

26^e C O N G R È S
GENESIS

2 JOURS
POUR
LA SANTÉ
DES
FEMMES



26 & 27
SEPTEMBRE
2024

UICP
16 rue Jean Rey
75015 PARIS

www.congresgenesis.fr

Cancer de l'ovaire : dépistage de masse ou dépistage individuel ?

Joël CRÉQUAT

Centre Péroire, Paris

www.congresgenesis.fr

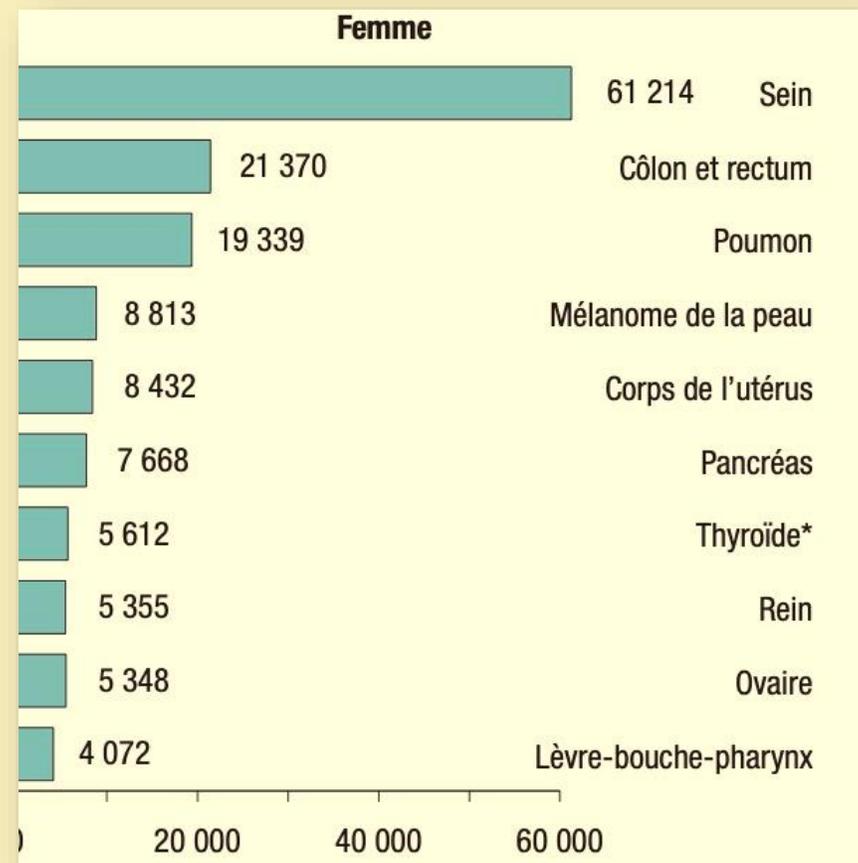
Conflits/Liens d'intérêts

- Néant

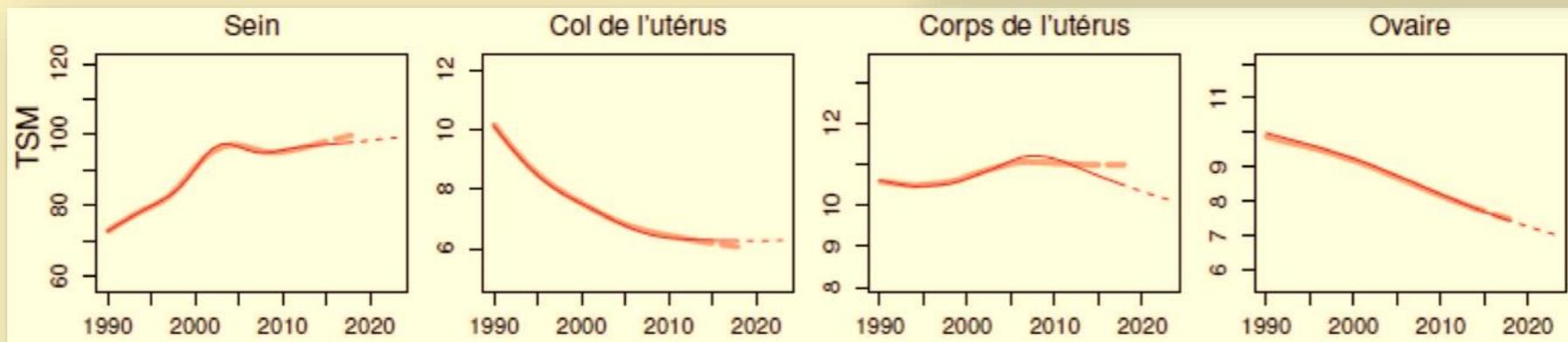
Incidence des cancers chez la femme en France en 2023

Institut National du Cancer

Nouveaux cas annuels



Évolution depuis 1990



Tx Incidence standardisé pour 100 000 femmes

Les 3 systèmes de dépistage

Objectif d'un dépistage : détecter une pathologie avant toute manifestation clinique

Les méthodes de dépistage :

1 / Le dépistage de masse organisé en population

Recrutement d'une population : courrier CPAM, ville, lieu de travail, etc

Moyens du dépistage : examens simples, acceptables et de faible coût : imagerie, marqueurs, FCV

Impératifs de suivi : fréquence des tests, survenue d'évènements indésirables, perdus de vue

2 / Le dépistage individuel sans facteur de risque connu

Patients de consultation : dépistage opportuniste, contexte personnel

Motif de la consultation : signe d'appel = manifestation clinique >> domaine du diagnostic

3 / Le dépistage ciblé

Patients avec facteurs de risque identifiés (personnels ou familiaux)

1

Cancer de l'ovaire

Le dépistage de masse organisé

Les programmes de dépistage de masse organisés (7 études publiées : 3 US, 3 UK, 1 Japon)

Série de femmes asymptomatiques (2 000 à 100 000 femmes)

Sans facteur de risque connu

Dépistage : CA 125 ou ROCA (NROS) et puis Échographie

Randomisation (sauf NROS) : femmes dépistées vs non dépistées (éthique ?)

Suivi 10 à 20 ans : dépistage annuel sans intention de traiter (limite des études)

TABLE 1. Comparisons of Ovarian Cancer Screening Efforts

Descriptor	1: SCSOCS	2: PLCO	3: UKCTOCS	4: KYOSP	5: UKCTOCS	6: UKCTOCS	7: NROSS
Publication year	2008	2011	2009	2011, 2018	2016	2023	2023
Duration of accrual	1985-1999	1993-2001	2001-2005	1987-2017	2001-2005	2001-2005	2001-2022
Screening	TVS and CA125	TVS and CA125	CA125 and TVS ^a	TVS	CA125 and TVS	CA125 and TVS	CA125 and TVS
Risk	Conventional	Conventional	Conventional	Conventional	Conventional	Conventional	Conventional
Women screened, No.	41,688	34,253	50,078 [48,227] ^a	46,101	50,624 [50,623] ^a	50,625 [50,623] ^a	7,856
Woman years	—	371,833	—	311,755	548,533 [548,825] ^a	—	50,596
Stage I, No. (%)	17/27 (63%)	47/169 (27.8%)	14/50 (28%)	45/71 (63%)	76/283 (26.9%)	13/27 (48%)	12/17 (70%)
Women screened to detect one malignancy, No.	1,191	510	1,002 [742] ^a	423	254 [314] ^a	—	462
Stage shift to early stage	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Survival benefit	No	No	Prevalence screen	Yes	Incident cases: 17%-18% underpowered	Yes—high-grade serous	No

Dépistage de masse organisé du cancer de l'ovaire

Quels résultats et quelles conclusions ?

La détection précoce au Stade I ou II est-elle possible ?

oui (6 / 7 études)

La survie à 10 ans est-améliorée significativement ?

non (5 / 7 études)

Conclusions : **Rapport Bénéfices / Risques défavorable**

1/ Il faut opérer 1 000 patientes pour découvrir 1 ou 2 CO (faible prévalence)

2/ Risque chirurgical non négligeable d'incidents graves (1 %)

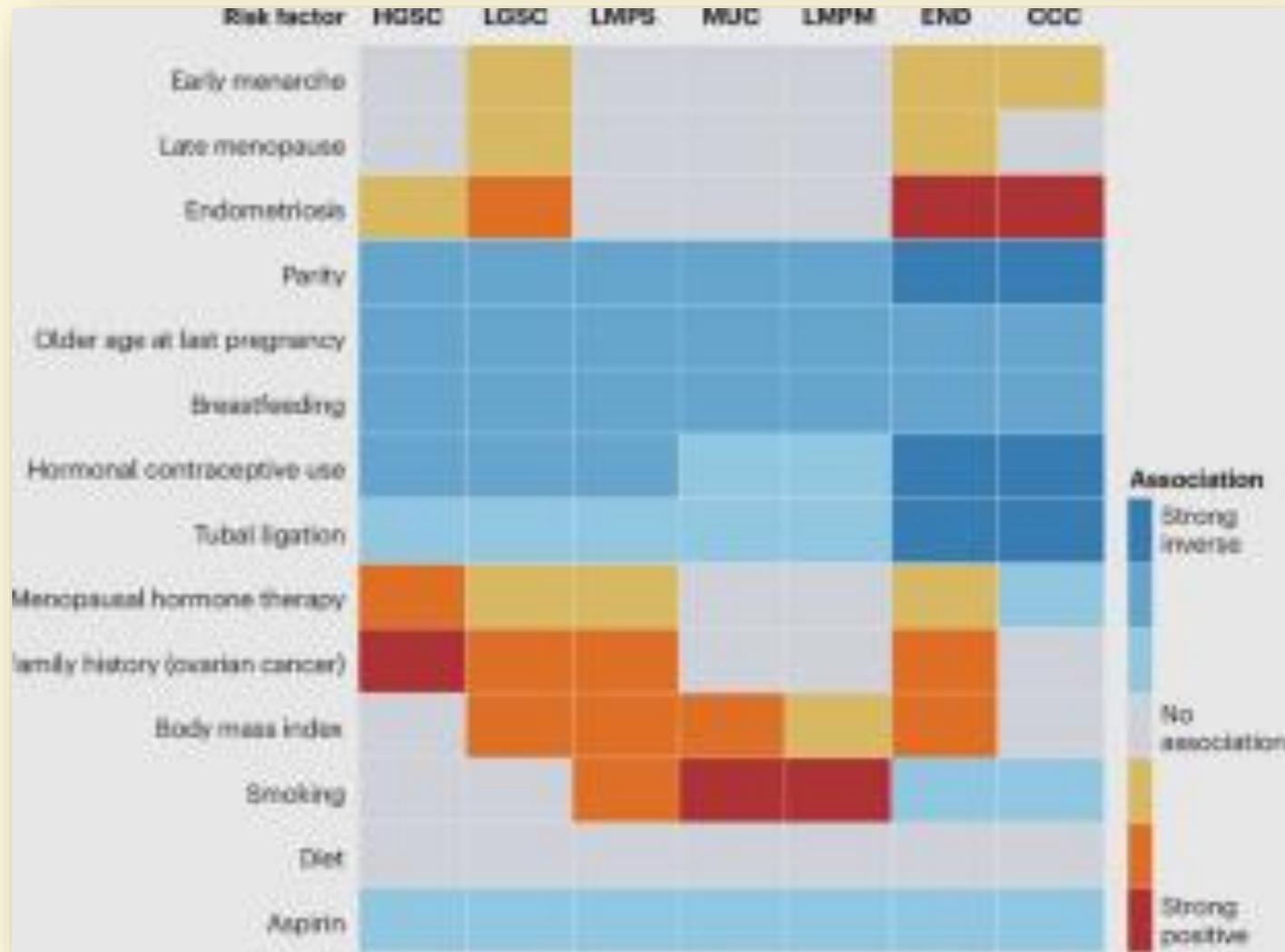
Le dépistage de masse organisé n'est pas recommandé en population générale

2

Cancer de l'ovaire

Le dépistage individuel opportuniste

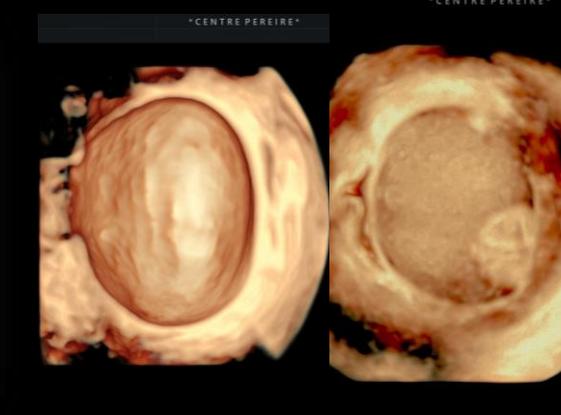
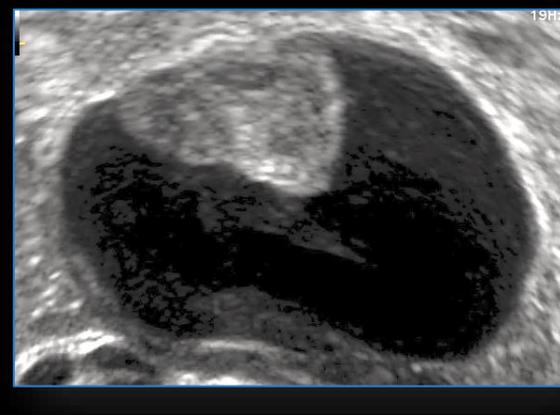
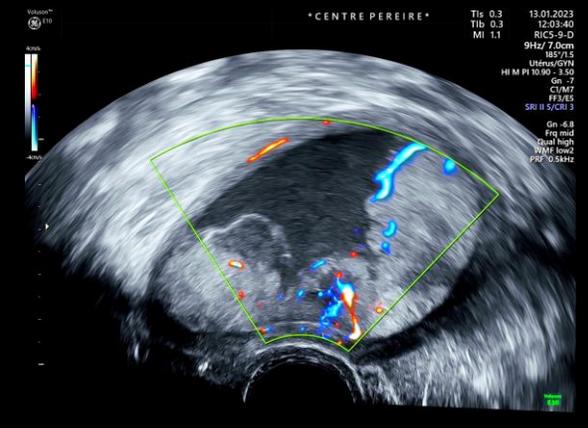
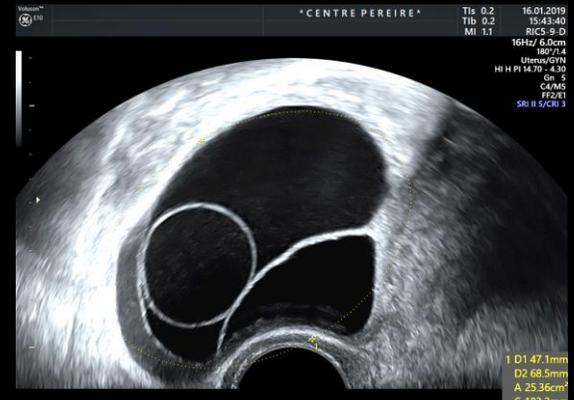
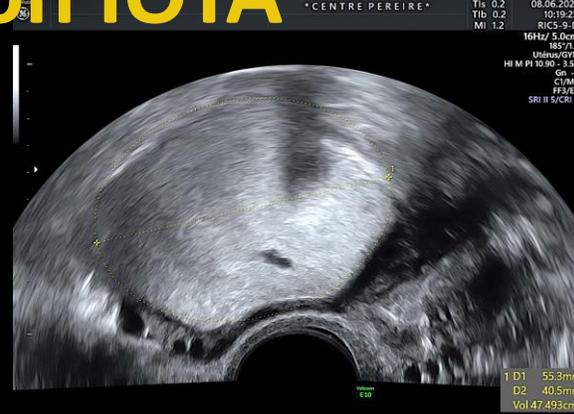
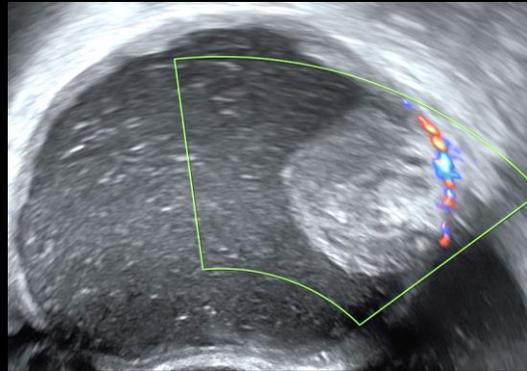
Contexte général : facteurs de risque



2a

Le dépistage individuel opportuniste
L'échographie

Classification IOTA



Dépistage échographique opportuniste

Question sans réponse



Ovaire normal 30 ans

En combien de temps ?



Ovaire normal 60 ans

2b

Le dépistage individuel opportuniste
Les marqueurs plasmatiques

CA 125, HE 4 ou ROMA

Quelle pertinence en dépistage ?

Diagnostic value of blood biomarkers in EOC.

Parameter	AUC	p value	95 %CI	cutoff	Sensitivity (%)	Specificity (%)
CA125 (U/ml)	0.93	<0.001	(0.88—0.98)	129.4	82.88	92.75
HE4 (pmol/L)	0.93	<0.001	(0.88—0.99)	38.77	88.89	88.41
ROMA	0.93	<0.001	(0.88—0.99)	23.08	84.44	99.28
CA125-Tn (U/ml)	0.85	<0.001	(0.78—0.91)	7.90	82.22	74.64
AMH (ng/ml)	0.67	<0.001	(0.59—0.76)	0.20	71.11	60.14

Abbreviations: CA125 = Carbohydrate Antigen 125; HE4 = Human epididymis protein 4; ROMA = Risk of Malignancy Algorithm; Tn = Thomsen-nouveau; AMH = anti-Müllerian hormone; AUC = area under the receiver operator characteristic curve; 95% CI = 95% confidence interval.

Patientes : **183**
 Témoins : 50
 Cancer ovaire : 45
 T Borderline : 22
 Kyste bénin : 21
 Kyste endométriosique : 45

Valeurs-seuil

Pré ménopause : 11,4 %
 Post ménopause : 29,9 %

2c

Le dépistage individuel opportuniste

Le futur (proche ?)

Biomarqueurs tumoraux circulants

1/ Nouveaux biomarqueurs plasmatiques

FOLR1, KLK11, WISP1, MDK, CXCL13, MSLN, ADAM8

2/ Analyses plasmatiques multivariées (MIA)

OVA1 : CA 125, transthyrétine, transferrine, apolipoprotéine A1, β -2 microglobuline

OVERA : CA 125, HE4, apolipoprotéine A1, FSH, transferrine

3/ Marqueurs de l'angiogénèse : VEGF, ostéopontine, mésothéline

4/ Tests de dépistage multicancer (MCD)

Pertinence non établie



2d

Le dépistage individuel opportuniste

La génétique

Principe du dépistage génétique : fondé sur les techniques « omiques »
(= identification et quantification)

Gestion d'un très grand nombre de données biologiques
avec analyse informatique simultanée

(identifier des millions de fragments ADN ou de protéines en qq heures)

Item	Set (-ome)	Structure of the set (-Omics)	Techniques (-omics)
Gene	Genome	GenOmic	Sequencing, DNA chip, NGS, ..
Messenger RNA (transcript)	transcriptome	transcriptOmic	qPCR/ microarrays, NGS
Protein	Proteome	ProteOmic	Mass spectrometry
Metabolite	Metabolome	MetabolOmic	Mass spectrometry

En pratique

1/ Génomique : séquençage de l'ADN du génome, de l'exome, mutations, vésicules extra-cellulaires...

Sur sang total, cellules buccales, tumeur

Illumina NovaSeq 6000 : 1 génome entier en 3 heures

Oxford Nanopore PromethION : 1 génome en < 48h

PacBio Sequel II : 1 génome < 48h en haute précision

Au total : préparation, séquençage, analyse des données >> délai 3 à 7 j

2/ Transcriptomique : séquençage de l'ARN, (cellules tumorales)

Illumina NovaSeq : 1 à 3 jours

3/ Protéomique :

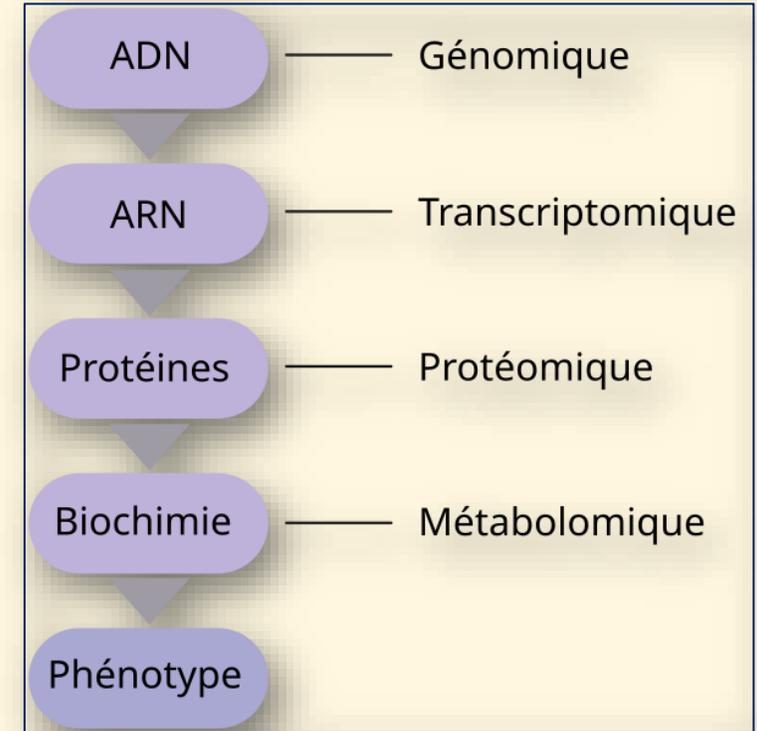
Analyse des protéines tumorales sur cellules, tissus, fluides biologiques

Spectrométrie de masse < 1 h

(Bases de données avec des millions de molécules)

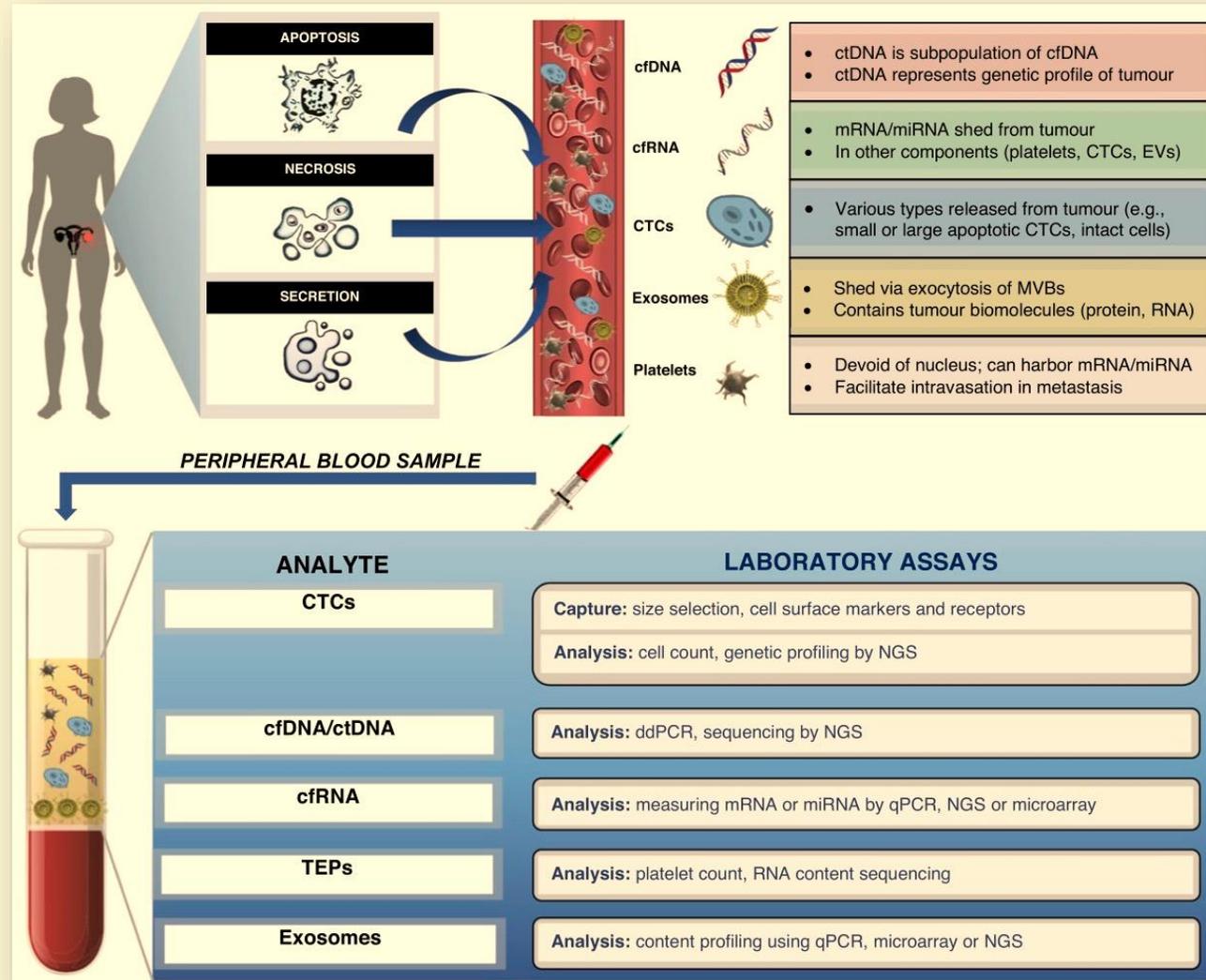
4/ Métabolomique : Analyse des profils métaboliques des cellules cancéreuses

Chromatographie liquide et spectrométrie de masse



>> 3 exemples pour le dépistage du cancer de l'ovaire

1/ Séquençage des composants tumoraux relargués dans la circulation périphérique



- ctDNA is subpopulation of cfDNA
- ctDNA represents genetic profile of tumour
- mRNA/miRNA shed from tumour
- In other components (platelets, CTCs, EVs)
- Various types released from tumour (e.g., small or large apoptotic CTCs, intact cells)
- Shed via exocytosis of MVBs
- Contains tumour biomolecules (protein, RNA)
- Devoid of nucleus; can harbor mRNA/miRNA
- Facilitate intravasation in metastasis

Cell Tum circ (1/1 Million)

DNA libre, DNA cell

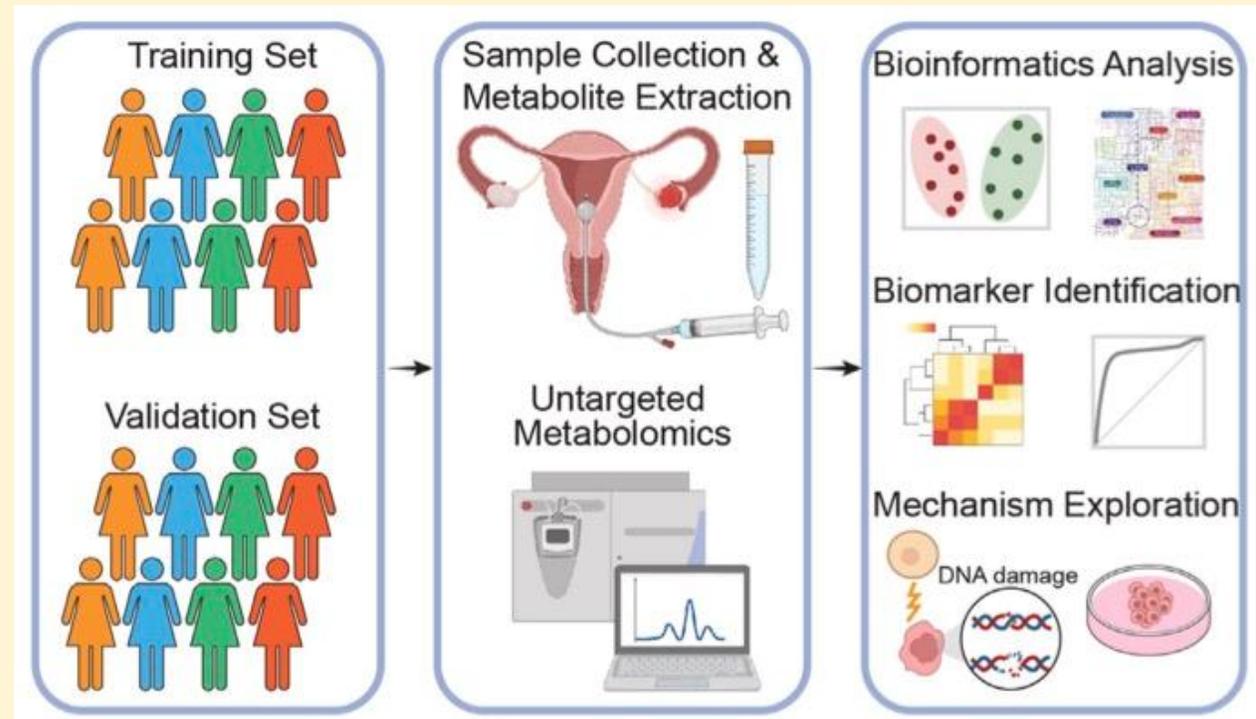
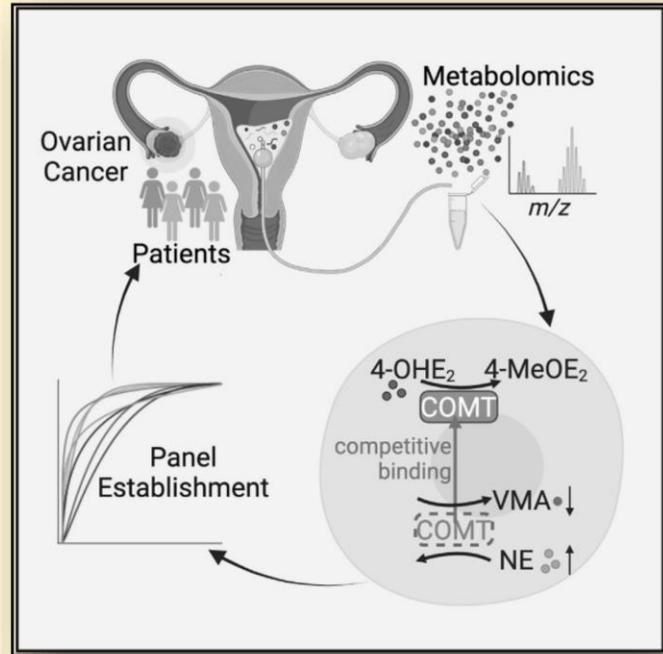
RNA libre

Plaquettes tum

Vésicules extra-cell

2/ Profilage des métabolites du fluide de lavage utérin

(Spectrométrie de masse)



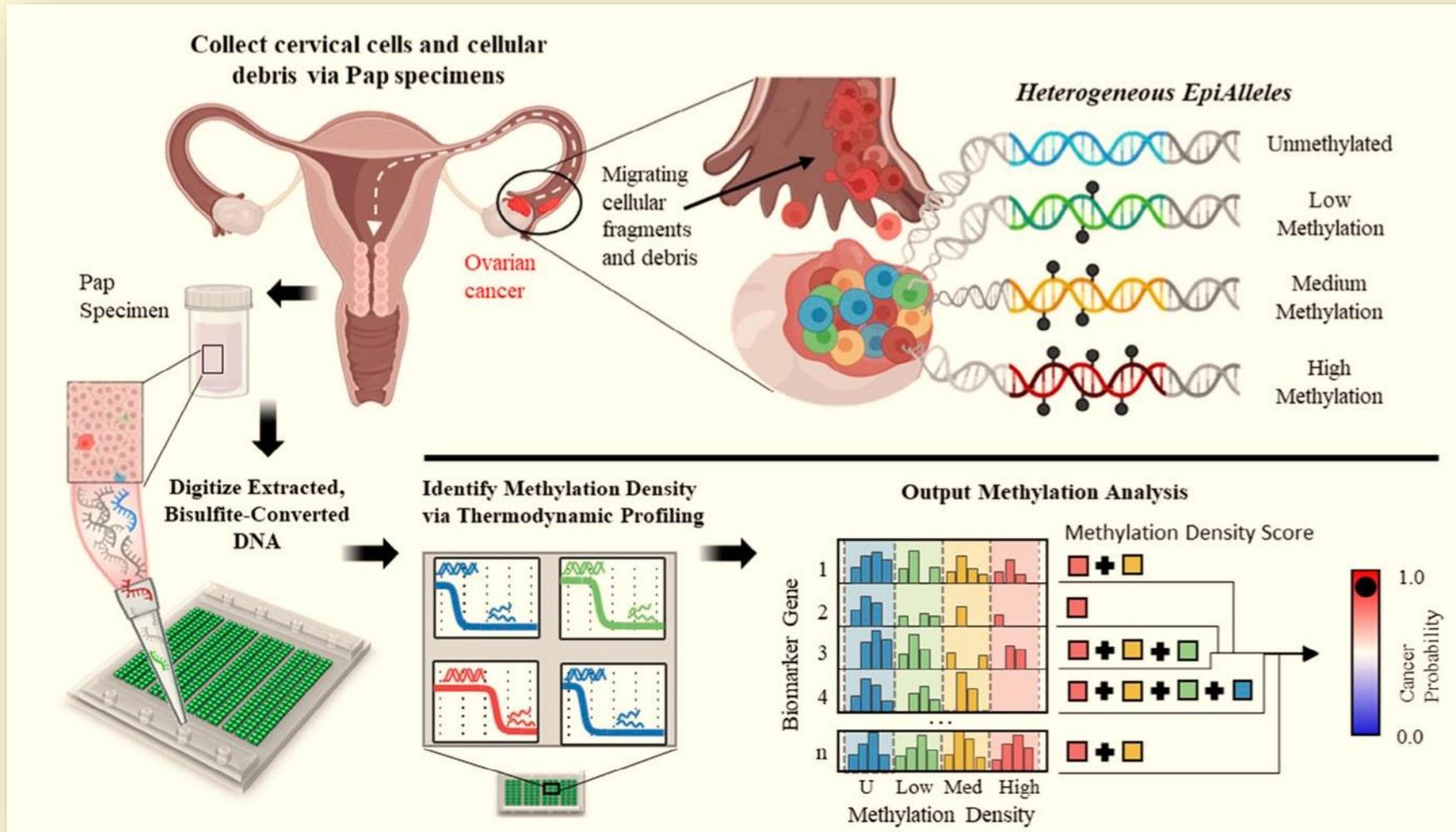
Dans le fluide utérin des cancers de l'ovaire confirmés (93 CO / 123 témoins) :

>> 331 métabolites détectés dans CO dont 7 fréquents

>> les plus pertinents : **Acide vanillylmandélique bas**
Norépinéphrine élevée

3/ Étude de la méthylation de l'ADN cellulaire issu de FCV

Procédure PAPDREAM



Dépistage individuel opportuniste du cancer de l'ovaire

Conclusions en l'état actuel des connaissances

1/ Dépistage par marqueurs plasmatiques et échographie

Femmes à risque standard

non recommandé actuellement en population asymptomatique

Femmes avec facteurs de risque

Dépistage *annuel* : non recommandé actuellement en population asymptomatique

Dépistage de *routine* : non recommandé actuellement

Dépistage *intermédiaire* (4 mois) en cours d'évaluation (UK)

2/ Dépistage par tests multi-omiques

Études en population générale en cours (Australie, UK)

Non disponible en pratique quotidienne

Aucun dépistage individuel recommandé actuellement

3

Le dépistage individuel ciblé
non pas du cancer de l'ovaire
mais
du risque de cancer de l'ovaire

3a

Femmes à *risque héréditaire*
de cancer de l'ovaire

1/ Dépistage ciblé : Prédipositions héréditaires au risque de cancer du SEIN ET DE L'OVAIRE

Table 1. Lifetime cancer risks in HBOC-associated PVs

	Breast cancer ^a	Tubo-ovarian cancers ^b
<i>ATM</i>	Yes 25%-30%	Yes ≤5%
<i>BARD1</i>	Yes ~20%	No
<i>BRCA1</i>	Yes >60%	Yes 40%-60%
<i>BRCA2</i>	Yes >60%	Yes 15%-30%
<i>BRIP1</i>	No	Yes 5%-10%
<i>CDH1</i>	Yes (LBC) 40%	No
<i>CHEK2</i>	Yes 25%-30%	No
<i>PALB2</i>	Yes 40%-60%	Yes 3%-5%
<i>PTEN</i>	Yes 40%	No
<i>RAD51C</i>	Yes 20%	Yes 10%
<i>RAD51D</i>	Yes 10%	Yes 10%
<i>STK11</i>	Yes 40%	No
<i>TP53</i>	Yes 40%	No

BRCA, TP53, PTEN :
gènes suppresseurs de tumeurs

Risque lié aux variants pathogènes

Mutations des gènes BRCA :

Prévalence en population

BRCA 1 : 1/400

BRCA 2 : 1/800

Risque de cancer ovarien :

- BRCA 1 : 40 – 60%

- BRCA 2 : 15 – 30%

- autres gènes : 5 – 10%

2/ Dépistage ciblé : Prédipositions héréditaires au risque de cancer de L'ENDOMÈTRE ET DE L'OVAIRE

Syndrome	Mutation	Localisations
Lynch (HNPCC)	MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, TGFBR2, PMS1, PMS2	Colon, endomètre, ovaire, pancréas, estomac, grêle, SNC, rein
Peutz-Jeghers	STK11	Polype colon, cancer œsophage, estomac, colon, grêle, ovaire

3/ **Cancers du sein et de l'ovaire**

INCA 2023

GGC

BRCA1, BRCA2, PALB2, CDH1, TP53, PTEN, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM



Panel Sein Ovaire (13 gènes) recommandé

3b

Endométriose et *risque*
de Cancer de l'Ovaire

Méta-analyse
INSERM IGR
24 études

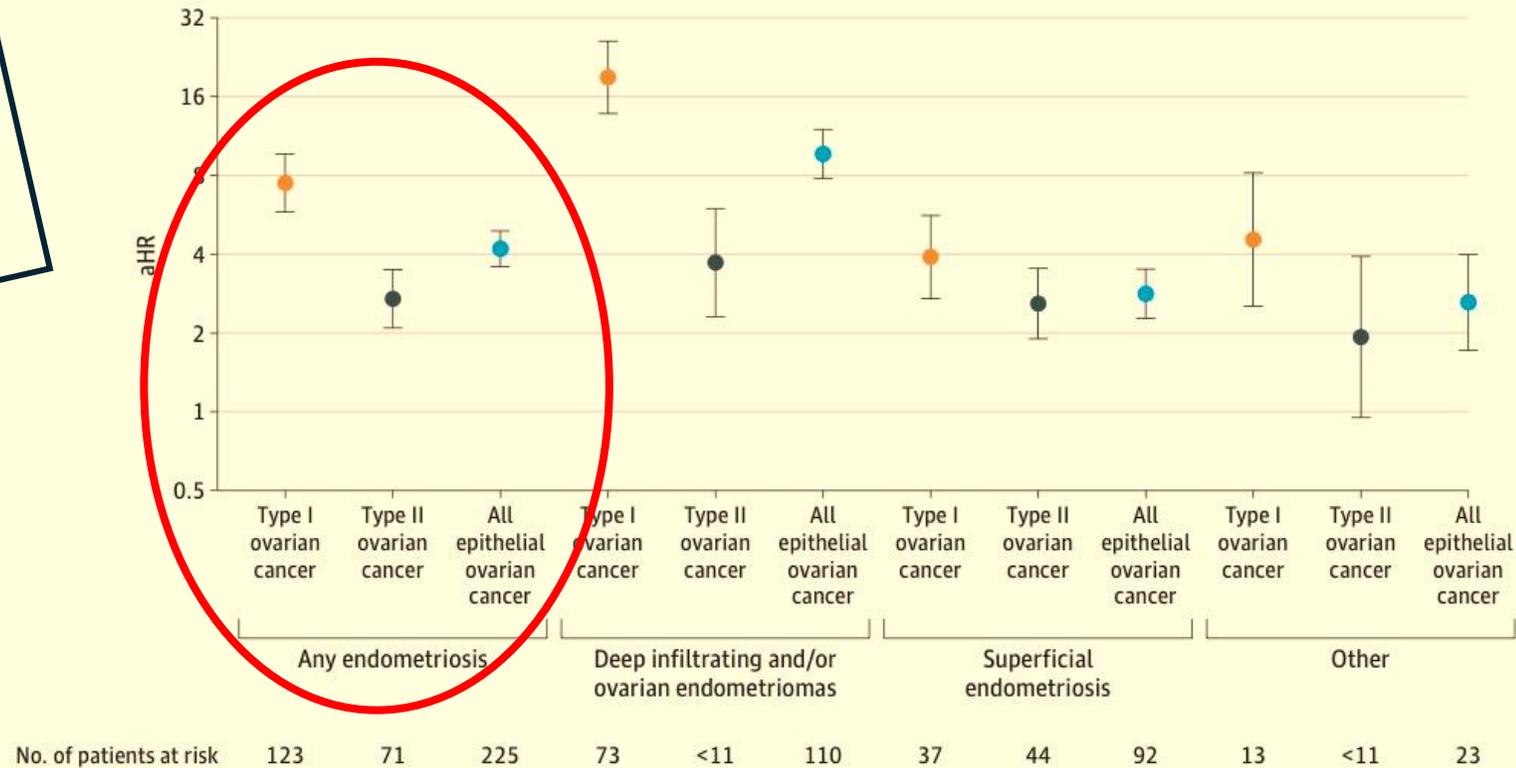
Dépistage ciblé : Endométriose et risque de cancer (endométriome, endométriose profonde, endométriose péritonéale superficielle)

1/ Cancer ovaire :	Risque relatif global :	x 1,6 - 2,2	**
	Cellule claire :	x 3,4	
	Endométriode :	x 2,3	
2/ Cancer thyroïde :	RR x	1,2 - 1,5	*
3/ Cancer sein :	RR x	1,00 - 1,09	± *
4/ Cancer endométrial :	RR x	0,97 - 1,57	NS
5/ Cancer colo-rectal :	RR x	0,96 - 1,16	NS
6/ Cancer du col :	RR x	0,56 - 0,82	**

Dépistage ciblé : Endométriose et risque de cancer ovarien (endométriome, endométriose profonde, endométriose péritonéale superficielle)

Figure 2. Adjusted Hazard Ratios (aHRs) Comparing Risk of Ovarian Cancer Among Women With vs Without Endometriosis

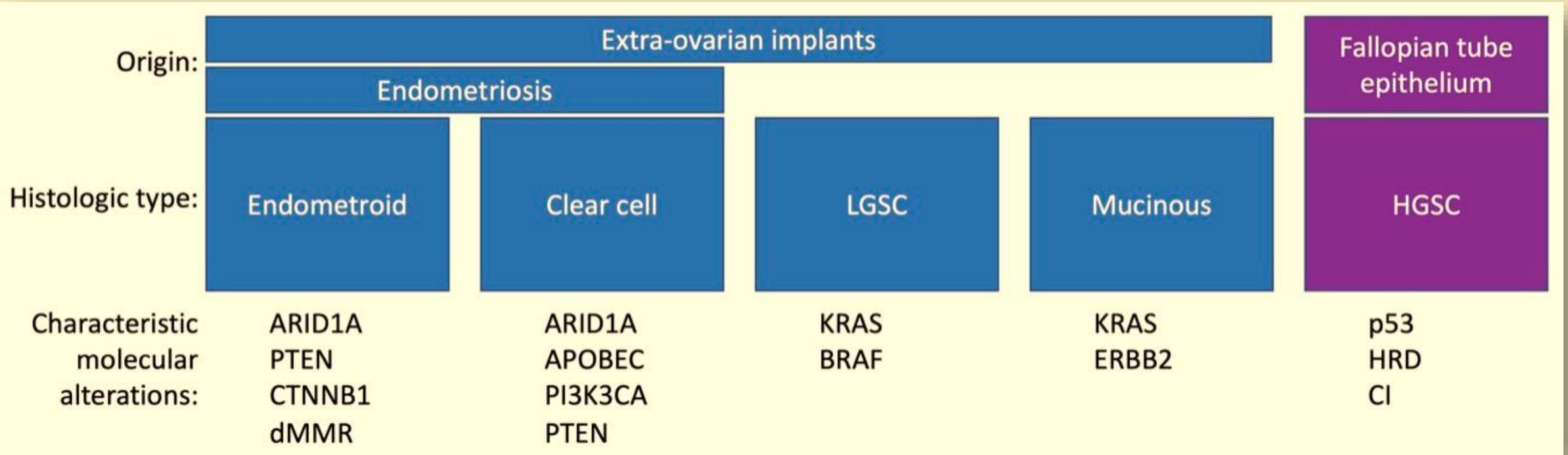
Cohorte rétrospective
Utah Population Database
78 800 endométrioses
379 000 témoins



Results for each endometriosis subtype are presented separately for all histotypes of ovarian cancer: type I (endometrioid, clear cell, mucinous, and low-grade serous) and type II (high-grade serous). Although a positive association was observed for all possible combinations of endometriosis subtypes and ovarian cancer histotypes, the association between deep

infiltrating and/or ovarian endometriomas and type I ovarian cancer was greatest in magnitude. Per Utah Department of Health and Human Services confidentiality requirements, counts less than 11 are not reported and any counts that could be used to calculate those less than 11 for another category are not provided. Whiskers indicate 95% CIs.

Mutations communes entre Endométriose et Histotypes de Cancers de l'Ovaire



Dépistage ciblé du *risque* de cancer de l'ovaire

Recommandations en l'état actuel des connaissances

 Implications juridiques des données incidentes

Dépistage ciblé du risque génétique

À proposer systématiquement à toutes les femmes avec historique familial de risque > 10%

BRCA

À proposer systématiquement à toutes les femmes juives ashkénazes ou séfarades (sans antécédent)

Endométriose

Risque génétique : recommandations en cours d'évaluation

3c

Dépistage ciblé

Pour quoi faire ?

Un seul but

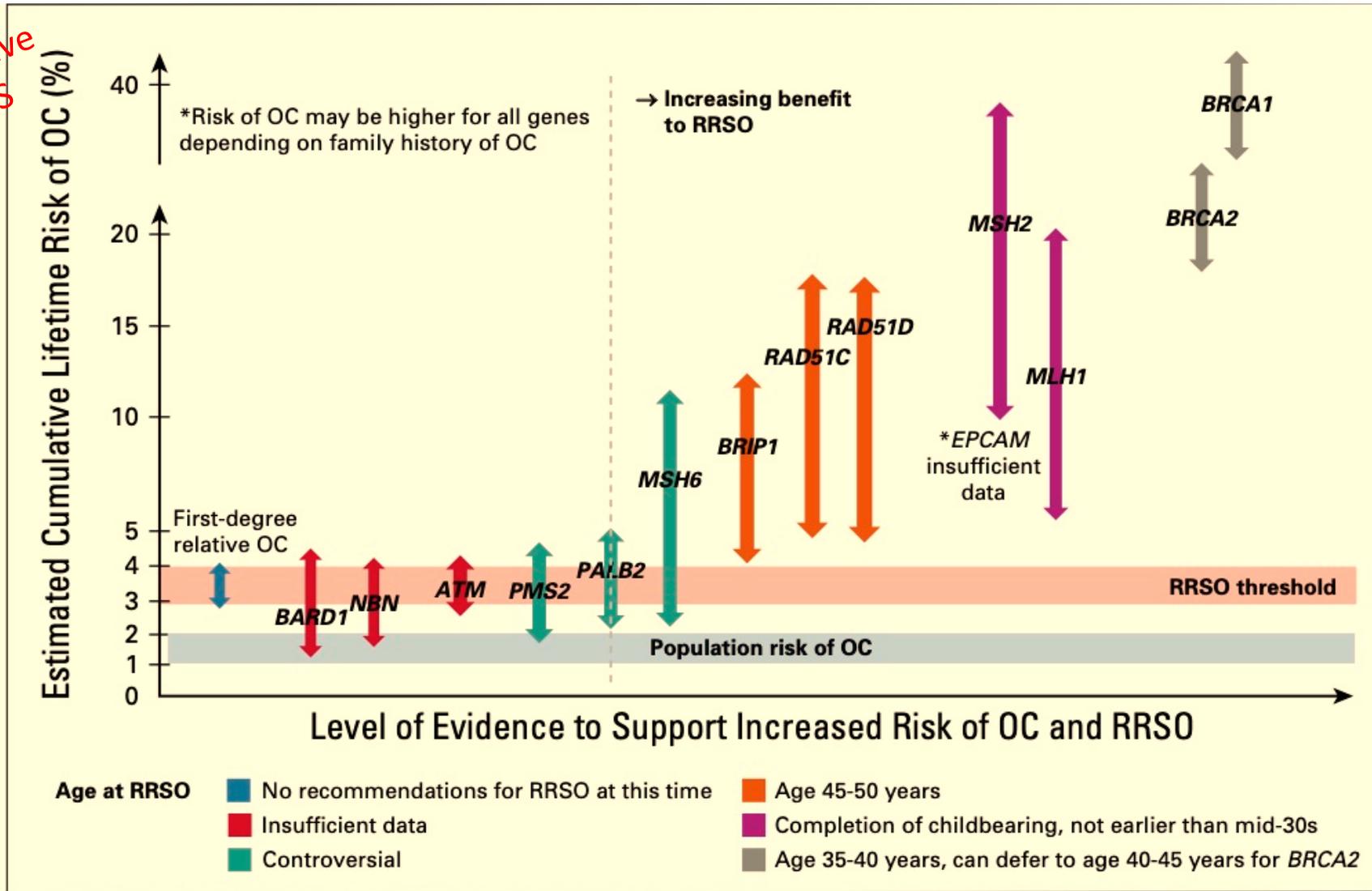
Non pas un diagnostic de cancer de l'ovaire
Mais la prévention du cancer

Comment ? En proposant une

Chirurgie prophylactique de Réduction de Risque
par Salpingo-Ovariectomie
(RRSO)

Chirurgie de réduction de risque par salpingo-ovariectomie (RRSO) En fonction des gènes identifiés

Méta-analyse
National Comprehensive
Cancer Network, US



Que retenir ?

Institut National du Cancer (2017)

Recommandations pour les femmes porteuses d'une mutation BRCA 1/2

- RRSO recommandée avant 40 ou 45 ans chez les femmes porteuses des mutations BRCA
- Autres mutations : pas de recommandation
- Impact de la chirurgie sur la réduction du risque de cancer :
 - Risque résiduel de carcinose péritonéale : 0,1%
 - Réduction du risque de cancer du sein : 40 à 60%

National Comprehensive Cancer Network (2024)

Stratégie pour le haut risque de cancer héréditaire

- Il n'existe pas de dépistage efficace connu pour le cancer des ovaires
- RRSO recommandée en présence des variants pathogènes :
BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, PALB2, RAD51C, RAD51D, Lynch

Dépistage ciblé du risque de transmission des cancers héréditaires

Que proposer aux femmes porteuses de mutations à risque de cancers héréditaires en projet de grossesse ?

>> Le séquençage du génome du blastocyste en PMA

En France : conditions d'accès au DPI (Diagnostic Pré-Implantatoire) très restrictives

Avis d'un CPDPN pour évaluation de la pathologie familiale : 1 000 demandes annuelles, 1/3 refus (ABM)

Exclusivement pratiqué dans 5 centres hospitaliers : Grenoble, Montpellier, Nantes, Clamart, Strasbourg

Indications : âge précoce de survenue d'une maladie incurable, séquelles invalidantes (mucoviscidose, myopathies, chorée, ..)

Recherche de mutations BRCA, TP53, Lynch : refus systématique
(DPI-A pour recherche d'aneuploïdies interdit)

Ailleurs en Europe, USA, Australie : accès non restreint au PGT

Nomenclature Internationale (2017) : Preimplantational Genetic Testing (PGT) avec

PGT-A : pour recherche d'Aneuploïdies

PGT-SR : pour anomalies de STRucture (translocations, délétions ...)

PGT-M : pour recherche de Variants Pathogènes Monogéniques (BRCA, TP53, Lynch ...)