

COLLECTION  
**COMPRENDRE  
ET AGIR**

# Les cancers de l'ovaire

Fondation  
pour la **recherche**  
sur le **cancer**



## **Information pour les lecteurs**

*Ce document a pour objectif de répondre à certaines questions que vous vous posez sur les cancers de l'ovaire sans remplacer pour autant les temps individuels et personnalisés que vous avez eus/ aurez avec le(s) médecin(s) et le personnel médical. Les paragraphes peuvent être lus indépendamment les uns des autres en fonction des préoccupations et des questions du moment. Ces informations vous aideront à mieux comprendre ce qui vous arrive et peuvent permettre de susciter de nouveaux échanges avec l'équipe médicale.*

*Une bonne compréhension des informations transmises par l'équipe médicale est donc indispensable pour vous approprier le choix du protocole thérapeutique. Cette brochure est un outil supplémentaire pour vous aider dans cette démarche.*

**La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer** édite des publications d'information médicale et scientifique, accessibles à tous. La collection « Comprendre et agir » s'adresse en priorité aux personnes concernées par la maladie et à tous les acteurs de la lutte contre le cancer.



Ce document participe à la protection de l'environnement. Il est imprimé avec des encres à base d'huiles végétales et sur papier issu de forêts gérées durablement.

ÉDITION : MARS 2023 - IMPRESSION : MARS 2023 - CENTR'IMPRIM

## LE LEXIQUE

### Annexectomie

Intervention chirurgicale consistant à retirer ovaire et trompe de Fallope, d'un côté (unilatérale) ou des deux côtés (bilatérale).

### Biopsie

Prélèvement d'un fragment de tissu pour examen au microscope afin de rechercher d'éventuelles cellules cancéreuses.

### Borderline (ou « frontière »)

Se dit d'une tumeur ovarienne dont le profil est intermédiaire entre une tumeur bénigne et une tumeur maligne.

### BRCA, BRCA1, BRCA2

Gènes dont la mutation prédispose au développement d'un cancer du sein et/ou de l'ovaire.

### CA-125, CA-19-9

Substances sécrétées en grande quantité par les cellules d'une tumeur de l'ovaire. Elles servent de marqueurs tumoraux lors des bilans biologiques conduits pour poser le diagnostic.

### Cœlioscopie ou laparoscopie

Technique chirurgicale qui permet d'accéder à l'intérieur de l'abdomen, en particulier des organes génitaux (utérus, ovaires, trompes), sans grande ouverture du ventre.

### Échographie

Technique d'examen qui obtient des images d'une partie du corps ou de certains organes grâce aux échos des ultrasons. L'échographie pelvienne est réalisée au niveau du bas-ventre.

### Épithéliale (cellule)

Se dit d'une cellule qui constitue l'épithélium, tissu qui tapisse l'ovaire.

### Ganglions (lymphatiques)

Petite structure en forme de haricot, présente tout au long des vaisseaux du système lymphatique. En filtrant la lymphe, un ganglion retient les bactéries ou les cellules cancéreuses qui pourraient avoir emprunté le système lymphatique.

### Germinal

Se dit d'une cellule à partir de laquelle se développent les ovules après maturation.

# Des publications pour vous informer



DISPONIBLES GRATUITEMENT

→ Sur le site de la Fondation ARC – [www.fondation-arc.org](http://www.fondation-arc.org)

→ Par mail – [publications@fondation-arc.org](mailto:publications@fondation-arc.org)

→ Par courrier à l'adresse suivante :

**Fondation ARC pour la recherche sur le cancer**

**9 rue Guy Môquet – BP 90003 – 94803 VILLEJUIF cedex**

## COLLECTION COMPRENDRE ET AGIR

### Les brochures

- Cancer et hérédité
- Le cancer
- Les cancers colorectaux
- Les cancers de la peau
- Les cancers de la prostate
- Les cancers de la thyroïde
- Les cancers de la vessie
- Les cancers de l'endomètre
- Les cancers de l'estomac
- Les cancers de l'ovaire
- Les cancers des voies aërodigestives supérieures
- Les cancers du cerveau
- Les cancers du col de l'utérus
- Les cancers du foie
- Les cancers du pancréas
- Les cancers du poumon
- Les cancers du rein
- Les cancers du sein
- Les cancers du testicule
- Les cancers professionnels
- Les leucémies aiguës de l'adulte

- Les leucémies chroniques de l'adulte
- Les leucémies de l'enfant
- Les lymphomes hodgkiniens
- Les lymphomes non hodgkiniens
- Les myélomes multiples
- Les néphroblastomes
- Les neuroblastomes
- Les sarcomes des tissus mous et des viscères
- Les sarcomes osseux
- Les soins palliatifs en cancérologie
- Personnes âgées et cancer
- Tabac et cancer

### Les fiches

- Combattre les métastases
- Participer à un essai clinique en oncologie
- Soigner un cancer par cellules CAR-T
- Soigner un cancer par chimiothérapie
- Soigner un cancer par greffe de moelle osseuse
- Soigner un cancer par hormonothérapie
- Soigner un cancer par immunothérapie
- Soigner un cancer par radiothérapie
- Soigner un cancer par thérapies ciblées

# La Fondation ARC pour la **recherche** sur le **cancer**

**Notre conviction : seule la recherche vaincra le cancer.**

**Notre ambition : libérer l'extraordinaire potentiel  
de la recherche française en cancérologie.**

**Notre objectif : parvenir un jour à guérir le cancer,  
tous les cancers !**

Dans un monde où le cancer reste une des premières causes de mortalité, nous avons la conviction que **seuls les progrès de la recherche permettront de guérir les cancers** ! C'est pourquoi nous avons mis la recherche au cœur de notre mission, une recherche sur le cancer et pour les individus, une recherche dynamique et positive, accessible au plus grand nombre.

Notre mission au quotidien est de dessiner les orientations stratégiques de la recherche en cancérologie, de soutenir les initiatives les plus innovantes d'aujourd'hui pour demain, d'accélérer les projets les plus prometteurs, de détecter, fédérer et valoriser les meilleurs talents, et de partager avec toutes et tous les connaissances qui permettent d'être mieux armé face à la maladie.

C'est grâce aux découvertes des scientifiques, portés par un **élan de solidarité** des donateurs aux chercheurs, pour les patients et les patientes, qu'aujourd'hui nous contribuons à guérir 60 % des cancers. Demain, nous espérons que nous finirons par remporter la victoire : **parvenir à guérir un jour le cancer, tous les cancers.**

## **Intrapéritonéale**

Se dit d'une injection faite dans la cavité de l'abdomen.

## **IRM**

Technique d'imagerie mettant en œuvre un champ magnétique et permettant de donner des images détaillées selon des plans de coupe successifs.

## **Kyste**

Lésion anormale qui peut se développer au niveau de différents organes, comme l'ovaire.

## **Laparotomie**

Ouverture chirurgicale de l'abdomen.

## **Métastase**

Tumeur secondaire développée à distance de la tumeur primitive.

## **Céstroènes**

Hormones du groupe des stéroïdes, dont trois sont produites naturellement par l'organisme : l'estradiol (majoritaire), l'estriol et l'estrone. Sécrétées essentiellement par les ovaires, elles interviennent dans le développement des caractères sexuels féminins secondaires puis dans la régulation des cycles menstruels.

## **Péritoine**

Membrane tapissant la cavité abdominale et les organes qu'elle contient.

## **Progestérone**

Hormone stéroïdienne sécrétée essentiellement par les ovaires. Elle régule les cycles menstruels et joue un rôle au cours de la grossesse.

## **Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)**

Réunion regroupant des médecins spécialistes afin de déterminer le traitement le plus adapté à la situation médicale de la personne malade. La décision prise est soumise et expliquée au patient.

## **Stromale (cellule)**

Se dit d'une cellule qui constitue le stroma, tissu de soutien de l'ovaire.

## **Traitement hormonal substitutif (THS)**

Traitement à base d'hormones sexuelles féminines qui permet d'atténuer les symptômes gênants dus à la ménopause. On l'appelle Traitement hormonal de la ménopause (THM) lorsqu'il est utilisé après l'âge d'une ménopause naturelle (après 50 ans).

# Les cancers de l'ovaire

## REMERCIEMENTS

*Cette brochure a  
été réalisée avec  
le concours du  
Professeur Isabelle  
Ray-Coquard,  
oncologue  
médicale au  
Centre Léon Bérard  
(Lyon) et du  
Docteur Christine  
Rousset-Jablonski,  
gynécologue  
médicale, Centre  
Léon Bérard (Lyon)  
et Centre Hospitalier  
Lyon Sud*

*Les mots soulignés  
de pointillés sont  
définis dans le lexique.*

Qu'est-ce  
qu'un cancer ?

**2**

Qu'est-ce qu'un  
cancer de l'ovaire ?

**7**

Les facteurs de risque

**11**

Les symptômes  
et le diagnostic

**16**

Les traitements

**23**

Vivre avec  
et après la maladie

**34**

Les espoirs  
de la recherche

**37**

Les contacts

**43**

# Qu'est-ce qu'un cancer ?

Première cause de mortalité en France, les cancers se développent à partir de cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée au détriment de l'organisme. La mutation de certains gènes est à l'origine de leur apparition.

Chaque individu est constitué d'environ 50 000 milliards de cellules organisées en sous-ensembles structurés pour assurer une fonction, appelés tissus (tissu conjonctif, épithélial, nerveux, musculaire, adipeux...) qui forment eux-mêmes des organes (cœur, cerveau, poumon, peau...).

Au sein de chaque organe, des milliards de cellules assument donc des fonctions très diverses, propres au tissu auquel elles appartiennent (production d'enzymes digestives, contraction musculaire, conduction de messages nerveux...). D'autres se multiplient (par division cellulaire), et certaines meurent, de façon programmée. Cette répartition des tâches et ce renouvellement constant – mais maîtrisé – permettent d'assurer le bon fonctionnement de l'organisme.

Dans un tissu donné, les cellules se divisent, meurent, ou assurent leur fonction sans se diviser, parce qu'elles captent des signaux et expriment certains gènes qui les poussent dans une direction plus que dans une autre. Ce « choix » repose sur la position – l'équilibre – de nombreux curseurs. On sait aujourd'hui que cette position est régulée par des milliers de paramètres, dont certains ont un poids plus important que d'autres.

## Une orchestration précise qui se dérègle

Pour que la régulation très fine du processus de division cellulaire soit assurée, les cellules comptent sur la bonne fonctionnalité des protéines qu'elles produisent et qui sont les opératrices de ces processus.

En amont, c'est donc l'intégrité des gènes, qui sont les plans de fabrication des protéines, qui est cruciale. Or, sous l'effet du temps, d'agressions extérieures (alcool, tabac, soleil, virus, radiations...), ou encore du fait de prédispositions génétiques, des altérations peuvent survenir sur l'ADN, molécule qui porte l'ensemble du patrimoine génétique. Heureusement, les cellules possèdent des systèmes de réparation qui permettent de repérer et de corriger ces anomalies.

### La prédisposition génétique au cancer

Parfois, une mutation affectant un gène impliqué dans le développement des tumeurs est présente dans toutes les cellules d'une personne, dès sa naissance. Dans cette situation, une étape du processus tumoral étant franchie

d'entrée, le risque de cancer de cette personne est plus élevé que celui de la population générale. On parle alors de « prédisposition génétique » au cancer. Dans le cancer du sein, elle représente par exemple environ 5% des cas.

En temps normal, lorsque les mutations sont trop importantes ou nombreuses pour être réparées, la cellule s'autodétruit, par apoptose (un mécanisme de mort cellulaire programmée). Mais parfois, ces systèmes de sécurité fonctionnent mal ou ne fonctionnent plus : la cellule continue alors à se multiplier malgré la présence de mutations non réparées.

Si ces dernières touchent des gènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire ou de l'apoptose, la cellule peut rapidement devenir

## QU'EST-CE QU'UN CANCER ?

incontrôlable. Elle se multiplie et conduit à la formation d'une tumeur, maligne ou bénigne.

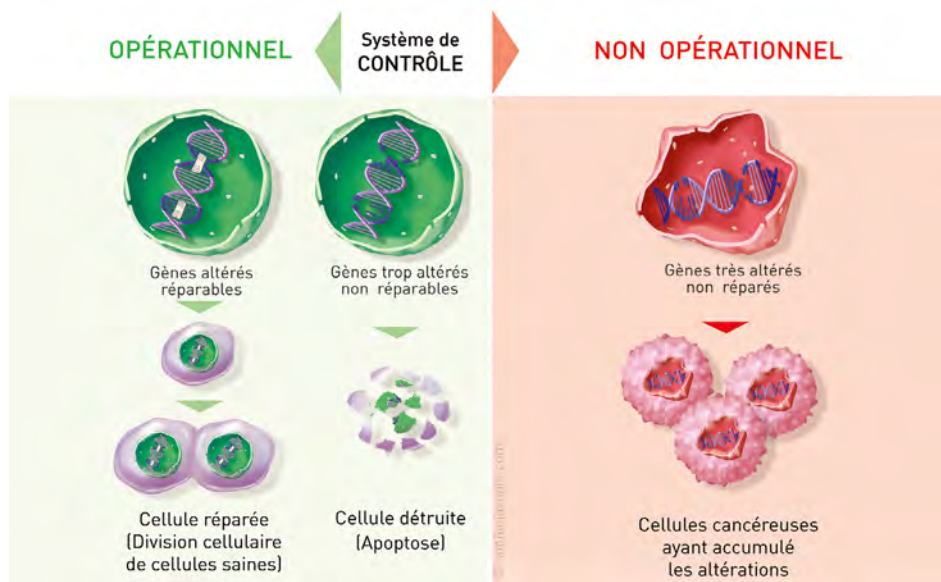
Toutefois, en règle générale, une cellule ne devient pas cancéreuse lorsqu'elle n'a acquis qu'une ou deux anomalies génétiques. C'est l'accumulation de nombreuses altérations au cours du temps qui lui confère les propriétés d'une cellule cancéreuse. Cela explique en partie pourquoi la fréquence des cancers augmente avec l'âge et avec la durée ou l'intensité d'exposition à des agents mutagènes.

### Quelle est la différence entre une tumeur bénigne et une tumeur maligne ?

Qu'elles soient bénignes ou malignes (c'est-à-dire cancéreuses), les tumeurs sont formées de cellules qui se multiplient de façon très soutenue. La grande différence est le potentiel métastatique. Les cellules de tumeurs bénignes n'ont pas la capacité d'envahir d'autres organes. À l'inverse, les cellules cancéreuses ont la capacité d'influencer les cellules de leur environnement, par exemple en stimulant la production de vaisseaux sanguins, en modifiant la structure du tissu dans lequel elles se développent ou en

détournant les mécanismes de défenses immunitaires, par exemple. Les cellules cancéreuses peuvent donc donner des métastases. Les tumeurs bénignes sont donc généralement moins dangereuses. Toutefois, lorsqu'elles compriment un organe, certaines tumeurs bénignes doivent être traitées. D'autres peuvent évoluer en cancer : polypes intestinaux, condylome du col utérin... Ces tumeurs bénignes sont dites précancéreuses. Elles doivent être retirées avant que les cellules ne deviennent malignes.





## Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse

**Les cellules susceptibles de conduire à la formation d'un cancer présentent plusieurs particularités :**

- **elles se multiplient activement**, sont insensibles aux signaux qui devraient entraîner leur mort ou leur quiescence ;
- **elles n'assurent pas les fonctions** des cellules normales dont elles dérivent : une cellule de cancer du sein ne va pas assurer les fonctions d'une cellule mammaire normale ;
- **elles s'accumulent** pour former une tumeur ;
- **elles sont capables de détourner les ressources locales** : les tumeurs développent souvent un réseau de vaisseaux sanguins qui leur permet d'être directement alimentées en oxygène, énergie et facteurs de croissance. Ce processus est nommé néo-angiogenèse ;
- **elles sont capables d'empêcher les défenses immunitaires** de l'organisme de les attaquer.

## QU'EST-CE QU'UN CANCER ?

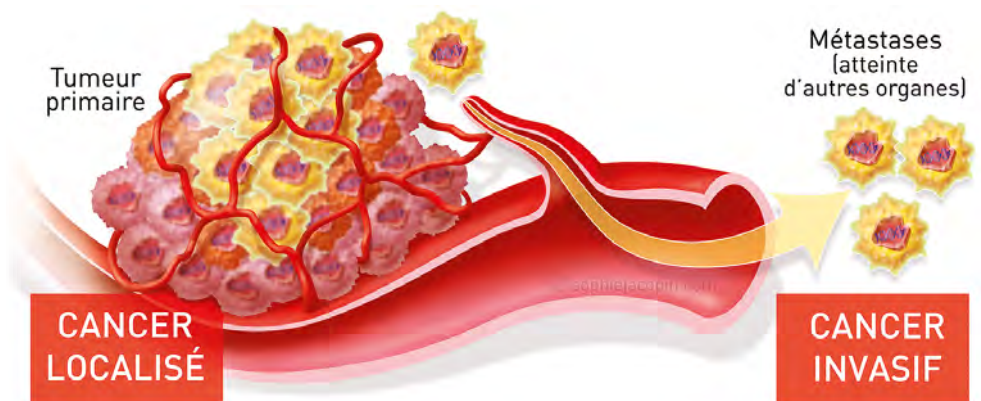
## L'évolution d'un cancer au sein de l'organisme

Au fur et à mesure du temps, les cellules cancéreuses continuent à accumuler des anomalies. Elles acquièrent ainsi de nouvelles propriétés, dont certaines leur permettent de faire s'étendre la tumeur, localement puis plus largement. Les tumeurs finissent par envahir tous les tissus de l'organe dans lequel elles sont nées, puis par atteindre les tissus voisins : à ce stade, le cancer est dit « invasif ».

Par ailleurs, certaines cellules cancéreuses peuvent devenir mobiles, se détacher de la tumeur et migrer, notamment à travers les systèmes sanguin ou lymphatique, pour former une tumeur secondaire ailleurs dans l'organisme. On parle de métastase.

✚ POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA FICHE « COMBATTRE LES MÉTASTASES »

Les décès par cancer sont surtout dus aux dommages causés par les métastases. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer précocement la maladie, avant sa dissémination dans l'organisme.



# Qu'est-ce qu'un cancer de l'ovaire ?

Organes de la reproduction chez la femme, les ovaires produisent les ovocytes et les hormones sexuelles féminines, la progestérone et les œstrogènes. Les cancers de l'ovaire comprennent les tumeurs ovariennes épithéliales (les plus fréquentes) et les tumeurs non épithéliales (environ 10 % des cas).

## Que sont les ovaires ?

Les ovaires font partie de l'appareil reproducteur féminin. Ce sont deux glandes de forme ovoïde, mesurant en moyenne 2 cm sur 4 cm chez la femme en âge de procréer. Situés de part et d'autre de l'utérus et reliés à celui-ci par les trompes de Fallope, ils sont maintenus dans la cavité pelvienne par des ligaments et par le péritoine, une membrane qui entoure les organes de l'abdomen.

### **De la puberté à la ménopause, les ovaires assurent deux fonctions essentielles :**

- ils produisent les cellules reproductrices féminines appelées ovocytes. Les ovaires renferment un « stock » d'ovocytes constitué dès la naissance. Ils libèrent chaque mois un ovocyte mature qui va cheminer par les trompes de Fallope jusqu'à la cavité de l'utérus. Si un spermatozoïde le féconde durant ce trajet, l'ovocyte devient un ovule qui aboutira à la formation d'un embryon ;

QU'EST CE QU'UN **CANCER DE L'OVAIRE** ?

- ils produisent la progestérone et les œstrogènes, deux hormones sexuelles féminines qui définissent les caractères sexuels secondaires (seins, silhouette, voix, pilosité...), stimulent les organes de l'appareil reproducteur féminin et régulent le cycle menstruel. La production de ces hormones dépend d'autres hormones sécrétées par le cerveau (hypophyse et hypothalamus).

Les ovaires sont constitués de différents tissus. Sous leur couche externe, appelée épithélium, ils renferment des cellules stromales qui sont le tissu de soutien de la glande ainsi que les cellules germinales à l'origine des ovocytes.

Ces deux fonctions ont lieu au sein du follicule, une structure assurant la maturation ovocytaire et production hormonale.

## Que sont les cancers de l'ovaire ?

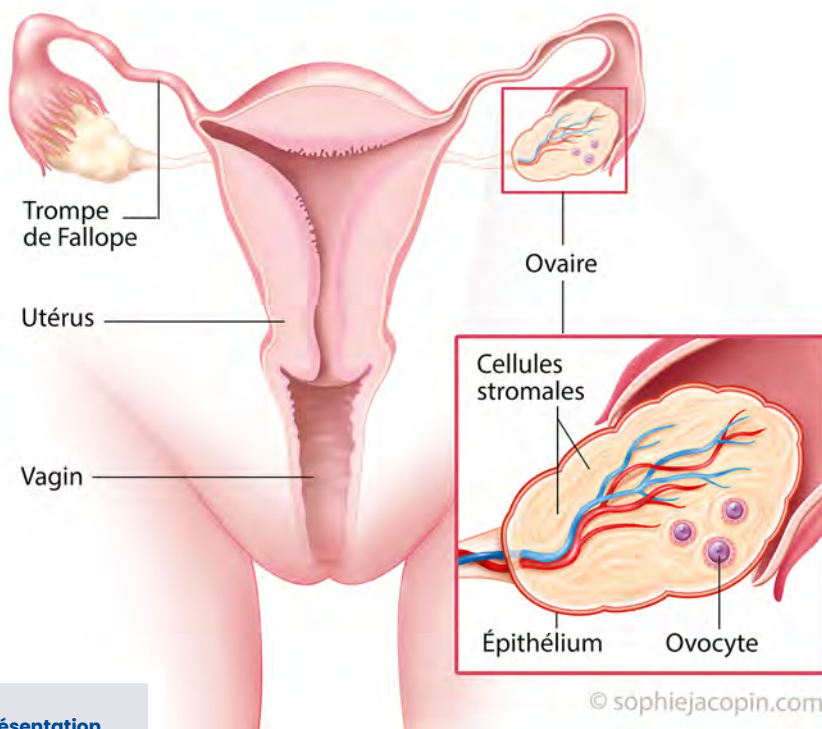
Il n'existe pas un, mais plusieurs types de cancer ovarien, selon le type de cellules touchées. Leur classification évolue en fonction des constants progrès de la biologie des tumeurs.

Les **tumeurs épithéliales** sont les plus nombreuses (85 à 90 % des cas de cancers ovariens). Développées à partir de l'épithélium (tissu de surface) de l'ovaire, elles comprennent :

- les « carcinomes séreux de haut grade » de l'ovaire : sous-type de tumeur épithéliale le plus fréquent (plus de 70 %),
- les tumeurs « borderline » ou « frontière » ou encore « à la limite de la malignité » (10 à 15 % des tumeurs épithéliales) : ce sont des lésions anormales, sans encore être des cancers à proprement parler, moins graves que les autres tumeurs épithéliales. En règle générale, elles sont de bon pronostic et bien traitées par chirurgie.

Il existe également des formes rares de tumeurs épithéliales comme les tumeurs à petites cellules, les carcinomes mucineux ; les carcinosarcomes et les carcinomes à cellules claires.

**Il n'existe pas un, mais plusieurs types de cancer ovarien,**  
selon le type de cellules touchées. Leur classification évolue  
en fonction des constants progrès de la biologie des tumeurs.



**Représentation  
et anatomie  
des ovaires**

QU'EST CE QU'UN **CANCER DE L'OVAIRE** ?

Les **tumeurs non épithéliales** représentent environ 10 à 15 % des cancers de l'ovaire. Elles se développent à l'intérieur des ovaires. Parmi elles, on distingue principalement les tumeurs germinales, les tumeurs stromales et les tumeurs des cordons sexuels (ces dernières se développent à partir des cellules impliquées dans les sécrétions hormonales – tumeurs de la granulosa, tumeurs de Sertoli-Leydig).

Les tumeurs non épithéliales et les formes rares de tumeurs épithéliales surviennent généralement chez des femmes plus jeunes et sont découvertes à un stade de développement plus précoce que les tumeurs épithéliales. Elles sont donc de pronostic plus favorable.

Les carcinomes à petites cellules, très rares et non classés dans les tumeurs épithéliales ou non épithéliales, sont plus difficiles à prendre en charge.

### Le cancer de l'ovaire en chiffres

Le cancer de l'ovaire est le 8<sup>e</sup> cancer le plus fréquent chez la femme en France, avec près de 5 200 nouveaux cas en 2018. L'âge moyen des patientes lors du diagnostic se situe entre 65 et 68 ans.

Le cancer de l'ovaire représente également la 5<sup>e</sup> cause de décès par cancer dans cette population, avec près de 3 480 décès en 2018.

**Le cancer de l'ovaire est le 8<sup>e</sup> cancer le plus fréquent**  
chez la femme en France.

# Les facteurs de risque

Certaines caractéristiques individuelles et certains comportements augmentent le risque de survenue de cancers. Dans le cas d'un cancer de l'ovaire, les principaux facteurs de risque identifiés sont l'avancée en âge et l'hérédité. Le rôle des hormones féminines est davantage discuté par les spécialistes.

## L'avancée en âge

Les cancers se développent à partir de cellules qui ont accumulé des altérations génétiques (ou mutations) au fil du temps. Une femme âgée, dont les cellules ont donc acquis un grand nombre de mutations, a plus de risques de développer un cancer de l'ovaire qu'une femme jeune. L'âge moyen au diagnostic est de 65 à 68 ans.

## Les prédispositions génétiques et héréditaires

Certaines anomalies génétiques favorisent la survenue d'un **cancer de l'ovaire épithélial** et peuvent être transmises de façon héréditaire, de parent à enfant.

On estime que 15 à 20 % des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire sont porteuses d'une altération ou d'une mutation des gènes **BRCA** (*BR*east *C*ancer), **BRCA1** ou **BRCA2**. Ces gènes sont normalement impliqués dans les mécanismes de détection et de réparation des dommages que peut

## LES FACTEURS DE RISQUE

subir l'ADN. Lorsqu'ils sont anormaux, ces mécanismes sont défectueux. Ils ne peuvent plus corriger des altérations cellulaires pouvant mener à un cancer de l'ovaire, mais aussi du sein – cette prédisposition est appelée le « syndrome seins-ovaires » – et d'autres cancers, notamment du pancréas.

Alors qu'une femme sans anomalie génétique a 1 % de risque de cancer de l'ovaire, une femme présentant une mutation du gène *BRCA1* a ainsi un risque d'environ 15 à 45 % (selon les études) de développer un cancer épithélial ovarien vers 50 ans. Dans le cas d'une mutation de *BRCA2*, le risque est de l'ordre de 15 à 20 % et augmente à partir de 55 ans. D'une manière générale, les femmes porteuses d'une mutation de *BRCA* déclarent un cancer de l'ovaire à un plus jeune âge que celles qui ne sont pas porteuses. D'autres anomalies plus rares nuisant à la réparation de l'ADN favorisent également le cancer de l'ovaire, comme la mutation du gène *RAD51* ou une instabilité génomique (système MMR ou *MisMatch Repair*) que l'on retrouve notamment dans le syndrome de Lynch, une maladie génétique qui prédispose à plusieurs cancers dont le cancer colorectal et le cancer de l'endomètre.

#### RECHERCHE DE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE ET SURVEILLANCE DES FEMMES À RISQUE

La recherche d'une prédisposition au cancer de l'ovaire peut être envisagée chez les femmes à risque, par exemple dont la famille proche a une mutation d'un gène *BRCA* (cette mutation pouvant être portée et transmise également par les hommes de la famille) ou compte des personnes ayant été touchées par des cancers des ovaires, du sein (en particulier à un jeune âge ou chez un homme) ou de l'endomètre. Une mutation *BRCA* augmente aussi le risque de développer un cancer du pancréas ou de la prostate chez l'homme. Il est donc important de prendre en compte aussi ces cas dans l'évaluation du risque familial de cancer de l'ovaire.

**Alors qu'une femme sans anomalie génétique a 1 % de risque de cancer de l'ovaire, une femme avec une mutation du gène *BRCA1* a 15 à 45 % de risque de développer un cancer épithélial ovarien vers 50 ans.**



Le médecin peut demander l'avis d'un spécialiste de la génétique du cancer (consultation d'oncogénétique). L'oncogénéticien sera chargé d'évaluer, en fonction de la situation médicale et familiale, la pertinence d'un test génétique destiné à détecter l'anomalie suspectée. Plusieurs autres altérations génétiques différentes peuvent être recherchées. En 2019, plus de 4 200 consultations génétiques dédiées aux cancers de l'ovaire (et plus de 61 000 au syndrome seins-ovaires) ont été réalisées en France.

Une prise en charge particulière est proposée aux femmes chez qui une anomalie génétique prédisposant au cancer de l'ovaire est identifiée. Malheureusement, les outils de dépistage du cancer de l'ovaire (examen gynécologique, échographie pelvienne, dosage du CA-125 [*Cancer Antigen 125*]) sont peu performants, et ne sont donc pas recommandés en dépistage. Il est recommandé aux femmes à risque génétique élevé, à partir de 40 ou 45 ans, une chirurgie préventive qui consiste à retirer les trompes et les ovaires.

*Le médecin peut demander une consultation d'oncogénétique.*

Si aucune mutation n'est mise en évidence, cela ne signifie pas que le sur-risque n'existe pas car une occurrence plus importante de cancers dans la famille peut être liée à une altération génétique encore inconnue des spécialistes. Une surveillance adaptée sera proposée au cas par cas.



POUR PLUS D'INFORMATION, VOIR LA BROCHURE « CANCER ET HÉRÉDITÉ »

## Les facteurs hormonaux

L'histoire hormonale de la femme a une influence sur le risque de cancer de l'ovaire. En effet, plus il y a de cycles ovariens tout au long de la vie, plus le risque d'accumulation d'erreurs de l'ADN des cellules ovariennes s'élève. Les études épidémiologiques suggèrent ainsi qu'un grand nombre de grossesses, l'utilisation de contraceptifs oraux ou l'allaitement – qui réduisent le nombre d'ovulations durant la vie – diminueraient le risque de cancer ovarien. À l'inverse, la nulliparité (le fait de ne jamais avoir été enceinte), une puberté précoce (avant 8 ans) ou une ménopause tardive (après

## LES FACTEURS DE RISQUE

55 ans) sont des facteurs de risque de cancer ovarien. La prise prolongée d'un traitement hormonal de la ménopause (THM) ou traitement hormonal substitutif (THS) pourrait être associée à un surrisque de ce cancer (voir encadré ci-dessous).

À noter que la ligature des trompes, une méthode de contraception consistant à «fermer» les trompes de Fallope afin d'empêcher la fécondation, diminue le risque de cancer de l'ovaire. Un certain nombre de cancers de l'ovaire seraient en fait d'origine tubaire (originaires de la trompe), ce qui peut également expliquer cet effet protecteur.

### Un usage prudent des traitements hormonaux de la ménopause

Les traitements hormonaux de la ménopause (THM) peuvent être prescrits aux femmes pour atténuer les symptômes gênants de la ménopause (bouffées de chaleur, sueées nocturnes, sécheresse vaginale, problèmes urinaires...) et pour prévenir la perte osseuse (ostéoporose) chez les femmes à risque de fracture. Ils sont composés d'hormones de synthèse – œstrogènes et progestatifs – qui remplacent les hormones naturelles dont la production chute fortement après la ménopause. Les études scientifiques récentes suggèrent que la prise de THM est associée à une augmentation modérée du risque de cancer de l'ovaire. Ainsi, chez les femmes utilisant un THM pendant 5 ans à partir de la cinquantaine, on compterait 1 cas supplémentaire de cancer de l'ovaire pour 1 000 utilisatrices. Le niveau de risque étant lié à la durée de prise, l'indication du THM doit être réévaluée chaque année, selon le profil et les symptômes de chaque femme, afin de ne pas prolonger la durée du traitement s'il n'est plus nécessaire.

## Mode de vie et environnement : des facteurs de risque à l'étude

Selon le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), près de 9 % des cancers de l'ovaire recensés en 2015 pourraient être attribués au mode de vie, aux expositions professionnelles et à l'environnement.

Des études suggèrent notamment que l'obésité augmenterait faiblement le risque de cancer de l'ovaire. Quant au tabagisme, il favoriserait les tumeurs mucineuses de l'ovaire.

Enfin, certains environnements exposant les femmes à des toxiques et polluants (industrie de l'amiante, bâtiment, industrie automobile, industrie du caoutchouc, agriculture...) pourraient engendrer un léger surrisque de cancer, mais les premières données à ce sujet doivent encore être confirmées par les chercheurs.



**L'obésité augmenterait  
légèrement le risque  
de cancer de l'ovaire.**

# Les symptômes et le diagnostic

Le cancer de l'ovaire reste longtemps silencieux : les symptômes apparaissent progressivement, au fur et à mesure que la tumeur évolue. Cela explique pourquoi dans deux cas sur trois, le diagnostic est posé lorsque la maladie est déjà avancée.

## Les symptômes

**Les symptômes du cancer de l'ovaire se manifestent le plus souvent à un stade avancé de la maladie, notamment par :**

- **des troubles digestifs** : ballonnements, nausées, troubles du transit, perte d'appétit ou douleur à l'estomac ;
- **des troubles gynécologiques** : perturbation des règles, saignements ou pertes vaginales anormales, tensions dans les seins ;
- **des perturbations au niveau de la zone pelvienne liées à l'augmentation de la masse tumorale** : fuites urinaires, douleurs du bas-ventre ou des lombaires, augmentation du volume de l'abdomen, sensation de pesanteur ou d'inconfort abdominal ;
- **des troubles respiratoires** : essoufflement, douleurs thoraciques ;
- **une altération de l'état général** avec fatigue et perte de poids.

Ces symptômes ne sont pas spécifiques au cancer de l'ovaire : ils peuvent être provoqués par d'autres maladies, bénignes ou non, gynécologiques ou non. Aussi, lorsqu'une ou plusieurs de ces manifestations apparaissent

et persistent sans explication, en particulier des gênes abdominales, il est recommandé de consulter son médecin traitant ou gynécologue. Un examen clinique, éventuellement complété par des examens biologiques ou d'imagerie, permettra d'orienter le diagnostic.

## Le diagnostic

### Circonstances de découverte

Un cancer de l'ovaire est parfois découvert à un stade précoce, lorsqu'une masse au niveau de l'ovaire a été détectée fortuitement suite à un examen gynécologique ou d'imagerie. Cependant, il est dans la plupart des cas décelé à un stade avancé, lorsque des symptômes significatifs se manifestent.

### Pourquoi n'existe-t-il pas de dépistage organisé du cancer de l'ovaire comme celui du cancer du sein ?

Non seulement le cancer de l'ovaire est considéré comme relativement rare donc inadapté à un dépistage « de masse », mais des études ont montré que son dépistage systématique (avec un dosage sanguin du CA-125 et une échographie) ne réduisait pas son taux de mortalité et occasionnait même des faux positifs.

Afin que le cancer de l'ovaire puisse être détecté au plus tôt, le suivi gynécologique régulier est essentiel : il est donc très important de consulter pour un suivi gynécologique (avec un gynécologue, le médecin traitant ou une sage-femme) une fois par an et consulter un médecin en cas de symptômes abdominaux inexpliqués.

## LES SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC

**L'examen clinique est indispensable pour poser un diagnostic.**



© iStock/EmirMemedovski

### La consultation et l'examen clinique

Lors de la consultation, le médecin pose des questions à sa patiente afin de connaître ses éventuels symptômes, ses antécédents médicaux et familiaux (cancers, prédisposition génétique...) ainsi que son mode de vie (tabagisme, expositions professionnelles...). Il conduit également un examen clinique général avec notamment la mesure du poids et de la tension artérielle. Il réalise ensuite une palpation de l'abdomen et des ganglions, un examen des seins, un toucher rectal, ainsi qu'un examen gynécologique avec un toucher vaginal afin de repérer d'éventuelles anomalies. Si une grosseur au niveau du bas de l'abdomen ou des ovaires est décelée, le médecin prescrit des examens complémentaires afin d'en déterminer la nature.

### Les examens d'imagerie

#### L'ECHOGRAPHIE

L'échographie est une méthode d'imagerie qui utilise des ultrasons, c'est-à-dire des ondes sonores de haute fréquence (inoffensives et indolores) afin de générer des images relativement précises des organes.

Examen central pour orienter le diagnostic de cancer de l'ovaire, l'échographie est généralement réalisée par voie sus-pubienne (la sonde parcourt la

peau au-dessus du pubis) et par voie endovaginale (la sonde est introduite dans le vagin). Elle permet de visualiser une éventuelle masse dans un ovaire (ou les deux) et d'en évaluer la taille, la forme, le contenu (solide ou liquide). Ces éléments permettent au médecin de penser qu'il s'agit plutôt d'un kyste bénin – sans gravité – ou d'un kyste potentiellement malin (cancéreux).

## Deux kystes sur trois sont bénins

Les kystes sont des lésions anormales pouvant se développer sur les ovaires, qui peuvent être de nature cancéreuse ou non. Plus de 65 % des kystes ovariens détectés à l'échographie sont bénins. Si les kystes bénins ne présentent pas de risque grave pour la santé, les symptômes qu'ils engendrent, leur taille ou leur localisation peuvent toutefois motiver une intervention chirurgicale destinée à les retirer. Certains peuvent régresser spontanément.

De 10 à 15 % des kystes sont dits « *borderline* » : ils ont un profil intermédiaire entre bénin et cancéreux (voir le paragraphe « Que sont les cancers de l'ovaire ? », page 8).

## L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)

Cet examen est prescrit dans les cas où l'échographe n'arrive pas à déterminer précisément la nature du kyste. L'IRM permet en effet d'obtenir des images plus précises des structures de l'organisme. Quelques dizaines de minutes avant l'examen, un produit de contraste est injecté par voie intra-veineuse à la patiente : il fait ressortir à l'image les vaisseaux sanguins dans lesquels il circule. Les tumeurs formant de nombreux vaisseaux anormaux, l'IRM permet de mieux les repérer. L'examen dure une trentaine de minutes.

## Le bilan biologique

Le bilan biologique repose essentiellement sur le dosage sanguin du CA-125, une protéine servant de marqueur tumoral. Il complète les examens

## LES SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC

d'imagerie lorsque ceux-ci font apparaître une masse indéterminée. Un taux élevé de CA-125 indique un risque plus élevé de tumeur maligne. Le dosage du CA-125 peut être associé à celui du CA-19-9, une autre protéine pouvant suggérer la présence d'une tumeur épithéliale, ou parfois de la protéine HE4 (*Human Epididymis protein 4*), surexprimée dans les tissus tumoraux de l'ovaire et lors d'autres affections.

Le dosage d'autres marqueurs spécifiques de certains cancers de l'ovaire atteignant la femme jeune, notamment les tumeurs non épithéliales, peut être utile au diagnostic : alphafœtoprotéine (alpha FP), gonadotrophine chorionique humaine (HCG), inhibine, antigène carcinoembryonnaire (ACE), etc.

### Le diagnostic histologique

Le diagnostic histologique correspond à l'analyse sous microscope des cellules d'un ou plusieurs échantillon(s) de tissu suspect. En effet, malgré les précisions apportées par les examens précédents, c'est seulement en pratiquant cette analyse que le diagnostic de cancer pourra être confirmé ou écarté avec certitude. Le prélèvement des échantillons est réalisé par biopsie, généralement par laparoscopie (ou coelioscopie) sous anesthésie générale : le chirurgien incise la paroi abdominale sur quelques millimètres par lesquels il introduit des instruments de guidage (sonde visuelle) et de prélèvement jusqu'aux lésions. Il utilise alors un fin bistouri qui lui permet de prendre un (ou des) échantillon(s) en quantité suffisante pour pratiquer toutes les analyses nécessaires au diagnostic et s'il s'agit d'un cancer, à la décision du traitement.

La biopsie doit prélever au minimum l'intégralité du tissu suspect ; dans certains cas, elle peut nécessiter une ovariectomie (ablation de l'ovaire) totale. Si l'imagerie a montré qu'il pouvait exister des lésions au niveau des organes environnants, plusieurs prélèvements de tissus devront alors être réalisés.

### Les échantillons prélevés font ensuite l'objet :

- d'une analyse anatomopathologique : leur aspect sera observé sous microscope pour confirmer ou infirmer la nature cancéreuse de la tumeur ;
- d'une recherche de mutation des gènes BRCA dans de nombreux cas. Si celle-ci est retrouvée, la patiente est orientée vers une consultation d'oncogénétique.



## Le bilan d'extension

Si le diagnostic de cancer de l'ovaire est confirmé, le médecin réalise un bilan d'extension, qui permet de décrire l'avancement de la maladie et son éventuelle propagation au niveau d'autres organes ou tissus. Il aide le médecin à choisir le traitement le plus adapté pour sa patiente.

*Le bilan d'extension permet de décrire l'avancement de la maladie et de choisir le traitement le plus adapté à la patiente.*

### Le bilan d'extension repose sur plusieurs examens complémentaires :

- **un bilan biologique complet** qui apporte des précisions sur l'état de santé général de la patiente au moment du diagnostic. Il peut être utile pour adapter la posologie (dosage, fréquence d'administration...) de certains traitements ;
- **un scanner (ou tomodensitométrie TDM)** thoraco-abdomino-pelvien qui permet d'évaluer si la tumeur s'est étendue au-delà des ovaires. Comme la radiographie classique, le principe du scanner repose sur l'utilisation de rayons X. En revanche, le scanner permet d'obtenir, au lieu d'une image plane, des images en 3D du corps. Il permet au médecin de voir si la tumeur s'est étendue au niveau de la région pelvienne, de l'abdomen, voire des poumons. En pratique, l'examen dure environ trente minutes. Avant de réaliser l'examen, un produit de contraste est injecté à la patiente : il permet de mieux différencier les organes sur les images. Celles-ci sont collectées sur ordinateur et analysées par un radiologue.

### Si le cancer semble avancé, différents examens peuvent également être réalisés afin de mesurer l'étendue de la maladie, comme :

- un prélèvement d'échantillons du péritoine ;
- parfois un PET-scan (imagerie par émission de positons) pour mieux visualiser l'emplacement d'éventuelles lésions à distance ;
- une coelioscopie (voir page 24) pour prélever et analyser des tissus, mais aussi vérifier si les tumeurs peuvent être toutes retirées.

## Les différents stades et grades du cancer de l'ovaire

**Le stade de la maladie est déterminé selon la taille de la tumeur et sa propagation aux ganglions voisins ou aux organes à distance.**

**La tumeur est classifiée en :**

- **STADE I :** la tumeur reste localisée au niveau d'un ou des deux ovaires ;
- **STADE II :** le cancer atteint les organes voisins : utérus, trompes de Fallope, vessie, etc. ;
- **STADE III :** la tumeur a atteint des tissus plus éloignés comme le péritoine ou les ganglions de la région pelvienne ;
- **STADE IV :** des cellules cancéreuses se sont disséminées dans l'organisme et ont donné naissance à une/des métastase(s) à distance des ovaires : poumons, foie, rate...

Ces stades sont également subdivisés en A, B, C, D. Les stades I et le stade II B sont des cancers considérés « précoces ». À partir du stade II C, lorsque la tumeur s'est étendue aux organes pelviens et qu'on constate d'autres signes comme la rupture de la membrane de la tumeur ou des cellules cancéreuses dans le liquide abdominal, il s'agit de cancers « avancés ».

L'analyse microscopique des cellules tumorales permet parallèlement de déterminer le grade de la tumeur qui dépend de son degré de malignité, de son caractère évolutif et de son agressivité. Les tumeurs dont les cellules malignes sont assez proches des cellules normales et se multiplient lentement sont dites « de bas grade », tandis que celles qui sont très anormales, croissent rapidement et se disséminent facilement sont « de haut grade ».

# Les traitements

La chirurgie est le traitement de référence du cancer de l'ovaire. Lorsque le cancer est agressif ou avancé, la chimiothérapie est généralement combinée à la chirurgie. Des thérapies ciblées peuvent compléter le traitement.

Le traitement du cancer de l'ovaire est adapté à chaque patiente en fonction de son âge, de ses antécédents médicaux et chirurgicaux, de son état de santé global et des caractéristiques de la tumeur. Le choix du traitement est discuté lors d'une **réunion de concertation pluridisciplinaire** (RCP) rassemblant des médecins de spécialités différentes : gynécologue, chirurgien, oncologue médical (cancérologue)...

Ensemble, ils établissent une proposition de traitements qui est ensuite expliquée et discutée avec la patiente lors d'une consultation spécifique avec le médecin responsable de la prise en charge.

## La chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence du cancer de l'ovaire. Elle vise à supprimer la totalité de la tumeur et des cellules cancéreuses qui pourraient migrer vers les organes voisins.

À moins que l'état général de la patiente ne le permette pas, la chirurgie est systématiquement proposée pour les tumeurs ovariennes de stades I, II ou III, mais des traitements complémentaires doivent être associés à la chirurgie, parfois même au stade précoce. Pour les tumeurs de stade IV, l'intérêt de la chirurgie est discuté selon la taille et la localisation de la tumeur et des métastases.

## LES TRAITEMENTS

**Déroulement de l'opération**

L'opération est conduite sous anesthésie générale. Elle dure environ une heure lorsque la tumeur est à un stade précoce mais peut durer jusqu'à six heures lorsque la tumeur est très évoluée et a atteint d'autres organes.

**Le type d'intervention proposé dépend principalement du stade de la maladie :**

- **lorsque la tumeur est à un stade précoce**, sans extension aux ganglions ou aux organes voisins, l'opération est réalisée sous coelioscopie ou laparoscopie : de petites incisions de quelques millimètres sont réalisées au niveau de la paroi abdominale afin d'introduire les instruments chirurgicaux et la sonde optique permettant au chirurgien de visualiser les gestes qu'il réalise ;
- **lorsque d'autres organes sont atteints**, le chirurgien effectue ce que l'on appelle une laparotomie, c'est-à-dire une incision de l'abdomen depuis le sternum jusqu'au pubis.

Dans tous les cas, le chirurgien prélève des cellules du péritoine pour les analyser et procède ensuite à une annexectomie bilatérale : il retire les deux ovaires et, par précaution, les trompes de Fallope. De la même façon, l'utérus est également retiré : on parle d'hystérectomie. Une exception peut cependant être envisagée dans certains cas, chez les femmes en âge de procréer et ayant un désir d'enfant (voir page 26).

**D'autres tissus peuvent être retirés :**

- les ganglions lymphatiques de la cavité abdominale s'ils sont anormaux. Ce « curage ganglionnaire » permet de réduire le risque de dissémination secondaire des cellules cancéreuses vers des organes à distance ;
- l'épiploon, une partie du péritoine accolée à l'intestin ;
- l'appendice.

Le traitement des **tumeurs les plus avancées** peut nécessiter d'étendre la chirurgie à d'autres organes : la vessie, la rate, mais aussi une partie du côlon, du rectum ou du péritoine. Lors de l'opération, le chirurgien inspecte les organes avec attention et retire de façon optimale les tissus atteints. L'objectif est d'enlever la totalité, ou à défaut le maximum, des tissus comportant des cellules cancéreuses.

Ceux-ci sont analysés par microscopie dans un second temps afin d'évaluer si la totalité des cellules cancéreuses ont été ou non retirées. Si ce n'est pas le cas, un traitement complémentaire pourra être proposé.

### Les suites de l'intervention

L'opération chirurgicale nécessite une hospitalisation d'une à trois semaines selon le type d'intervention réalisée.

Dans les premiers jours suivant l'opération, les douleurs sont fréquentes et prises en charge par un traitement antalgique approprié. Par ailleurs, la chirurgie peut entraîner un certain nombre de symptômes :

- **la formation d'un œdème des jambes** due au retrait des ganglions lymphatiques abdominaux, qui peut nécessiter un drainage manuel ou le port de collants de contention. L'accumulation de lymphes dans l'abdomen peut, quant à elle, nécessiter la pose de drains, voire une intervention spécifique ;
- **une infection urinaire ou des troubles intestinaux** (constipation), qui peuvent apparaître dans les jours suivant la chirurgie et seront traités.

Comme pour toutes les interventions, la chirurgie du cancer de l'ovaire expose également la patiente à un faible risque d'hémorragie, de phlébite et d'infection. Une prise en charge appropriée sera initiée si besoin. S'il y a eu ablation d'une partie du système digestif, une surveillance étroite de la qualité de cicatrisation est nécessaire. Si celle-ci n'est pas satisfaisante, une nouvelle intervention peut être envisagée.

Enfin, chez les jeunes femmes, le retrait des ovaires entraîne une ménopause chirurgicale définitive. Cela rend indispensable la prise en compte d'un éventuel désir d'enfant (voir encadré, page 26) et de l'impact potentiel d'une ménopause précoce, si elle est provoquée avant l'âge de 45 ans.

**L'opération chirurgicale nécessite une hospitalisation d'une à trois semaines selon le type d'intervention réalisée.**

## Traitements et désir d'enfant

Lorsqu'une femme atteinte d'un cancer de l'ovaire envisage une grossesse après sa maladie, différentes solutions sont possibles selon son âge, son état de santé, la nature de la tumeur et le stade d'évolution de la maladie. Toutes les options seront discutées à l'occasion d'une consultation de fertilité avec l'équipe soignante.

Chez certaines femmes ayant un cancer ovarien peu agressif et localisé, en particulier non épithélial (tumeurs germinales ou des cordons sexuels), une chirurgie conservatrice préservant l'ovaire non atteint, la trompe de Fallope et l'utérus est souvent proposée, dès lors qu'elle est possible. Dans ce cas, la grossesse est théoriquement possible. Pour autant, l'absence d'un ovaire est associée à une diminution de la réserve ovarienne et les traitements complémentaires par chimiothérapie peuvent être toxiques pour la fonction ovarienne.

La fertilité peut donc être réduite de façon transitoire, partielle ou définitive selon l'âge de la patiente et du type de médicament utilisé. Ainsi, les femmes de moins de 35 ans peuvent retrouver une fertilité satisfaisante dans plus de la moitié des cas. Mais après 40 ans, ce pourcentage chute de manière importante avec un risque accru de ménopause précoce.

Si la fertilité est recouvrée, un délai d'au moins six mois à un an avant une grossesse est recommandé pour que la toxicité de la chimiothérapie sur les cellules ovariennes disparaisse, mais il peut être parfois plus long afin qu'un certain délai de rémission de la maladie soit déjà passé.

Si la fertilité n'est pas recouvrée, la patiente peut parfois envisager de recourir à un don d'ovocyte. Les techniques de congélation ovocytaire ou embryonnaire, issues de la fécondation *in vitro* des ovules de la patiente avec les spermatozoïdes de son conjoint, sont parfois possibles avant le début des traitements.

Lorsqu'une chirurgie conservatrice des ovaires et des trompes n'est pas envisageable mais que l'utérus peut être conservé, la cryoconservation dans de l'azote liquide d'ovocytes ou de tissu ovarien prélevé chez la patiente peut être discutée. À l'issue de la maladie, la maturation des follicules récupérés du tissu ovarien pourrait être obtenue en vue d'une fécondation *in vitro*.

Certaines de ces méthodes sont encore émergentes, d'autres bien maîtrisées. Le don d'ovocyte est également possible lorsque l'utérus a pu être conservé. Cependant, une chirurgie conservatrice de l'utérus n'est pas recommandée pour un cancer épithélial étendu au-delà des ovaires.



POUR EN SAVOIR PLUS, VOIR LE LIVRET « DEVENIR PARENT APRÈS UN CANCER ».

## La chimiothérapie

Dans le traitement du cancer de l'ovaire, la chimiothérapie est envisagée lorsque le risque de progression de la maladie est important, c'est-à-dire quand la tumeur n'est plus exclusivement localisée au niveau ovarien et/ou quand le grade de la tumeur est élevé.

Le protocole de chimiothérapie utilise un ou plusieurs médicaments spécialement développés pour agir contre les cellules cancéreuses.

### Les médicaments de chimiothérapie

Les molécules les plus fréquemment utilisées dans les cancers épithéliaux de l'ovaire sont le carboplatine (de la famille des sels de platine) et le paclitaxel (de la famille des taxanes). En cas d'allergie ou d'intolérance au paclitaxel, d'autres molécules comme le docétaxel peuvent être données.

## LES TRAITEMENTS

**La chimiothérapie  
peut être prescrite,  
en combinaison  
avec la chirurgie.**

Les médicaments de chimiothérapie peuvent être prescrits en combinaison avec la chirurgie. Si la chimiothérapie commence avant l'opération, elle est dite «néoadjuvante». Elle vise à réduire le volume de la tumeur et/ou à faciliter l'intervention si la chirurgie n'est pas possible d'emblée ou s'il existe des lésions

hépatiques ou des métastases pulmonaires. Plus souvent, la chimiothérapie du cancer de l'ovaire est «adjuvante», c'est-à-dire qu'elle commence quelques semaines après l'opération. Elle peut parfois être prescrite avant et après la chirurgie notamment dans les cancers avancés. Enfin, dans les tumeurs de stade très avancé (stade IV) ou en récurrence, la chimiothérapie peut être prescrite en dehors de toute chirurgie, afin de ralentir la croissance du cancer.

### Les modalités d'administration

La chimiothérapie est un traitement habituellement prévu pour plusieurs semaines, voire plusieurs mois, par «cures» (six en général). Lorsqu'une chimiothérapie à la fois néoadjuvante et adjuvante est nécessaire, il peut y avoir jusqu'à neuf cures.

Les médicaments de chimiothérapie sont administrés par perfusion intraveineuse, pendant plusieurs heures, en hôpital de jour ou à domicile.

Pour éviter de multiplier les piqûres dans les veines, une chambre implantable peut être posée sous la peau de la patiente, en dessous de la clavicule. Ce dispositif, encore appelé «Port-à-cath®», est constitué d'un petit réservoir et d'un cathéter qui relie ce dernier à la veine sous-claviculaire de la patiente. Il suffit ensuite au soignant de piquer à travers la peau directement dans la chambre afin d'administrer le traitement qui peut ensuite diffuser à tout l'organisme.

Dans certains cas particuliers, une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) peut être réalisée en fin de chirurgie intervalaire (réalisée après la chimiothérapie néoadjuvante et suivie d'une chimiothérapie adjuvante) pour augmenter l'efficacité de celle-ci. Des médicaments de chimiothérapie sont dilués dans un liquide chauffé, qui est introduit directement dans le péritoine où il «baigne» la zone pendant 90 minutes. Il est ensuite aspiré avant que le chirurgien ne referme



l'incision. Cette technique récente a donné des résultats encourageants mais n'est cependant pas encore un standard de traitement et doit être réalisée dans les établissements experts prenant en charge les cancers de l'ovaire.



**Les médicaments de chimiothérapie sont administrés par perfusion intraveineuse, pendant plusieurs heures, en hôpital de jour ou à domicile.**

## LES TRAITEMENTS

### Les effets secondaires de la chimiothérapie

Les effets indésirables des chimiothérapies sont directement liés à leur mode d'action. En effet, ces médicaments bloquent le processus de division des cellules. Or, si les cellules tumorales se caractérisent par un rythme de division particulièrement actif, les cellules saines se multiplient également. Ces dernières vont donc subir l'effet du médicament de la même façon, provoquant l'apparition des effets indésirables du traitement.

Les effets secondaires de la chimiothérapie varient d'une personne à l'autre en fonction des médicaments, de leur dosage et de leur mode d'administration. Les principaux effets secondaires des traitements du cancer de l'ovaire sont :

- **les nausées, les vomissements et les diarrhées** : ils sont particulièrement fréquents mais peuvent être prévenus ou évités par des traitements antinauséeux ou antidiarrhéiques spécifiques;
- **la toxicité envers les cellules sanguines** : une baisse du nombre de globules blancs (neutropénie), de globules rouges (anémie) et/ou de plaquettes (thrombopénie) peut être observée après une ou plusieurs cures de chimiothérapie. Ces phénomènes exposent respectivement la patiente à un risque d'infection, de fatigue et de saignements. Selon la gravité du déficit, des traitements visant à restaurer le taux de ces cellules peuvent être prescrits (facteurs de croissance, transfusion). Par ailleurs, ces phénomènes peuvent contraindre l'équipe soignante à adapter la posologie de la chimiothérapie, voire à la retarder ou l'arrêter temporairement;
- **moins souvent, une inflammation des muqueuses buccales**, une chute de cheveux (alopécie), des troubles de la sensibilité (engourdissement, fourmillement), de l'audition, des fonctions rénale ou cardiaque sont rapportés.

Dans la mesure du possible, l'équipe médicale proposera un traitement pour prévenir ou limiter ces troubles dont beaucoup sont transitoires.

**Les effets secondaires de la chimiothérapie varient d'une personne à l'autre** et en fonction du médicament utilisé.

## Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées désignent des médicaments capables de viser des mécanismes clés de la prolifération des cellules cancéreuses pour les détruire ou bloquer leur croissance. Ainsi, tout en assurant une action antitumorale plus précise, elles limitent la toxicité pour l'organisme. Elles sont indiquées dans les stades avancés des cancers épithéliaux de l'ovaire. Les études ont montré que les thérapies ciblées permettaient de réduire significativement les risques de rechute et d'augmenter le taux de survie des patientes.

*Les thérapies ciblées réduisent significativement les risques de rechute.*

### Les médicaments de thérapie ciblée et leur mode d'administration

#### LE BÉVACIZUMAB

Le **bévacizumab** est une molécule de thérapie ciblée indiquée pour traiter les stades avancés (stades III et IV) de cancers de l'ovaire. Il peut être prescrit en association avec la chimiothérapie puis seul pendant 15 mois. Il inhibe la formation de vaisseaux sanguins à proximité de la tumeur. Ce mécanisme d'action permet de réduire l'apport par le sang de nutriments et d'oxygène vers la tumeur, ce qui limite la croissance de celle-ci. Le bévacizumab est administré par voie intraveineuse.

#### LES INHIBITEURS DE PARP (POLY ADP-RIBOSE POLYMÉRASE)

L'**olaparib** est utilisé pour le traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer épithélial avancé qui ont une mutation des gènes BRCA ou un test HRD (appelé aussi GIS) positif et qui répondent à la chimiothérapie à base de carboplatine. En présence d'une mutation de BRCA, l'inhibition des enzymes PARP empêche les cellules cancéreuses de réparer leurs anomalies, qui vont ainsi mourir. Selon les cas, l'olaparib peut être utilisé seul ou associé au bévacizumab. Le traitement est poursuivi tant qu'il est bien toléré et efficace, pendant 2 ans maximum.

Le **niraparib** est un autre inhibiteur de PARP dont l'utilisation est autorisée pour toutes les patientes ayant un cancer de l'ovaire de haut grade et répondant bien à une chimiothérapie initiale à base de carboplatine et

## LES TRAITEMENTS

de paclitaxel, quel que soit le statut BRCA ou HRD. Cependant, comme les autres inhibiteurs de PARP, il est surtout efficace pour les patientes avec une mutation BRCA ou un test HRD+.

### Les effets secondaires des thérapies ciblées

Ces thérapies ciblées peuvent entraîner des effets indésirables tels que fatigue, hypertension artérielle pour le bévacicumab, anémie et troubles digestifs pour les inhibiteurs de PARP. Très rarement, les inhibiteurs de PARP peuvent engendrer, en situation de rechute de la maladie, un syndrome myélodysplasique/leucémie aigüe myéloïde. Des traitements spécifiques ou des ajustements de posologie peuvent limiter ces manifestations.

 POUR EN SAVOIR PLUS, VOIR LA FICHE « SOIGNER UN CANCER PAR THÉRAPIES CIBLÉES »

**La fatigue  
fait partie des  
principaux effets  
indésirables des  
thérapies ciblées.**



## La prise en charge des tumeurs non épithéliales et des tumeurs dites borderline (ou « frontière »)

**Les traitements diffèrent en fonction de la nature du tissu dans lequel les cellules tumorales se sont développées.**

### LES TUMEURS GERMINALES MALIGNES

Le traitement de référence de ces tumeurs est la chirurgie : l'intervention consiste en une annexectomie unilatérale. Une chimiothérapie spécifique à laquelle ces tumeurs sont très sensibles et qui associe cisplatine, étoposide et bléomycine (BEP) n'est cependant pas systématique pour les stades localisés. Le pronostic de cette maladie est bon : la majorité des patientes atteignent une rémission à long terme après la prise en charge initiale.

### LES TUMEURS STROMALES ET DES CORDONS SEXUELS

Ces tumeurs sont souvent diagnostiquées à un stade précoce, ce qui permet de proposer à la patiente une chirurgie préservant au mieux les fonctions de reproduction. Une chimiothérapie BEP est utilisée en complément pour les tumeurs à haut risque ou de stade avancé, avec de bons résultats (80 % de réponse au traitement).

### LES TUMEURS DITES « BORDERLINE » OU « FRONTIÈRE »

Le traitement de référence de ces tumeurs est l'annexectomie chez la femme qui n'est plus en âge de procréer. Chez la femme jeune et lorsque le cancer ne s'est pas étendu au péritoine ou n'a pas métastasé, il est possible de n'enlever que l'un des ovaires ou même une partie de l'ovaire pour préserver la capacité à concevoir ultérieurement, sous couvert d'une relecture de la tumeur et un avis de RCP expert ([www.ovaire-rare.org](http://www.ovaire-rare.org)). La chimiothérapie n'est pas nécessaire.

# Vivre avec et après la maladie

Le diagnostic d'un cancer de l'ovaire est un choc pour la femme atteinte de la maladie et pour son entourage. L'équipe soignante de l'établissement hospitalier et les associations de patients sont là pour les accompagner et les aider à surmonter leurs difficultés pendant et après cette épreuve.

## L'annonce de la maladie

L'annonce du cancer de l'ovaire constitue pour les patientes un bouleversement émotionnel et psychologique majeur. Il est d'autant plus important que souvent, les patientes ont consulté pour des inconforts digestifs et de la fatigue sans imaginer que les ovaires puissent être en cause. Elles ont alors reçu un diagnostic de cancer parfois avancé, dont les traitements peuvent être urgents et lourds. Le dialogue avec l'équipe médicale permet aux femmes touchées par la maladie de participer activement à leur prise en charge. Mais même si elles sont invitées à participer aux décisions thérapeutiques, elles peuvent parfois se sentir dépassées. Outre les interrogations immédiates concernant les examens, le traitement, le séjour à l'hôpital ou les frais médicaux, des questions sur l'avenir peuvent se poser pendant la consultation d'annonce, notamment sur la fertilité et la sexualité. L'oncologue et l'équipe soignante sont là pour y répondre dès l'annonce et tout au long de la prise en charge. Les discussions permettent à la patiente et à ses proches d'être écoutés, de mieux comprendre l'information délivrée, de poser des questions relatives aux différentes étapes du traitement proposé, de formuler des craintes ou encore d'être aidés tant sur les démarches administratives que sur l'impact psychologique.

## Les soins de support

Les soins de support désignent l'ensemble des soins nécessaires aux personnes malades conjointement aux traitements spécifiques. Proposés dès l'annonce de la maladie par l'équipe soignante, ils ont pour but d'assurer à chaque patiente un accompagnement global pendant les traitements et au-delà, pendant le suivi post-traitement. Ils font aujourd'hui partie intégrante de la prise en charge de la maladie. Leur bénéfice sur la qualité de vie des patientes est « *indiscutable* » selon l'Institut national du cancer (INCa) et ils contribueraient à réduire les effets de la maladie, à favoriser l'adhésion aux traitements et à en améliorer les résultats. Outre le traitement de la douleur, les soins de support dans la prise en charge d'un cancer intègrent obligatoirement un suivi nutritionnel, un soutien psychologique et un accompagnement social assurés par des professionnels dédiés. D'autres services utiles pour le bien-être, l'image de soi et la forme physique peuvent être proposés comme les soins esthétiques et l'activité physique adaptée.

L'équipe soignante est également à l'écoute des éventuels effets secondaires des traitements et la fatigue engendrée par la maladie : elle peut mettre en œuvre des moyens de les soulager pour améliorer la qualité de vie de la patiente. La question du maintien de l'activité professionnelle peut également être discutée dès le début de la prise en charge. En effet, selon l'état de santé de la patiente, son ressenti et son type d'activité, un arrêt de travail de quelques semaines ou mois peut être prescrit.

Parmi les soins de support figure également la préservation de la fertilité. Si la patiente envisage d'avoir des enfants, ce projet doit être abordé avec l'équipe médicale de façon à prévoir avant tout traitement une consultation de préservation de la fertilité (voir page 26). Selon sa situation, elle pourra être orientée vers un centre d'assistance médicale à la procréation (AMP) spécialisé en oncofertilité.

Parallèlement aux soins de supports hospitaliers, le recours aux associations de patients peut être très précieux pour se sentir informé(e) et épaulé(e). Ces structures proposent souvent des permanences téléphoniques, des groupes d'échange et des activités destinés aux patientes et à leurs proches (voir « Les contacts », page 43).



POUR EN SAVOIR PLUS, VOIR LA COLLECTION « MIEUX VIVRE » DÉDIÉE AUX SOINS DE SUPPORT (NUTRITION, ACTIVITÉ PHYSIQUE ADAPTÉE, DOULEUR, ETC.)

## Après la maladie

Après la fin des traitements, un suivi médical est nécessaire pour détecter le plus tôt possible les signes d'une éventuelle récurrence. Le suivi permet également de traiter les effets indésirables à long terme et d'aider la femme à retrouver un équilibre psychologique, relationnel et professionnel. Il repose sur un examen clinique régulier, qui peut intégrer si besoin des examens complémentaires (dosage des marqueurs tumoraux CA-125, examens d'imagerie, etc.). En général, une consultation médicale est recommandée tous les trois ou quatre mois pendant deux ans, puis tous les six mois et pendant les trois années suivantes, puis tous les ans. Le rythme est adapté à chaque situation. Chez les femmes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice, un suivi particulier de l'ovaire restant est réalisé par échographie pelvienne.

Le retrait des ovaires entraîne chez les femmes en âge de procréer une ménopause chirurgicale dont les effets secondaires sont connus : bouffées de chaleur, prise de poids, troubles de l'humeur mais aussi sécheresse vaginale et baisse de la libido.

En cas de ménopause provoquée avant l'âge de 45 ans, il existe un surrisque de fragilité osseuse (ostéoporose) et d'accident cardiovasculaire. Un traitement hormonal de la ménopause (THM) peut améliorer ces symptômes et prévenir ces risques osseux et cardiovasculaire, sans risque supplémentaire de récurrence, pour plusieurs types de cancers de l'ovaire comme les cancers épithéliaux de haut grade, les plus fréquents, et certaines tumeurs non épithéliales. Il est cependant contre-indiqué ou à utiliser avec prudence dans certaines tumeurs ovariennes dépendantes de l'activité hormonale ou borderline. Il est donc utile de discuter de la possibilité de mettre en place un THM en RCP spécialisée.

La vie sexuelle peut être perturbée par la maladie, non seulement du fait de son impact psychologique, mais aussi de l'impact physique des traitements. Si le THM n'est pas entrepris ou que son efficacité se révèle insuffisante, il est possible de recourir à des hydratants et lubrifiants locaux pour améliorer le confort sexuel. Un accompagnement en oncosexualité peut être proposé par l'équipe soignante et fait partie de la prise en charge de l'après-cancer.





# Les espoirs de la recherche

En explorant les mécanismes biologiques du cancer de l'ovaire, la recherche peut apporter de nouvelles connaissances sur la maladie et permettre d'identifier de nouvelles voies d'action. Elle contribue ainsi au développement d'outils diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques plus performants. L'objectif : mieux lutter contre la maladie et ses conséquences sur la qualité de vie des femmes atteintes.

## Identifier des facteurs de risque

Afin d'améliorer la prévention et la détection du cancer de l'ovaire, les scientifiques cherchent à déterminer des facteurs de risque de la maladie. Une meilleure connaissance des prédispositions familiales permettra de mieux cibler les femmes à haut risque. D'autre part, le risque de cancers épithéliaux à cellules claires, épidermoïdes ou séreux de bas grade est plus élevé chez les femmes ayant une endométriose et les deux pathologies présentent 28 caractéristiques génétiques communes. Un dépistage ciblé de ces cancers de l'ovaire pourrait donc à l'avenir être envisagé chez les femmes atteintes d'endométriose.

Parmi les facteurs de risque de cancer de l'ovaire récemment mis en évidence figure également la sédentarité (plus de 6 heures en position assise par jour en-dehors des heures de travail).

## De nouveaux biomarqueurs pour mieux diagnostiquer

Une meilleure compréhension de la biologie des tumeurs de l'ovaire et la découverte de nouveaux biomarqueurs de la maladie permettront d'améliorer le diagnostic, le pronostic, la réponse aux traitements et la qualité de vie des patientes. Cela contribuera également à la mise au point de nouvelles thérapies ciblées plus efficaces, en particulier pour les cancers de l'ovaire au stade avancé où les résistances aux médicaments, les rechutes ou les métastases peuvent compliquer le traitement. Ainsi, 35 nouveaux biomarqueurs de la maladie récemment identifiés pourraient compléter le CA-125 pour optimiser la détection de ces cancers.

## Une connaissance plus fine de l'origine cellulaire des tumeurs

On sait aujourd'hui que le cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire peut se développer à la fois à partir de cellules de l'ovaire et des trompes de Fallope. Cette « hétérogénéité tumorale » pourrait expliquer des différences de sensibilité aux traitements entre les patientes. Elle pourrait désormais être prise en compte pour le développement de stratégies thérapeutiques plus précises. Cela pourrait également permettre d'envisager dans certains cas la seule ablation des trompes pour la chirurgie préventive des femmes à risque.

## Les nouvelles voies des thérapies ciblées

Des thérapies ciblées sont déjà utilisées dans le cancer de l'ovaire, mais de nouvelles options doivent permettre d'augmenter l'efficacité des traitements. Plusieurs molécules agissant sur des protéines ou voies de signalisation impliquées dans la croissance tumorale ou la migration cellulaire font aujourd'hui l'objet d'essais cliniques. Un inhibiteur de protéine kinase ciblant une voie appelée MEK semble par exemple donner de bons résultats

sur les carcinomes séreux de bas grade. De même, une molécule qui inhibe une protéine impliquée dans la réplication cellulaire et la réparation de l'ADN tumoral, semble prometteuse en association avec une chimiothérapie en cas de cancer de l'ovaire avancé.

## Des enjeux de qualité de vie pour les inhibiteurs de PARP

Dans le traitement des cancers avancés de l'ovaire, les inhibiteurs de PARP (voir page 31) ont représenté une avancée majeure. Une étude a montré que l'association de deux d'entre eux chez des patientes HRD pouvaient diminuer jusqu'à 85 % le risque de progression de la maladie et de décès. En 2022, de nouvelles données indiquent que ces traitements réduiraient le risque de décès de 38 %. Pris actuellement sur 15 mois ou deux ans, ces médicaments doivent désormais faire l'objet de recherches pour améliorer la qualité de vie des femmes sous traitement afin qu'elles puissent en bénéficier plus longtemps.



## La piste des immunothérapies

Jusqu'à présent, l'immunothérapie avait donné des résultats décevants dans les cancers de l'ovaire. Mais lorsque les anticorps monoclonaux se combinent avec d'autres molécules (on parle d'anticorps conjugués), elle devient plus efficace. Par exemple, des femmes avec un cancer de l'ovaire résistant à la chimiothérapie reçoivent actuellement des anticorps conjugués à la chimiothérapie : l'anticorps s'attache à une protéine surexprimée dans 25 % des tumeurs de l'ovaire et délivre la chimiothérapie de façon ciblée aux cellules cancéreuses.

### Les tumeurs rares ne sont pas oubliées

Plusieurs études et essais cliniques en cours concernent les tumeurs rares de l'ovaire, carcinome à cellules claires, carcinome séromucineux, carcinome à petites cellules... Certains ont pour objectif de mieux comprendre les spécificités de ces tumeurs pour mieux les prendre en charge, d'autres évaluent l'efficacité de traitements par immunothérapie, thérapies ciblées et/ou chimiothérapie. Ainsi, une étude évalue actuellement l'efficacité et la tolérance de traitements ciblés en fonction de biomarqueurs d'anomalies génétiques chez des femmes atteintes de tumeurs ovariennes épithéliales rares et persistantes ou en rechute. Une autre, en cours de recrutement, a pour but d'évaluer la combinaison d'une immunothérapie avec une chimiothérapie à base d'étoposide et de cisplatine chez des femmes atteintes d'un carcinome ovarien à petites cellules avancé.

## La Fondation ARC et la recherche sur les cancers de l'ovaire

**La Fondation ARC soutient des équipes de recherche qui travaillent à améliorer la prévention des cancers de l'ovaire liés à des prédispositions génétiques, la connaissance de la biologie des tumeurs de l'ovaire, leur diagnostic et à évaluer de nouvelles approches thérapeutiques. De 2017 à 2021, la Fondation ARC a soutenu 29 projets de recherche portant sur les cancers de l'ovaire, pour un montant total de plus de 3,4 millions d'euros.**

### → MIEUX IDENTIFIER LES PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES

Plusieurs équipes financées cherchent à caractériser les différentes mutations des gènes BRCA 1 et 2 qui prédisposent aux cancers de l'ovaire. L'objectif est, d'une part, de mieux identifier les personnes porteuses de ces mutations afin de leur proposer une prévention et un dépistage adaptés et d'autre part d'évaluer leur impact sur l'action des thérapies ciblées « inhibiteurs de PARP ».

### → DÉCRYPTER LA BIOLOGIE DES TUMEURS DE L'OVAIRE

D'autres équipes travaillent à identifier les caractéristiques biologiques et le comportement ambivalent des cellules immunitaires présentes dans les tumeurs de l'ovaire. Il s'agit par exemple de cellules en charge d'activer le système immunitaire contre les cellules cancéreuses mais qui provoquent une inflammation trop importante (macrophages) ou de cellules, capables d'éliminer les cellules cancéreuses et de coordonner l'ensemble de la réaction immunitaire, qui arrêtent pourtant prématurément la réaction immunitaire (lymphocytes T). Ces travaux visent à comprendre comment contrer ces déficiences qui favorisent la survenue des tumeurs de l'ovaire et leur progression.

Par ailleurs, une équipe étudie des cellules qui constituent un tissu de soutien et nourricier, les « fibroblastes », nommés en l'occurrence CAF pour « fibroblastes associés au cancer ». Elle a découvert que sous l'influence des tumeurs ovariennes, certains CAF contribueraient à leur croissance et à leur dissémination.

➔ AMÉLIORER LE DIAGNOSTIC ET ÉVALUER DE NOUVELLES  
APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

L'enjeu d'autres projets financés par la Fondation ARC est de transférer l'ensemble de ces nouvelles connaissances sur la biologie des tumeurs de l'ovaire à l'amélioration de la prise en charge des patientes. Des recherches cliniques ont pour enjeu de caractériser différents sous-types de cancers de l'ovaire en identifiant des ensembles de biomarqueurs qui, combinés, permettraient de prédire leur réponse aux traitements actuels. À terme, leur objectif est aussi de proposer des approches thérapeutiques plus efficaces, mieux adaptées aux caractéristiques biologiques de la tumeur.

# LES CONTACTS

## L'Institut national du cancer (INCa)

Consacre un dossier sur les cancers de l'ovaire sur son site [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr). L'Institut y propose notamment un annuaire des associations et des lieux de prise en charge du cancer. L'INCa met également à disposition des patientes et des proches, un service d'information et d'écoute au 0 805 123 124 (service et appel gratuits) du lundi au vendredi de 9h à 19h et le samedi de 9h à 14h.

## Gineco

Groupe spécialisé en recherche clinique et translationnelle dans le domaine des cancers de la femme (cancers gynécologiques et cancer du sein métastatique). Il met en place et coordonne des essais cliniques en France comme à l'international.

[www.arcagy.org/arcagy-gineco-organisation-et-recherche](http://www.arcagy.org/arcagy-gineco-organisation-et-recherche)

## L'observatoire des tumeurs malignes rares gynécologiques

Offre des services d'expertise et de second avis aux professionnels de santé, ainsi que de l'information pour le grand public.

[www.ovaire-rare.org](http://www.ovaire-rare.org)

## IMAGYN (Initiative des Malades Atteintes de cancers GYNécologiques)

Association créée en 2014 par une dizaine de patientes atteintes de cancers gynécologiques pour sensibiliser, partager, soutenir, informer les patientes, leur famille, leurs proches et toute personne concernée par tous les aspects des maladies gynécologiques (prévention, annonce, suivi, prise en charge pendant et après le traitement).

[www.imagyn.org](http://www.imagyn.org)

## Rose up

L'association RoseUp accompagne, informe et défend les droits des femmes touchées par le cancer pendant et après le cancer. Elle édite *Rose Magazine*, un magazine gratuit et un site d'information et de témoignages pour les femmes concernées par le cancer.

[www.rose-up.fr](http://www.rose-up.fr)

[www.rosemagazine.fr](http://www.rosemagazine.fr)

## La Ligue contre le cancer

Les 103 Comités départementaux de la Ligue contre le cancer mettent à disposition des malades de nombreux services d'aide et d'information :

[www.ligue-cancer.net/article/26257\\_la-ligue-pres-de-chez-vous](http://www.ligue-cancer.net/article/26257_la-ligue-pres-de-chez-vous)

## Notre objectif : guérir le cancer, tous les cancers



© ERIC M. JENCKE NOIRE/FONDATION ARC

## Pour agir aux côtés de la **Fondation ARC**

- Faites un don par chèque ou sur notre site sécurisé :  
**[www.fondation-arc.org](http://www.fondation-arc.org)**
- Organisez une collecte
- Pour toute autre initiative, contactez-nous au :  
**01 45 59 59 09** ou **[donateurs@fondation-arc.org](mailto:donateurs@fondation-arc.org)**
- Informez-vous sur les legs, donations et assurances-vie au :  
**01 45 59 59 62**

