

Histoire naturelle des cancers de l'ovaire

A Rafii

E Mery



Journée Régionale de Cancérologie
Gynécologique et Sénologique 08/06/07

Tissu normal

Prédisposition génétique

Facteurs environnementaux

PREVENTION

Dysplasie

CLASSIFICATION

THERAPEUTIQUE CIBLEE

Cancer

Mécanisme tumorigenèse

Oncogène ou proto-oncogène

Différences morpho/ biologiques

TRAITEMENT ADJUVANT

THERAPEUTIQUE CIBLEE

Facteurs externes

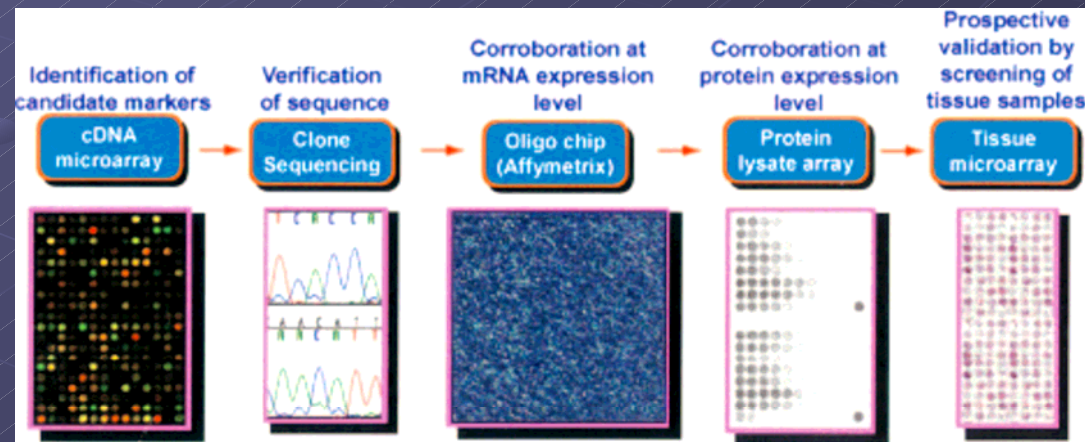
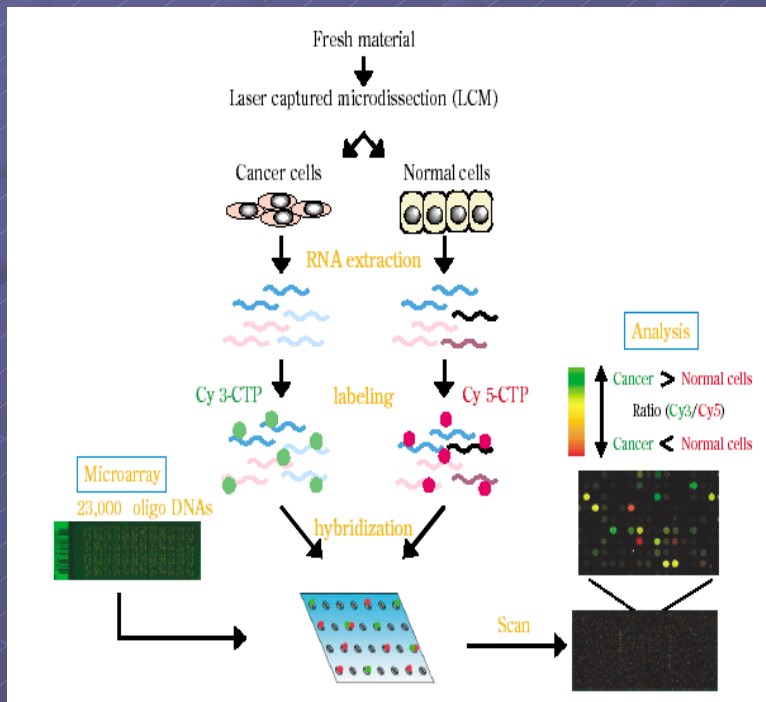
Mécanismes limitants

Maladie métastatique

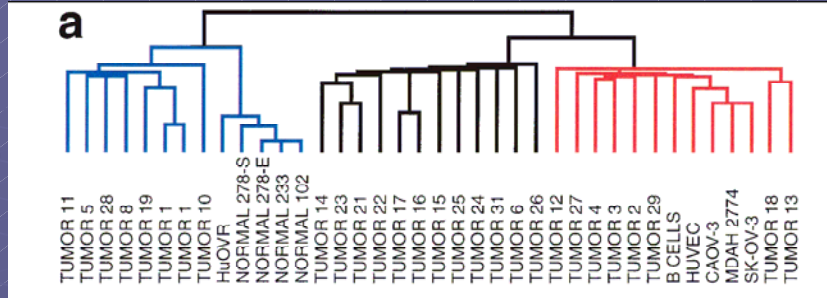
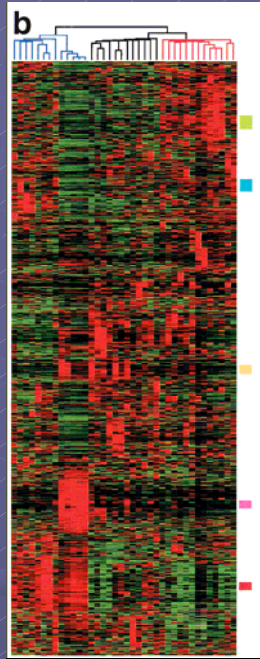
Carcinogènese:

Pas de mécanismes identifiés à ce jour,

Pas de facteurs de risque à part génétique



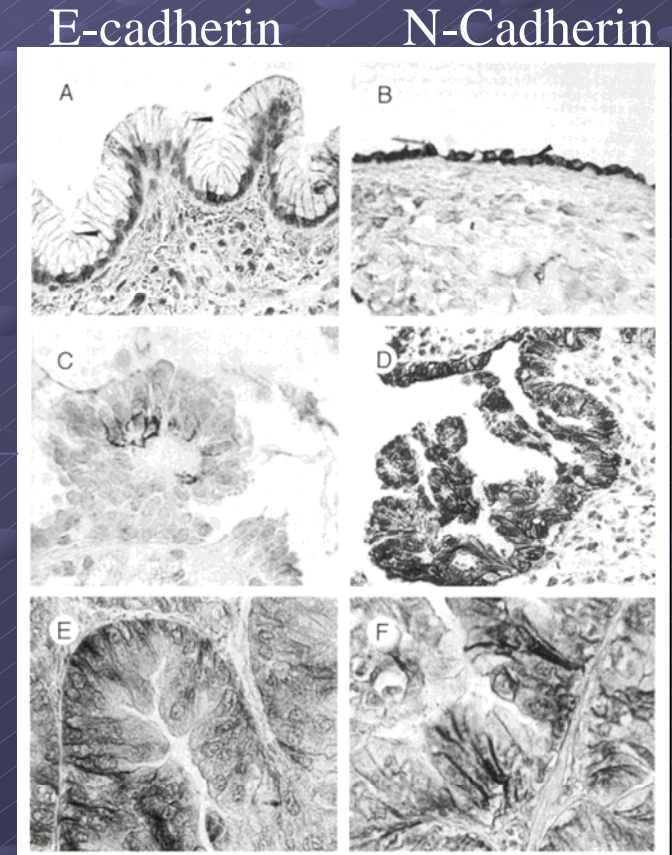
Carcinogénèse, candidats éventuels ??



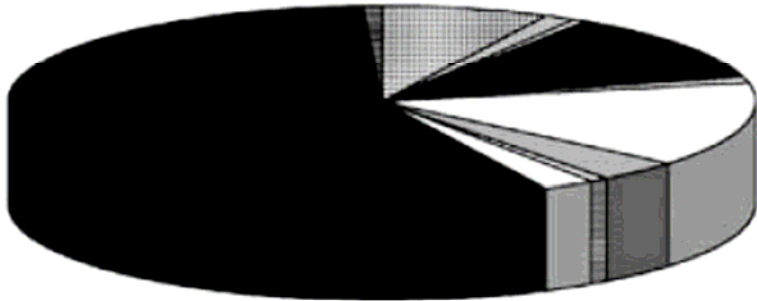
Identification de gènes candidats

Cause ou Conséquence ???

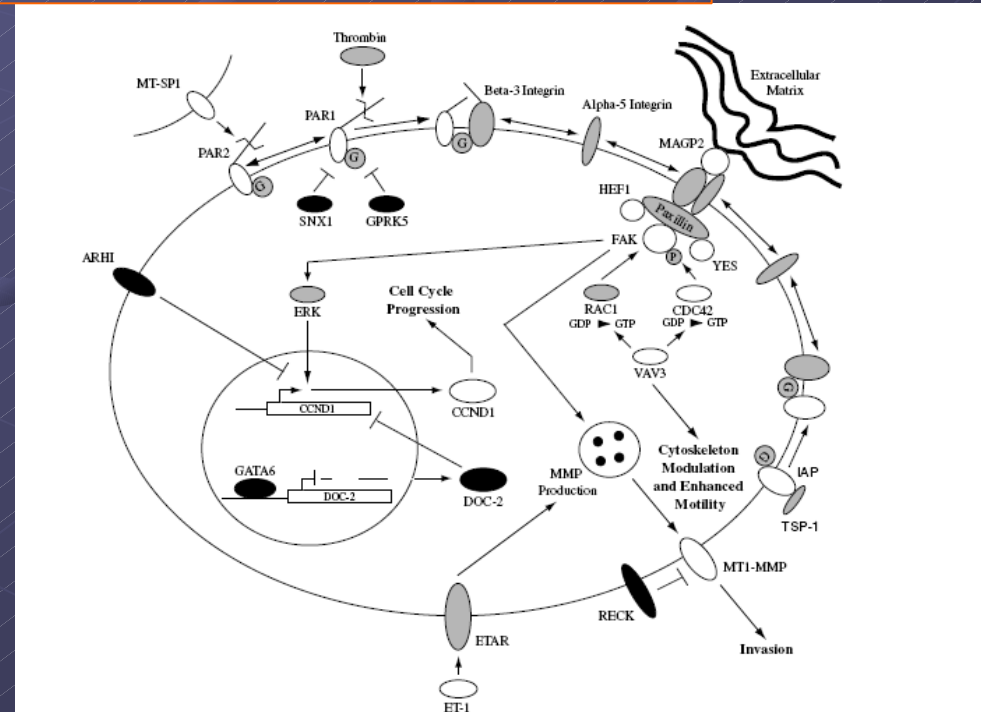
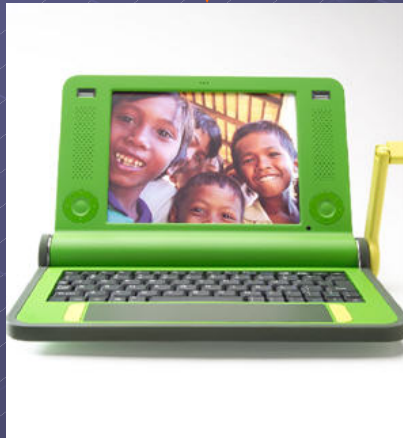
Darai et al., Welsh et al.



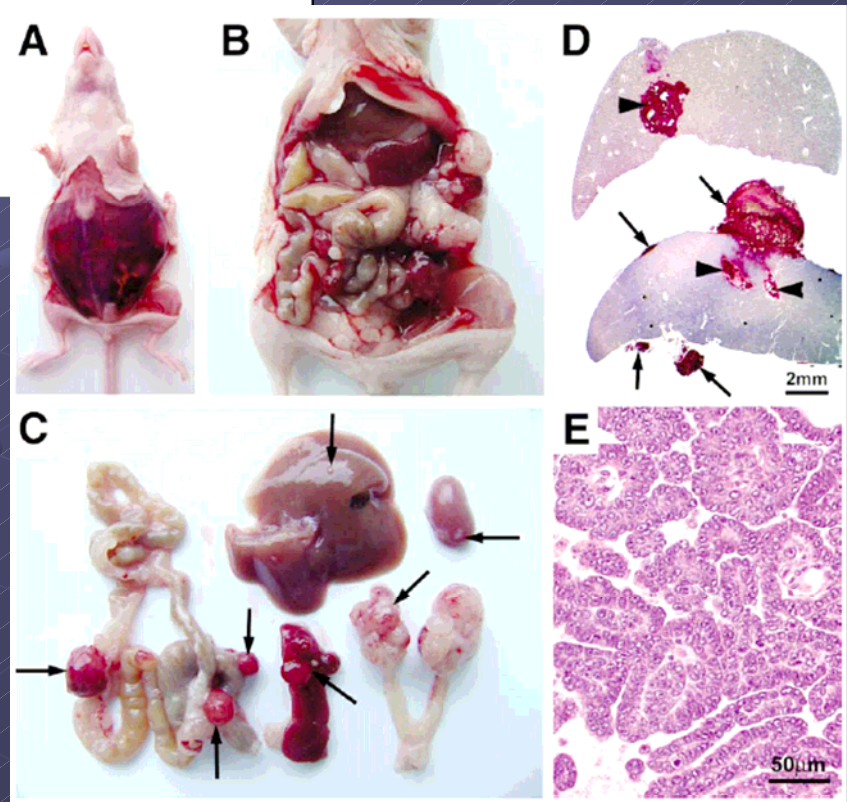
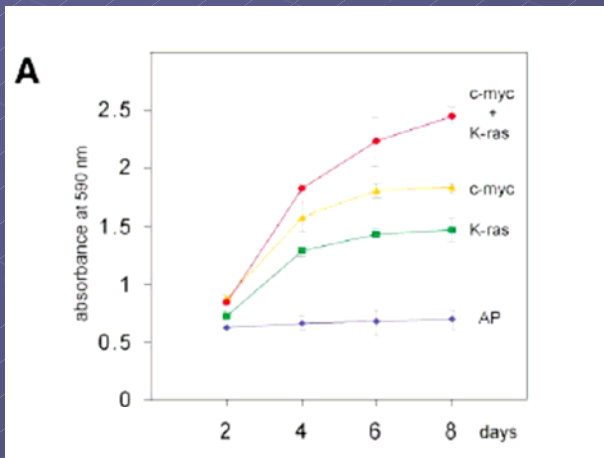
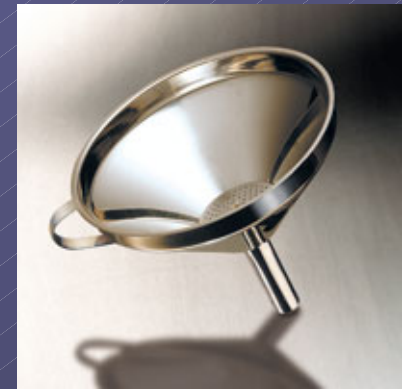
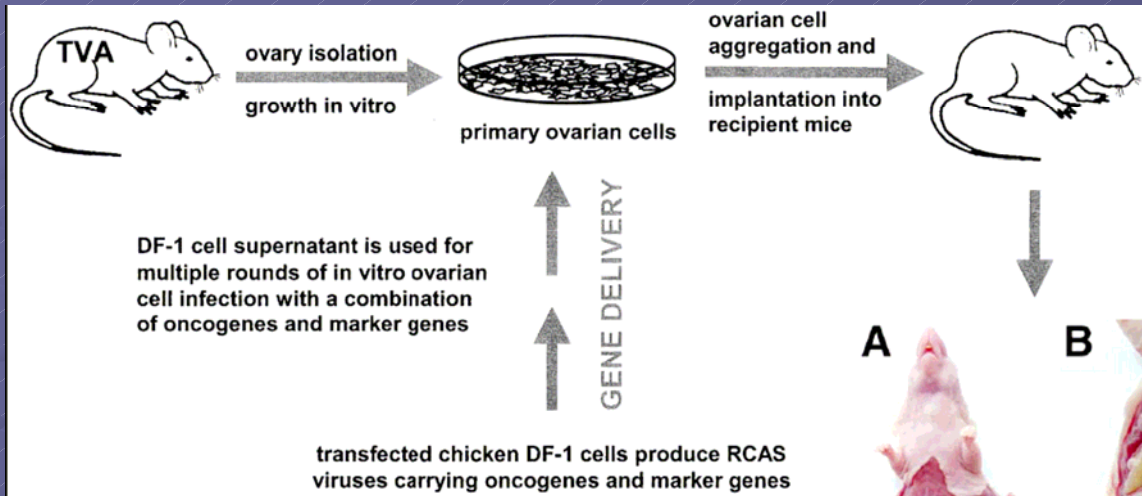
Intégration des gènes candidats



- Cell Communication
- Cell Death
- Cell Differentiation
- Invasive Growth
- Cell Growth
- Motility
- Metabolism
- Morphogenesis
- Oncogenesis
- Response to External Stimulus
- Unknown
- Other



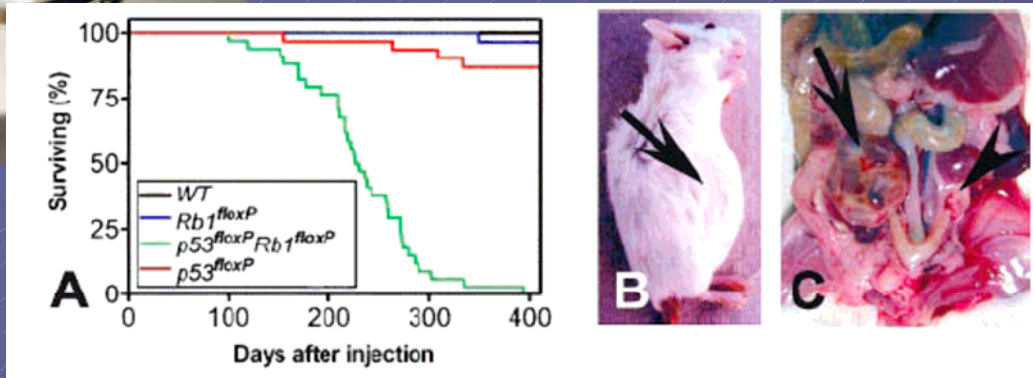
Validation in vitro



Tissu normal

Dysplasie

Cancer



Validation de gènes candidats:

Unifier ou simplifier l'oncogénèse ovarienne

-K ras ou p53

Réalité clinique (E Mery)

Thérapeutique ciblée

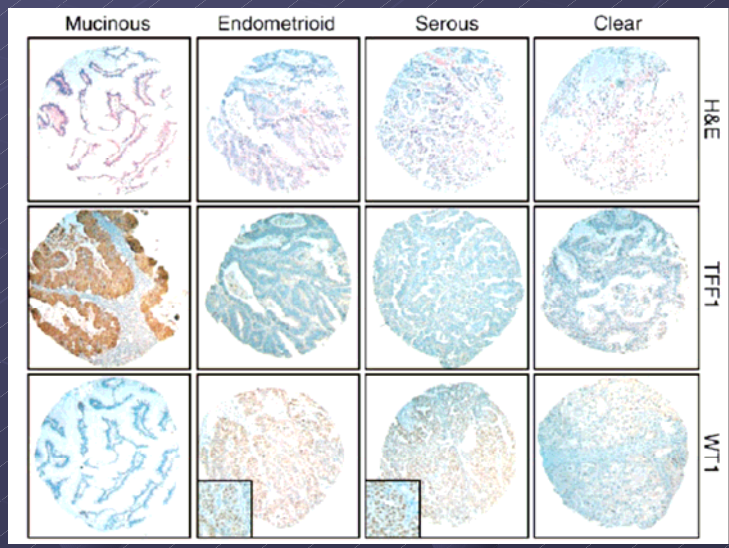
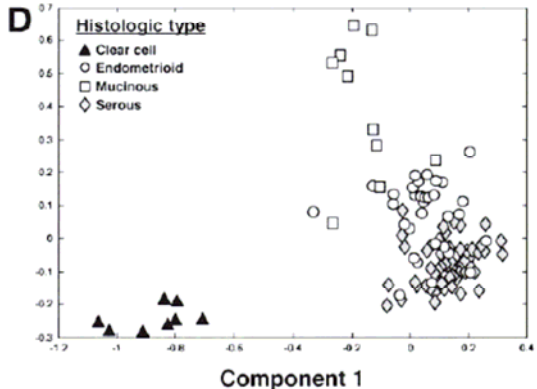
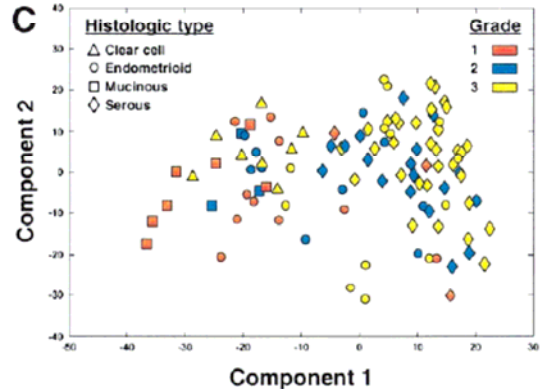
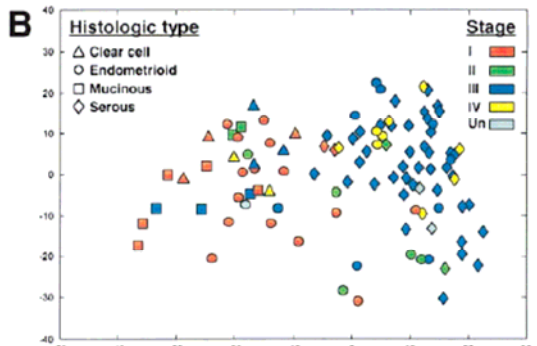
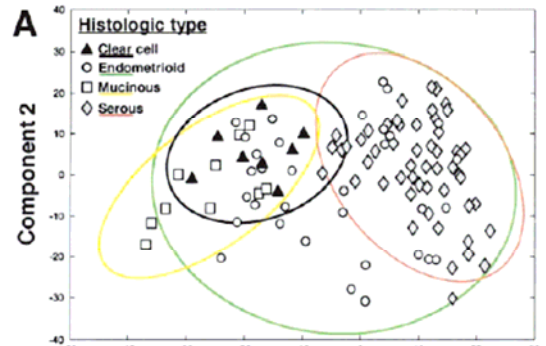


Fesken et al

Caractérisation tumorale

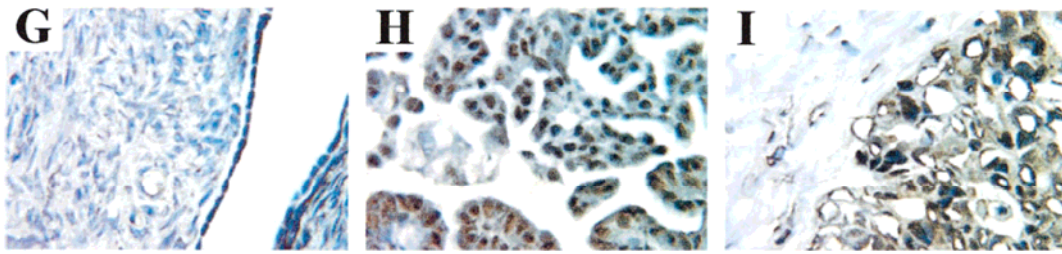
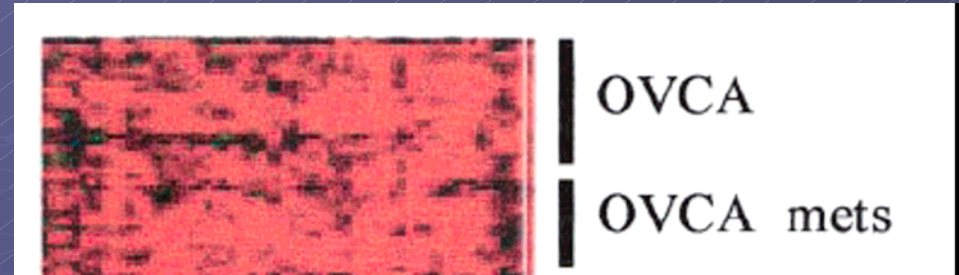
CLASSIFICATION/ DIFFÉRENCIATION

2006 www.eref-adib.com



Compréhension de l'extension

Expression Claudin-4



Fold change of ovarian carcinoma versus ovarian carcinoma metastases to the omentum[†]

Fold change range [‡]	Up in ovarian carcinoma	Down in ovarian carcinoma	Total gene fragments changed
Over 100	0	0	0
10 to 100	0	3	3
5 to 10	1	10	11
4 to 5	3	14	17
3 to 4	19	45	64
2 to 3	136	393	529
1 to 2	17,378	27,365	44,743
Unchanged	—	—	1336

Molécules d'adhésion,
Protéases

Cycles cellulaires

Signaux intercellulaires

Communication intercellulaire

Thérapeutique ciblée

HISTOIRE NATURELLE ET MORALLE

Tissu normal

Dysplasie

Petit nombre d'événements limitants

Cancer

Résistance, Récidive

Cancer

Cancer

Cancer

Groupe d'événements

Cancer

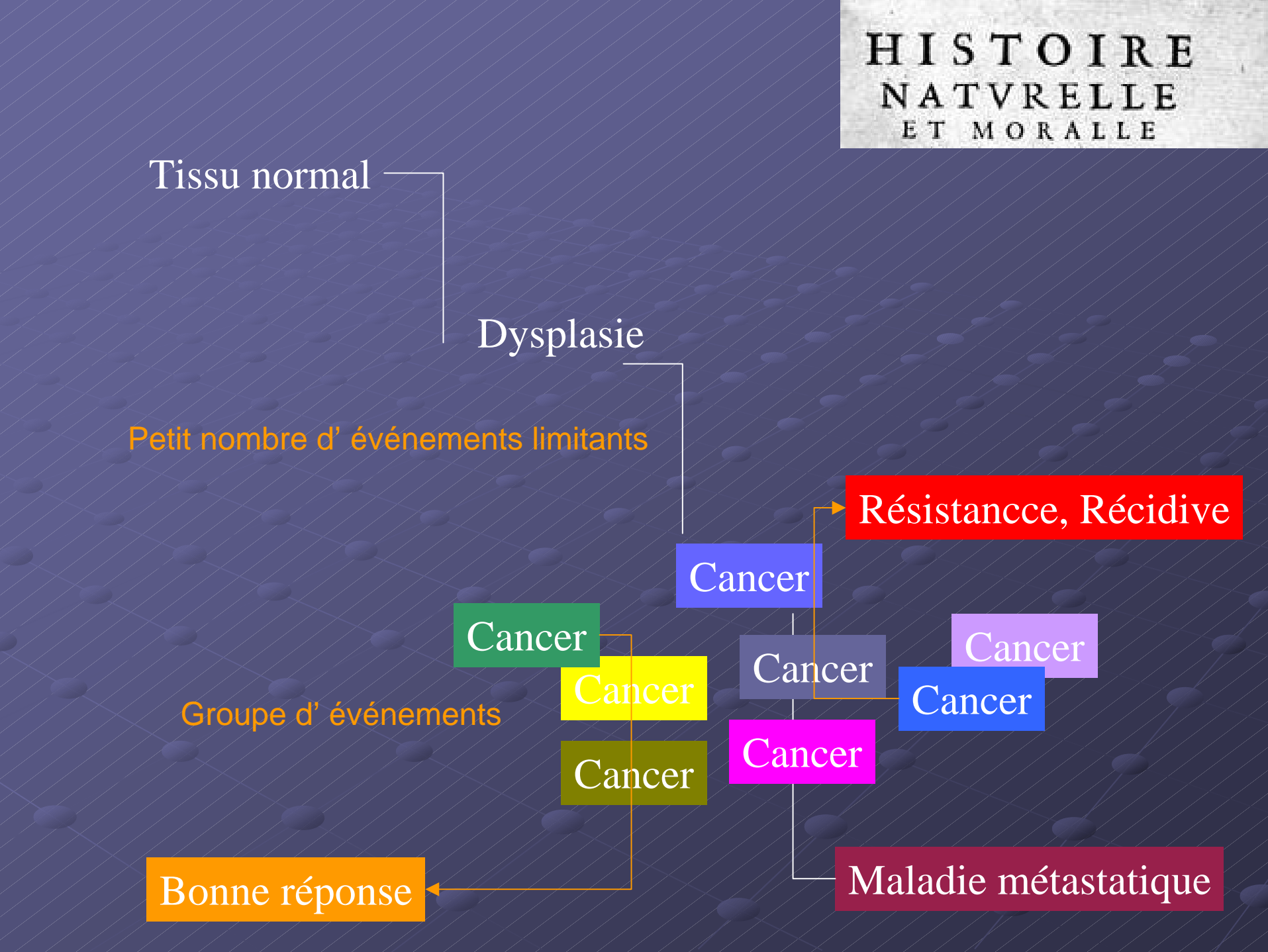
Cancer

Cancer

Cancer

Bonne réponse

Maladie métastatique



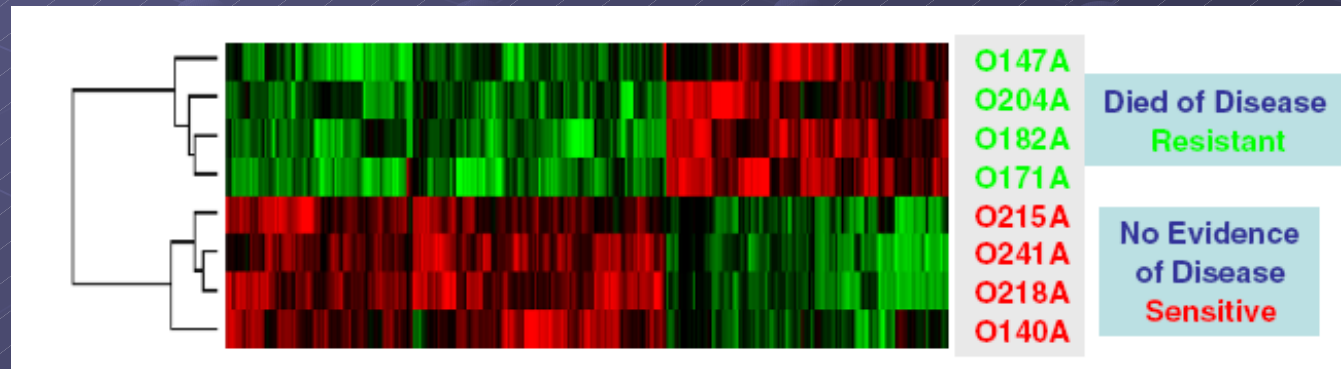
Caractérisation tumorale

Thérapeutique guidée.....Thérapeutique ciblée

Table 1
Clinicopathologic characteristics of patients with ovarian carcinoma

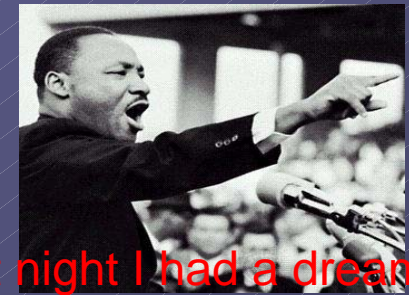
Patient code	Age (years)	Histologic type	Clinical stage	Clinical status	Survival time (months)	
					Disease-free	Total
O147A	56	Serous	3b	DOD	11	24
O204A	69	Undifferentiated	3c	DOD	22	39
O182A	68	Endometrial	4	AWD	28	55
O171A	29	Endometrial	3c	DOD	11	39
O215A	42	Clear cell	3c	NED	32	32
O241A	42	Endometrial	3c	NED	18	18
O218A	50	Endometrial	3b	NED	31	31
O140A	64	Serous	3b	NED	67	67

Abbreviations: AWD, alive with disease (resistant to chemotherapy); DOD, died of disease (resistant to chemotherapy); NED, no evidence of disease (sensitive to chemotherapy).

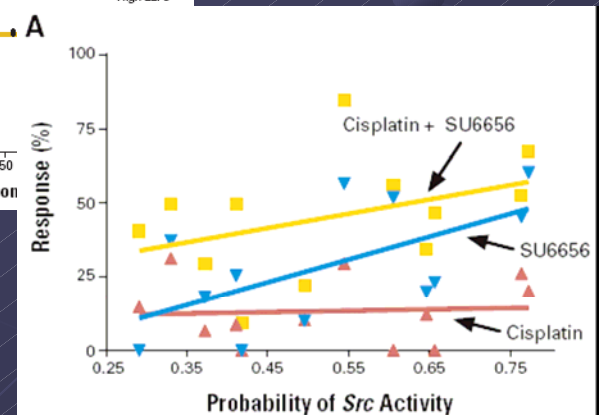
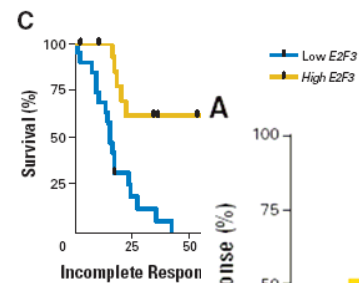
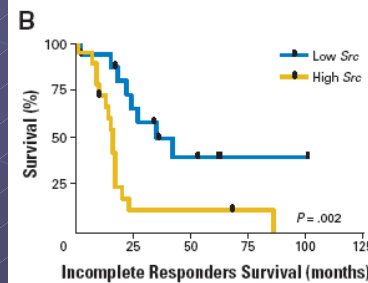
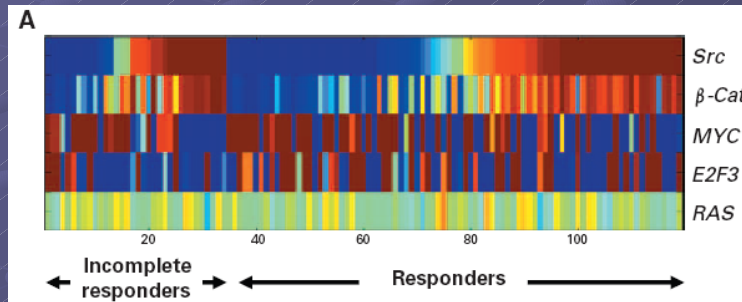
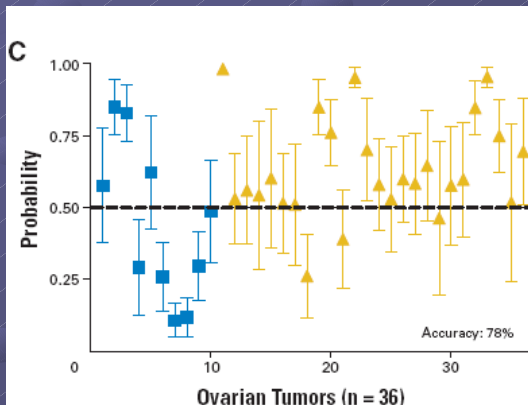
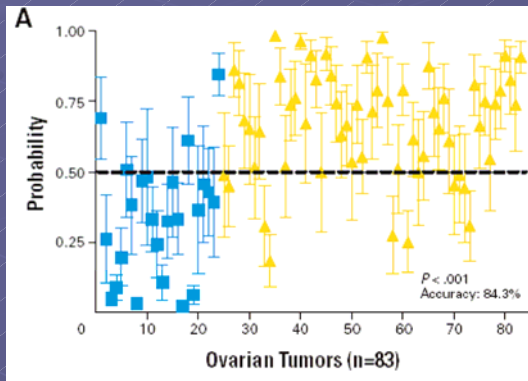


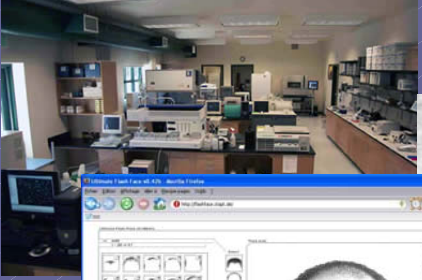
An Integrated Genomic-Based Approach to Individualized Treatment of Patients With Advanced-Stage Ovarian Cancer

Holly K. Dressman, Andrew Berchuck, Gina Chan, Jun Zhai, Andrea Bild, Robyn Sayer, Janiel Cragun, Jennifer Clarke, Regina S. Whitaker, LiHua Li, Jonathan Gray, Jeffrey Marks, Geoffrey S. Ginsburg, Anil Potti, Mike West, Joseph R. Nevins, and Johnathan M. Lancaster



Last night I had a dream.





HISTOIRE
NATURELLE
MORALLE



Cancer
Cancer
Cancer

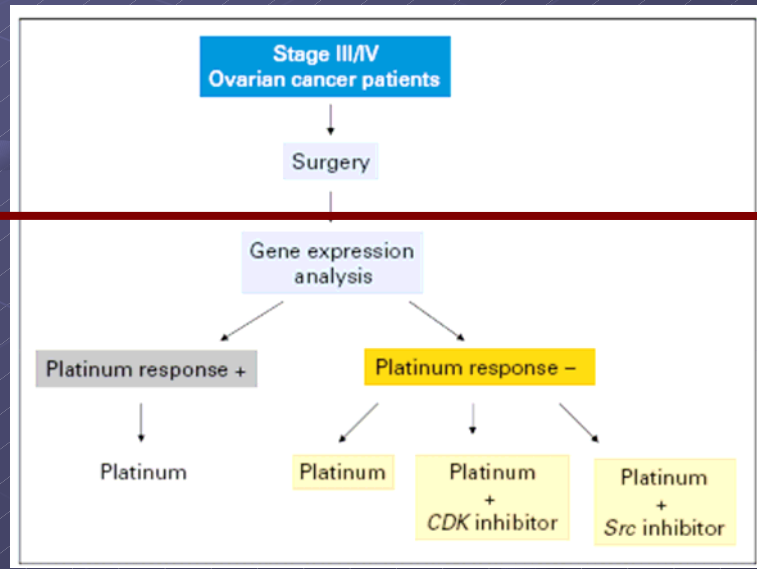
Cancer
Cancer
Cancer

Résistance, Récidive

Cancer
Cancer

Bonne réponse

Maladie métastatique

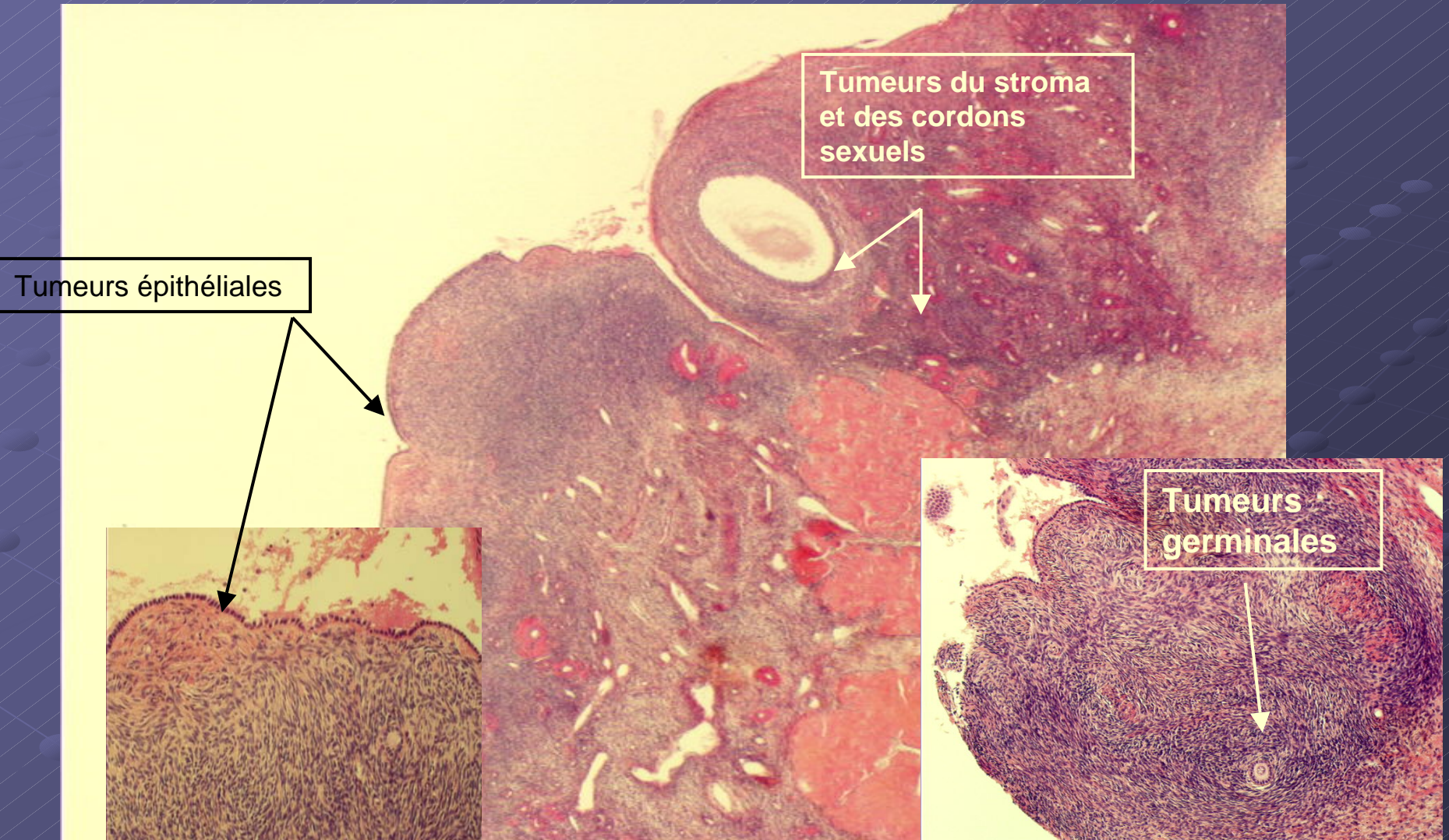


Clinique

Recherche

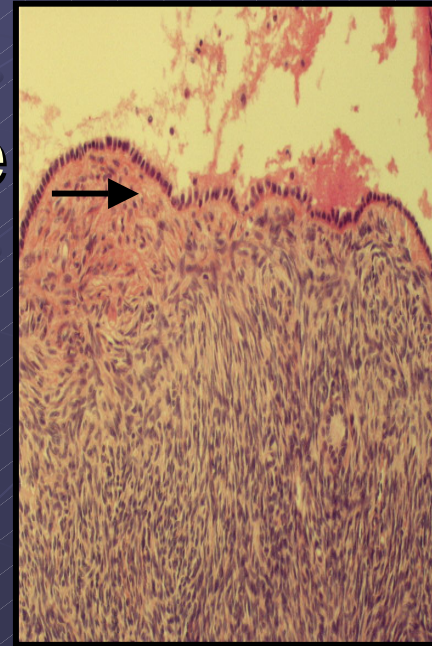
En pratique.....

Classification OMS 2003



Tumeurs Épithéliales

- À partir du revêtement de surface ou kystes d'inclusion de l'épithélium de surface ou de foyers d'endométriose
- 2/3 des tumeurs primitives de l'ovaire



Tumeurs Épithéliales

Type histologique

Séreux

Muqueux / mucineux

Cellules claires

Endométrioïde

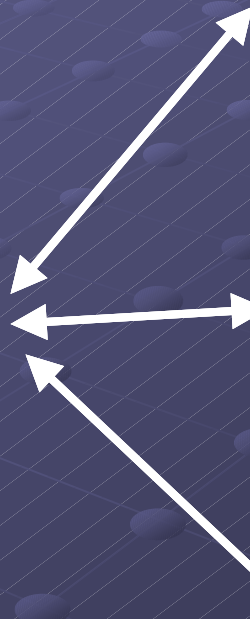
Brenner / cellules
transitionnelles

Mixte

Tu Bénignes

Tu Border Line

Tu Malignes



Séreux

Mucineux

Endométriode

Cellules claires

Cell. Transition.

Indifférencié

**Bénin
60%**

**BL
10%**

**Ca
30%**

- Carcinome ovarien est considéré comme une pathologie unique et traité comme telle
- Car la plupart des cancers ovariens sont des carcinomes séreux
- « Traditionnellement » :
 - Carcinome séreux bien diff → Carcinome séreux peu diff.
 - Carcinome séreux infiltre l'ovaire puis le pelvis puis l'abdomen puis au delà

- Les récentes avancées sur la compréhension de la carcinogenèse des carcinomes ovariens séreux proviennent de l'étude des tumeurs BL
- Proposition d'une double voie de carcinogenèse pour les carcinomes séreux
 - tumeurs de type I
 - tumeurs de type II
- Proposition basée sur données cliniques, morphologiques et biologiques

Double voie de carcinogenèse (sérieux)

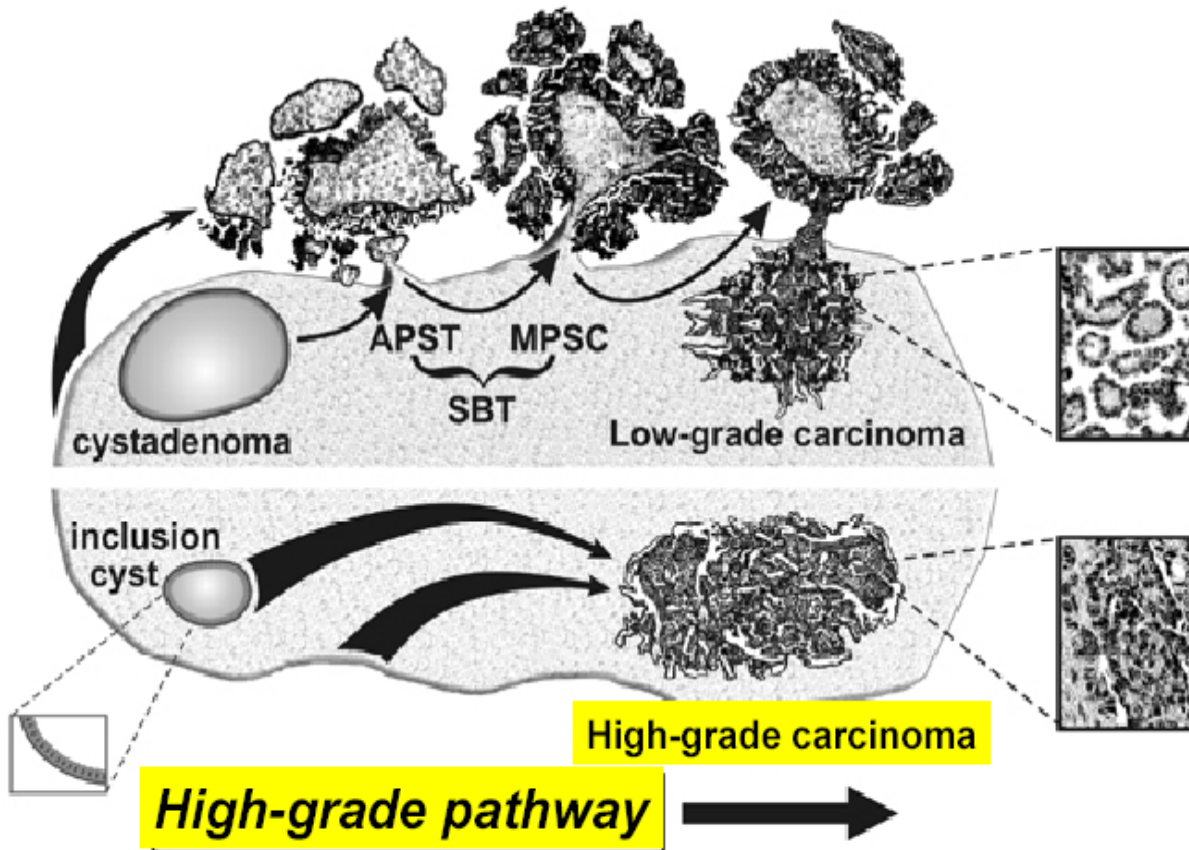
▪ Type I

- Bas grade (25% des K sérieux)
- Progression lésionnelle
 - cystadénome
 - tumeur border line
 - BL micropapillaire
 - ADK bas grade
- Stade I ++
- Croissance lente
- Récidive sur un mode bas grade
- *Mutation B-raf et K-ras*
- *Pas de mutation de p53*

▪ Type II

- Haut grade (75% des K sérieux)
- De novo
- Stade avancé
- Croissance rapide , agressive
- *Pas de mutation de B-raf et K-ras*
- *Mutation de p53*

Low-grade pathway



- B-ras/ K-ras mutation
- Index prolifératif bas
- Étapes lésionnelles
- survie à 5 ans ~ 55%

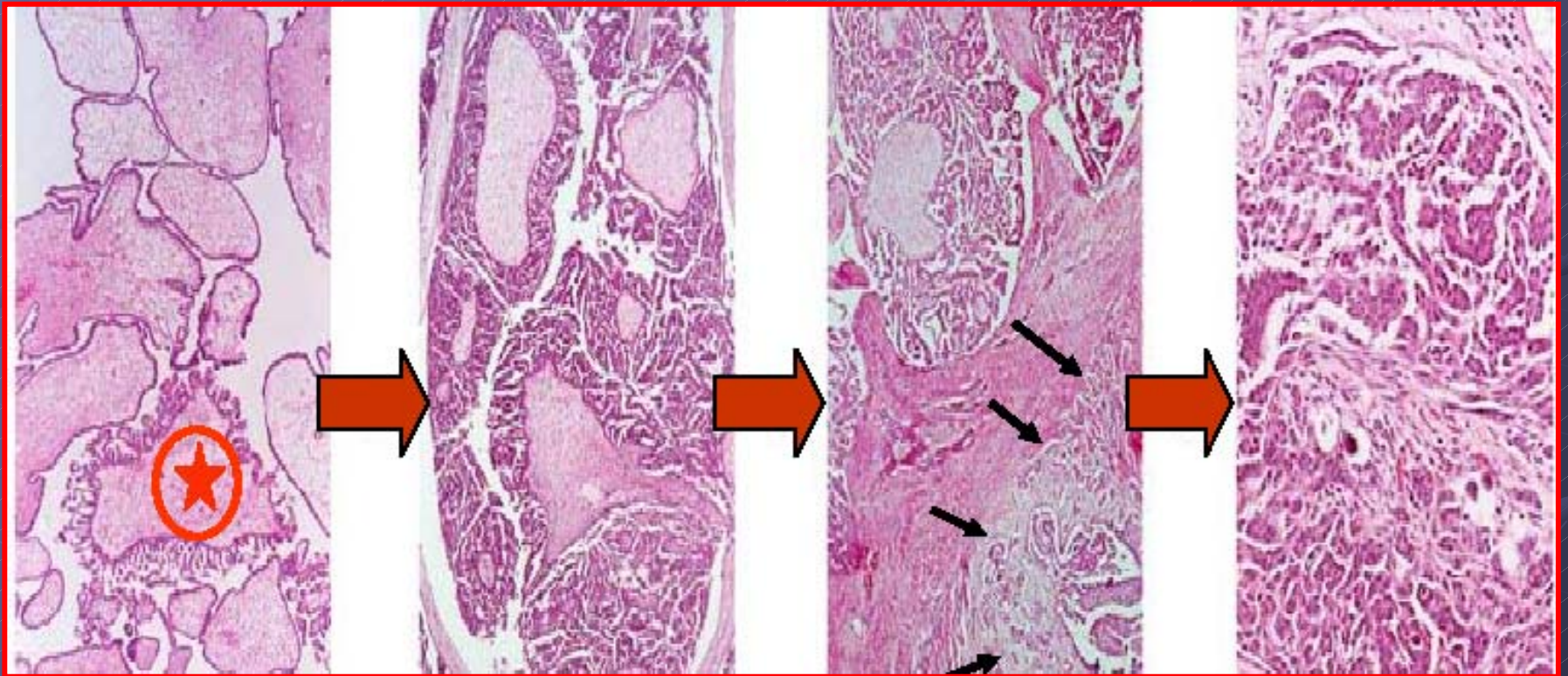
- p53 mutation
- Index prolifératif élevé
- de novo
- survie à 5 ans ~ 30%

Tumeur BL

Micropap non
invasif

Micropap
invasif

Carcinome de
bas grade



■ **Carcinome muqueux**

- Images de progression : cystadénome, tumeur BL et carcinome
- En parallèle :
 - augmentation de la fréquence des mutations de KRAS
 - même mutation de KRAS dans tumeur bénigne, tumeur BL et carcinome



Continuum lésionnel

■ **Carcinome endométrioïde**

- LOH et mutation de PTEN et Beta caténine : endométriose, endométriose atypique et ADK endométrioïde sur même patiente.

■ **Carcinome à cellules claires**

- Pas de modifications très précise car caractérisation actuelle incomplète.

Type I

- Carcinome séreux micropapillaire de bas grade
- Carcinome mucineux
- Carcinome endométroïde
- Carcinome à cellules claires
- Tumeur de Brenner maligne

Type II

- Carcinome séreux de haut grade
- Carcinome indifférencié
- MMMT (carcinosarcome)
-
-

CONCLUSION

- Proposition d'un modèle de carcinogenèse , non exclusif
- 2 voies non spécifiques du type histologique
- Type I : modèle identique à celui du colon
- Type II : de novo
- Identification des modifications moléculaires impliquées dans la carcinogenèse :
 - ⇒ Mise au point de test de détection pour petit stade ?
 - ⇒ Développement de nouvelles thérapeutiques ?