

DEPISTAGE ECHOGRAPHIQUE DU CANCER DE L'OVAIRE

En 30 ans, les différents traitements chirurgicaux et chimiothérapiques ont assez peu modifié le taux de survie à 5 ans des cancers de l'ovaire (tableau 2). Celui-ci est actuellement en France de 32% tous stades confondus

Le facteur essentiel du pronostic est la découverte à un stade précoce (Stade I) (tableau 2)

Malheureusement, la majorité des tumeurs sont diagnostiquées au stade III (70%) et IV (5%) avec un taux de survie à 5 ans de 5 à 25 % alors que seulement 15% des tumeurs sont découvertes au stade I avec un taux de survie de 85 à 95% et 10% au stade II avec un taux de survie de 37 à 79%.

Peut-on et doit-on pour cela effectuer un dépistage global ou ciblé du cancer de l'ovaire car si l'évolution est rapide et l'intervalle de dépistage trop long, la mortalité ne sera pas réduite quelque soit la sensibilité et la spécificité du test.

I) Dépistage

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a défini des critères d'évaluation du dépistage systématique d'une maladie (tableau 1)

A) Problème important de santé

Le cancer de l'ovaire tue chaque année 3200 femmes en France.

C'est la quatrième cause de mort de la femme entre 55 et 74 ans par cancer.

Le cancer de l'ovaire est responsable de 50% des cancers gynécologiques. C'est le plus meurtrier d'entre eux et il tue plus que les cancers du col et de l'endomètre réunis.

En France, les cancers de l'ovaire atteignent environ une femme sur 70 (1.4%) avec une incidence annuelle moyenne évaluée entre 9.7 et 11.1 pour 100000 femmes. Cette incidence est plus élevée dans les pays nordiques et plus basse dans les pays méditerranéens.

B) Traitement efficace pour les patients atteints d'une forme localisée

L'hystérectomie totale avec ovariectomie bilatérale chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire au stade I est associée à un pronostic favorable à long terme

A ce jour, il n'y a pas cependant de démonstration de la réduction de la mortalité après dépistage systématique du cancer de l'ovaire.

C) Possibilité de diagnostic et de traitement disponible

Les deux techniques utilisées (dosage du CA 125 et échographie pelvienne par voie vaginale avec ou sans doppler couleur) sont disponibles dans la majorité des cas

Il en est de même pour les techniques chirurgicales même si l'on doit rappeler la nécessité d'une intervention en milieu gynécologique oncologique en cas de suspicion de cancer ovarien

D) Stade latent ou peu symptomatique de la maladie

Il n'existe pas de lésion précancéreuse identifiée pour le cancer de l'ovaire

Compte tenu de l'excellent pronostic de la majorité des tumeurs au stade I, celui-ci est considéré comme phase latente pour l'évaluation du dépistage

C'est donc le dépistage du cancer de l'ovaire au stade I qui est proposé et qui doit être validé

E) Connaissance de l'histoire naturelle de la maladie

L'histoire naturelle de la maladie et l'évolution de la phase latente vers la maladie clinique doit être connue. Ce n'est pas tout à fait le cas pour les cancers ovariens et des lésions

borderlines: temps d'évolution et de passage du stade I aux autres stades incertains (court pour

certaines tumeurs, beaucoup plus long pour d'autres), faible nombre des lésions découvertes au stade II ce qui laisse supposer un passage rapide (ou d'emblée) de certaines tumeurs au stade III.

Certaines tumeurs ne dépassent peut être pas le stade I. Inversement 9% des cancers naissent directement du péritoine et pourront échapper au dépistage

F)Efficacité de la technique utilisée pour le dépistage

CA 125

Le CA 125 a globalement une sensibilité de 80% et une spécificité de 97% dans les cancers épithéliaux. Mais sa sensibilité n'est que de 30 à 50% dans les stades I et son élévation peut être liée à de nombreuses autres causes malignes ou bénignes (tableau 4) la spécificité et la sensibilité du CA 125 sont donc insuffisantes pour l'utiliser comme seul marqueur dans le dépistage .

Echographie

la normalité échographique des ovaires ne peut être affirmée que s'ils ont été visualisés

La taux de détection des ovaires au cours de la ménopause dépend

De l'age

De la durée depuis la ménopause

De la position des ovaires

De la présence de l'utérus comme point de repère

Des ATCD de chirurgie ovarienne ou annexielle

De l'expérience de l'échographiste

La voie vaginale est la plus performante mais parfois, des ovaires hauts situés ne seront visualisés que par voie abdominale.

Une vessie partiellement remplie peut aider à visualiser l'ovaire par voie vaginale en période post ménopausique

Schématiquement, il existe une diminution de volume progressif du volume ovarien de 8.6 cm³ (±.3) avec un diamètre moyen de 2.5 cm au cours de la première année de la ménopause à 2.2 cm³(±1.4) avec un diamètre moyen de 1.3 cm,15 ans après la ménopause(tableau 15)

Les taux publiés de détection des ovaires normaux en post ménopause sont variables ce qui est en partie lié à des critères plus ou moins restrictifs d'identification .

Tepper (1995) en visualise 97% par voie vaginale. Weiner (1993) retrouve un taux inférieur et surtout qui décroît avec l'age (tableau 8).

Hill (98) montre qu'au moins un des deux ovaires est vu dans 75% des cas. Après intervention , ce taux passe à 65%(hystérectomie) et à 44% (chirurgie ovarienne).

G)Acceptabilité de la technique par la population dépistée

L'échographie pelvienne par voie vaginale est une technique parfaitement acceptée par la population dépistée

H) Qui dépister?

Population générale

L'incidence générale du cancer ovarien est globalement faible. En France, 4000 nouveaux cas apparaissent par an avec une incidence de 40 pour 100 000 femmes de plus de 45 ans. Ceci correspond à un risque général pour une femme d'avoir un cancer de l'ovaire au cours de sa vie à 1/70 (1.4%). Aux Etats Unis, l'incidence est semblable avec un risque de 1/50 à 1/70. (tableau 3)

Ce risque augmente avec l'âge, surtout après la ménopause

Dans 95% des cas, le cancer de l'ovaire est sporadique et ne permet donc pas de définir une population ciblée pour le dépistage

En prenant une prévalence de 50 cas de cancer ovarien pour 100000 femmes ménopausées, un test avec une spécificité de 99% et une sensibilité de 100% aura une valeur prédictive positive de 4.8% et sera positif chez 21 femmes dont une seule aura vraiment un cancer ovarien

Cette très faible valeur prédictive positive est en réalité encore beaucoup plus basse car aucun test n'a cette sensibilité et cette spécificité. De plus, la prévalence des cancers au stade I, qui est celle qui nous intéresse en dépistage, est inférieure à celle du cancer ovarien en général.

En effet, en estimant la durée du stade I entre 1 mois et 3 ans (grande variété d'agressivité des tumeurs ovariennes), la prévalence de cancers à un stade I varie de 10/100000 (25% d'une incidence générale de 40/100000) à 30/100000

Cette très faible valeur prédictive positive expose à une morbidité qui pourrait être supérieure aux bénéfices attendus par le dépistage (risques liés notamment aux interventions chirurgicales nécessaires au diagnostic)

Femmes à haut risques

5 à 7% des cancers ovariens surviennent chez des femmes ayant des antécédents familiaux de cancers ovariens.

Le plus souvent, il ne s'agit pas d'un syndrome héréditaire. Il a été estimé aux USA que s'il existe un antécédent au premier degré, le risque est 3.1 fois plus élevé que celui de la population générale (5% au cours de la vie). Si deux ou trois antécédents existent, le risque est multiplié par 4.6 (7% au cours de la vie).

Dans 3% des cas, où il existe deux ou plus de cancers ovariens au 1^{er} degré, ce qui correspond à 0.05% de la population, il s'agira d'un syndrome héréditaire avec un mode de transmission dominant. Le risque au cours de la vie est alors de 40% et au cours des générations, l'âge d'apparition du cancer avance de 10 à 15 ans.

Un test qui manque de spécificité dans la population générale peut cependant être utile dans une population à haut risque où par définition la prévalence est beaucoup plus élevée. Ainsi dans une population à haut risque, l'échographie a pu obtenir des valeurs prédictives positives de 35%.

Femmes à faible risque

L'utilisation de contraception orale diminue le risque au cours de la vie à 0.8% (au lieu de 1.8%). Cet effet persiste pendant 10 ans après l'arrêt de la contraception orale. La parité réduit le risque de 50%. De même le risque est réduit chez les femmes ayant une stérilisation tubaire (mécanisme méconnu, biais de recrutement ?)

Il est à noter que si la mortalité par cancer de l'ovaire continue de croître en France essentiellement chez les femmes de plus de 60 ans, elle diminue chez les femmes moins âgées (rôle de la contraception orale ?, attitude thérapeutique plus efficace ?)

D) Coût du dépistage acceptable

Il va bien entendu varier selon les pays et leurs systèmes de soins ce qui rend les comparaisons difficiles .

Aux USA, il a été calculé que le mode de dépistage le plus rentable économiquement était l'utilisation en première ligne du CA 125 puis de l'échographie endo vaginale en deuxième ligne. Le coût estimé est de 50000 \$ par an de vie sauvée

On connaît malheureusement la faible sensibilité du CA 125 dans le dépistage et cette attitude paraît difficile à soutenir médicalement

J)Processus de dépistage continu

Il faut que le dépistage soit continu et non pas effectué une fois et une fois pour toutes . Le test doit être capable de détecter les cas prévalents (présents dans la population au moment du test) et le cas incidents (qui vont se développer avec le temps)

Ceci n'est pas encore démontré pour le cancer de l'ovaire

II)Recommandations actuelles

Jusqu'à présent, les différentes études de dépistage se sont donc révélées très décevantes, Ainsi Bournes en 1993 dans une population à faible risque de 1601 patientes, détecte des anomalies ovariennes dans 61 cas (3.8%) dont 6 cancers : 3 borderlines, 3 cancers dont 2 à un stade I et 1 à un stade III ; Le rapport de cotes (odds ratio)d'une échographie ovarienne anormale est de 1/10 et pour un cancer au stade 1 de 1/30

Il est malheureusement manifeste qu'à ce jour aucune donnée validée ne permet d'envisager un dépistage de masse

Cette position est commune aux différents organismes nationaux et internationaux s'occupant de la santé publique

National Institute of Health (NIH) 1994

Toutes les femmes doivent avoir un examen gynécologique annuel

Actuellement, il n'y a pas d'argument pour proposer un dépistage systématique chez les femmes n'ayant pas d'antécédents familiaux ou un seul antécédent au premier degré

Une femme ayant un antécédent familial au premier degré et qui ne participe pas à un essai randomisé, pourra considérer que son risque est suffisant pour qu'elle soit dépistée malgré l'absence de données prospectives

Pour les femmes ayant des antécédents familiaux au premier degré de deux ou plus, il n'existe pas de données prouvant que le dépistage est bénéfique. En raison du risque de cancer héréditaire un conseil d'oncologie génétique peut être proposé afin d'estimer leur risque individuel

Pour les patientes ayant un syndrome de cancer héréditaire (avec une pénétration autosomique dominante de 80%) le risque atteint 40%. Il n'existe pas de données démontrant la réduction de mortalité grâce au dépistage. Cependant, un dosage annuel des CA 125 et une échographie endovaginale annuelle sont recommandés .Après 35 ans ou après les grossesses, une ovariectomie bilatérale est proposée . Il persiste cependant un risque de carcinomatose péritonéale

Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer et Société Française d'Oncologie gynécologique (1999)

A)Pour les femmes ménopausées ou non, sans histoire familiale d'adénocarcinome de l'ovaire, le dépistage systématique de masse ou individuel d'adénocarcinome de l'ovaire par échographie et/ou le dosage du CA 125 n'est pas indiqué.

B) Pour les patientes ayant des antécédents familiaux d'adénocarcinome ovarien, une consultation d'oncologie génétique peut être proposée.

Chez les femmes présentant un risque de cancer défini génétiquement et dans le cadre des formes familiales de cancer ovarien, les experts recommandent de mettre en place un dépistage ciblé et évalué dans le cadre d'une étude prospective organisée

Etudes randomisées en cours

A ce jour, l'impact du dépistage sur la mortalité par cancer de l'ovaire n'a pas encore été démontrée

Trois études randomisées prospectives sont actuellement réalisées en Europe et aux États-Unis. Ces études sont longues en raison de la faible prévalence du cancer ovarien.

La fin de ces études est programmée entre 2002 (St Bartholomew (debut 1995 randomisation de 120000 femmes, 2003 (european multicenter ayant débuté en 1995 randomisation de 120000 femmes) et 2008 (NCI) étude débutée en 1992 (prostate, lung, colon, ovary trial ou PLCO avec randomisation de 74000 femmes pour le dépistage de cancer ovarien avec examen clinique, CA 125 et échographie endovaginale

Ce n'est qu'au terme de ces études prospectives randomisées, complétée par une méta-analyse que l'on pourra démontrer ou non une réduction de mortalité par cancer ovarien.

Le problème du coût/efficacité pourra alors être posé

III) En Pratique

La faible prévalence et l'évolution rapide de la majorité des lésions malignes de l'ovaire sont les obstacles principaux au dépistage généralisé

Si les experts américains et français ne recommandent pas de dépistage en dehors d'études prospectives, il nous semble de bonne pratique médicale de base d'être extrêmement vigilant quant à l'aspect des ovaires, tant en mode B qu'en mode doppler couleur (si la technique est disponible) chez les patientes à haut risque et pour lesquelles une échographie pelvienne est réalisée, quel qu'en soit la raison.

De même, au cours de toute échographie pelvienne, surtout chez la femme ménopausée, l'analyse ovarienne doit être minutieuse

En fait, le problème pourrait être exposé différemment dans le cadre d'un programme de surveillance médicale de la période ménopausique, au même titre que la mammographie et les frottis cervicaux et non plus de dépistage isolé du cancer ovarien

En effet, l'une des évolutions majeures de la gynécologie a été la médicalisation beaucoup plus importante de la ménopause avec l'extension très large des traitements hormonaux de substitution que certains (ou certaines) souhaiteraient même systématiques. Il s'en suit une surveillance plus régulière et indispensable de l'état de l'endomètre et du myomètre.

L'échographie a bien démontré sa fiabilité dans ce domaine, particulièrement pour le diagnostic précoce et le dépistage des cancers ou des états pré-cancéreux de l'endomètre.

La pratique de l'échographie pelvienne a également connu des bouleversements assez rapides liés à l'amélioration des matériels (sondes de haute fréquence, doppler et différents modes couleurs, 3D etc) et à la formation d'un grand nombre de praticiens compétents en échographie pelvienne, nombre d'autant plus élevé qu'il associe les spécialités de radiologie et de gynécologie.:

Une telle procédure de surveillance échographique de la femme ménopausée serait d'autant plus logique et rentable, qu'elle permettrait un dépistage cancérologique combiné (endomètre + ovaires) et la surveillance d'un éventuel traitement hormonal de substitution

Le rapport coût/efficacité de ce dépistage global serait bien entendu totalement différent de celui pour le cancer ovarien

Les modalités pratiques de ce dépistage global reste à déterminer et à valider .

Ce n'est que par l'analyse systématique et précise des ovaires au cours de toute échographie pelvienne, que l'on pourra , parfois , découvrir un cancer de l'ovaire à un stade 1, meilleur facteur pronostic pour la patiente