, Nigeria. *Pan Afr Med J* 2020; 36: 1-9.
- 6- Sando Z, Fouogue JT, Fouelifack FY, Fouedjio JH, Mboudou ET, Essame JLO. Profil des cancers gynécologiques et mammaires à Yaoundé - Cameroun. *Pan Afr Med J* 2014; 17:28.
- 7- Suh-Burgmann E, Brasic N, Jha P, Hung Y-Y, Goldstein RB. Ultrasound characteristics of early-stage high-grade serous ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 225: 409.e1-409.e8.
- 8- Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Fre-

quency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA* 2004; 291: 2705-12.

9- Budiana ING, Prayudi PKA, Saspriyana KY, Darmayasa IM, Wiradnyana AAG, Suwiyoga K. Characteristics of ovarian malignancy in Bali province, Indonesia. *Med J Malaysia* 2021; 76: 326-31.

10- Kurman RJ, Shih le M. molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer – shifting the paradigm. *Human Pathol* 2011; 42: 918-31.

11- Cancer genome atlas research network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609-15.

12- Peres LC, Sinha S, Townsend MK, Fridley BL, Karlan BY, Lutgendorf SK et al. Predictors of survival trajectories among women with epithelial ovarian cancer.

Gynecol Oncol 2020; 156: 459-66.

13- Baandrup L, Dehlendorff C, Hertzum-Larsen R, Hannibal CG, Kjaer SK. Prognostic impact of socioeconomic status on long-term survival of non-localized epithelial ovarian cancer - The Extreme study. *Gynecol Oncol* 2021; 161: 458-62.

14- Irodi A, Rye T, Herbert K, Churchman M, Bartos C, Mackean M et al. Patterns of clinicopathological features and outcome in epithelial ovarian cancer patients: 35 years of prospectively collected data. *BJOG* 2020; 127: 1409-20.

15- Omichi C, Nakamura K, Haraga J, Masuyama H, Hiramatsu Y. Glasgow prognostic score is an independent marker for poor prognosis with all cases of epithelial ovarian cancer. *Cancer Med* 2016; 5: 1074-80.