

Dépistage annuel du cancer de l'ovaire ?

Référence

Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:945-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6

Analyse de

Guido Van Hal, Universiteit Antwerpen, Centrum voor Kankeropsporing

Question clinique

Chez les femmes ménopausées âgées de 50 à 74 ans qui n'ont pas d'antécédents à risque accru de cancer de l'ovaire, quel est l'effet d'un dépistage annuel multimodal, avec notamment détermination du taux sérique de CA 125, ou d'un dépistage annuel par échographie endovaginale seule, versus absence de dépistage, sur la mortalité liée au cancer de l'ovaire ?

Contexte

Dans les pays occidentaux, le cancer de l'ovaire est le deuxième cancer gynécologique le plus fréquent et la sixième cause la plus fréquente de décès chez les femmes (1,2). Chaque année, le cancer de l'ovaire est diagnostiqué chez environ 900 femmes en Belgique (1,3). Le pronostic est mauvais, la survie à cinq ans étant de 45% seulement. La plupart des cas sont diagnostiqués à un stade avancé (65% au stade III ou IV) (1,3). L'incidence du cancer de l'ovaire augmente à partir de l'âge de 65 ans (4). La détermination du taux sérique de CA 125 est recommandée comme test diagnostique initial chez les femmes qui présentent des symptômes suggérant un cancer de l'ovaire (5). Une étude pilote a montré que la mortalité se réduit grâce au dépistage multimodal par la mesure du CA 125 et l'échographie endovaginale (6).

Résumé

Population étudiée

- 202 638 femmes ménopausées, âge médian de 60,5 ans (IQR 56-66 ans), recrutées dans 27 cabinets de médecine générale en Angleterre, au Pays de Galles et en Irlande du Nord
- critères d'exclusion : antécédents d'ovariectomie bilatérale, risque familial accru de cancer de l'ovaire, cancer actif autre que le cancer de l'ovaire.

Protocole de l'étude

Étude randomisée, contrôlée, menée en protocole ouvert, avec évaluation des résultats en aveugle

- trois groupes (selon un rapport de 1/1/2)
 - dépistage annuel multimodal (n = 50640) : détermination de la concentration sérique du CA125, suivie par le calcul du risque de cancer de l'ovaire selon ROCA (Risk of Ovarian Cancer Algorithm), qui tient compte de l'âge et des mesures sériques antérieures ; le résultat du dépistage était considéré comme étant normal (poursuite du dépistage tous les ans) ou indiquant un risque modéré (répétition de la mesure du CA 125 après 3 mois) ou un risque augmenté (répétition de la mesure du CA 125 + échographie endovaginale après 6 semaines)
 - dépistage annuel par échographie endovaginale (n = 50639) ; le résultat du dépistage était considéré comme étant normal (poursuite du dépistage tous les ans), indéterminé (répétition après 3 mois) ou anormal (répétition par un échographiste expérimenté après 6 semaines)
 - contrôle : pas de dépistage (n = 101359)
- dans les deux groupes « dépistage », les femmes chez qui les anomalies persistaient ont passé un examen clinique et des examens complémentaires ; les femmes qui ont ensuite

subi une biopsie ou une chirurgie pour suspicion de cancer de l'ovaire ont été considérées comme ayant un résultat positif au dépistage

- le suivi a été effectué en associant le numéro NHS des femmes et différentes bases de données nationales relatives au cancer, en envoyant deux questionnaires par la poste et en communiquant directement avec les participantes, leurs familles et leurs médecins
- suivi médian de 11,1 ans (intervalle interquartile de 10,0 à 12,0).

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : décès suite au cancer de l'ovaire
- critères de jugement secondaires : décès suite au cancer de l'ovaire et au cancer péritonéal primitif, observance du dépistage, complications liées au dépistage et aux résultats faux-positifs (constatation à la chirurgie d'annexes normales ou de pathologie bénigne), performances des deux stratégies de dépistage, effets psychologiques, implications financières du dépistage
- **modèle de hasards proportionnels de Cox**

Résultats

- parmi les 3110 femmes chez qui était suspecté un cancer de l'ovaire, 1282 (41%) avaient un cancer de l'ovaire (0,6% de l'ensemble des femmes incluses) : 338 (0,7%) dans le groupe « dépistage multimodal », 314 (0,6%) dans le groupe « échographie endovaginale » et 630 (0,6%) dans le groupe « contrôle »
- critère de jugement primaire
 - 649 femmes sont décédées des suites du cancer de l'ovaire (0,32% de l'ensemble des femmes incluses) : 148 (0,29%) dans le groupe « dépistage multimodal », 154 (0,30%) dans le groupe « échographie endovaginale » et 347 (0,34%) dans le groupe « contrôle »
 - versus le groupe « contrôle », aucune réduction de la mortalité spécifique liée au cancer de l'ovaire n'a pu être constatée, que ce soit dans le groupe « dépistage multimodal » ou dans le groupe « échographie endovaginale »
- critères de jugement secondaires
 - versus le groupe « contrôle », constat d'une diminution statistiquement significative de la mortalité liée au cancer de l'ovaire dans le groupe « dépistage multimodal » entre la 7^e et la 14^e année de dépistage (diminution de 23% (IC à 95% de 1 à 46))
 - après exclusion des cas de cancer de l'ovaire prévalents (cas découverts lors du premier dépistage), 63 dans le groupe « dépistage multimodal » et 116 cas dans le groupe contrôle, constat d'une diminution statistiquement significative de la mortalité liée au cancer de l'ovaire de 20% (IC à 95% de -2 à 40 ; p = 0,021) ; ici aussi, le gain était plus important entre la 7^e et la 14^e année de dépistage
- 30 femmes (< 1%) dans le groupe « dépistage multimodal » et 61 femmes (< 1%) dans le groupe « échographie endovaginale » ont développé des complications du dépistage ; au cours d'une intervention faisant suite à un résultat de dépistage positif, on a découvert chez 1% des femmes du groupe « dépistage multimodal » et chez 3,2% des femmes du groupe « échographie endovaginale » des annexes normales ou une pathologie bénigne.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la réduction de la mortalité spécifique liée au cancer de l'ovaire n'était pas statistiquement significative dans l'analyse primaire, mais qu'une réduction de la mortalité statistiquement significative a toutefois pu être constatée dans le groupe « dépistage multimodal » après exclusion des cas de cancer de l'ovaire présents lors du démarrage du dépistage. Ils ont noté des indices encourageants d'une réduction de la mortalité entre 7 et 14 ans de dépistage, mais il convient de continuer le suivi pour pouvoir affiner les conclusions concernant l'efficacité et la rentabilité du dépistage du cancer de l'ovaire.

Financement de l'étude

Medical Research Council, Cancer Research UK, Department of Health, The Eve Appeal. Les promoteurs de l'étude n'ont pas participé à la conception de l'étude, à la collecte des données, à l'analyse des données, à l'interprétation des données ou à l'élaboration du rapport.

Conflits d'intérêts des auteurs

9 des 46 auteurs mentionnent des conflits d'intérêts, comme le fait d'avoir un brevet sur l'algorithme du risque de cancer de l'ovaire « Risk of Ovarian Cancer », d'avoir reçu des fonds du Conseil de la recherche médicale (Medical Research Council), d'avoir reçu des fonds de Cancer Research UK et d'Eve Appeal, d'avoir un brevet sur le système MedaPhor, un simulateur pour l'enseignement de l'échographie (ultrasound simulation training system), d'être impliqué dans un programme privé de dépistage du cancer de l'ovaire, de recevoir des rémunérations personnelles de firmes pharmaceutiques, telles que Roche, Sanofi Pasteur Merck Sharp & Dohme, GlaxoSmithKline, Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Teva, Bristol-Myers Squibb, entre autres, pour des nominations ou pour siéger dans un panel ou un comité consultatif.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette vaste étude multicentrique portant sur le dépistage a été bien conçue, avec un examen centralisé du dépistage et un suivi étroit. Le suivi a eu lieu, entre autres, par le biais de plusieurs bases de données nationales relatives au cancer au Royaume-Uni. Ces registres sont très étendus et offrent des possibilités spéciales pour la recherche scientifique. Le comité qui devait confirmer les résultats était constitué de deux anatomopathologistes et de deux gynécologues-oncologues qui travaillaient en aveugle.

Le taux de participation au programme de dépistage était élevé. Les participantes du groupe « dépistage multimodal » et celles du groupe « échographie endovaginale » ont profité respectivement de 80,8% et de 78,0% de l'ensemble des dépistages proposés une fois dans l'étude. Mais l'article ne mentionne pas le pourcentage de femmes qui ont accepté d'y participer. Par expérience, nous savons que les gens qui passent le dépistage une fois continuent le plus souvent à participer aux périodes de dépistage ultérieures, nous pouvons ainsi penser que la participation était en réalité plus faible que ce que le pourcentage d'épisodes de dépistage, auxquelles elles étaient présentes, le laisse penser.

Sur les 38238 femmes du groupe contrôle qui ont rempli le questionnaire (37,7% de réponses), 1660 (4,3%) ont quand même effectué un dépistage du cancer de l'ovaire. La contamination paraît donc minime, mais son importance réelle est difficile à estimer car nous ignorons si les femmes qui n'ont pas rempli le questionnaire, versus celles qui y ont répondu, avaient un autre profil quant à la participation au dépistage du cancer de l'ovaire.

Outre l'importance du taux de participation, la qualité du test de dépistage a également une importance déterminante pour estimer la valeur potentielle du programme de dépistage. Sur l'ensemble de la période de l'étude, la sensibilité du dépistage multimodal serait de 59% (199 résultats de dépistage positifs et 338 cancers confirmés), et celle de l'échographie endovaginale, de 51% (161 résultats de dépistage positifs et 314 cancers confirmés). Les auteurs calculent toutefois la sensibilité sur base du nombre de cancers diagnostiqués au cours de la première année de dépistage : ils obtiennent ainsi une sensibilité de 84% pour le dépistage multimodal (237 cancers confirmés) et de 73% pour l'échographie endovaginale (221 cancers confirmés). En utilisant ces chiffres, les auteurs optent en fait pour une analyse per protocole, et nous obtenons une image déformée de la précision réelle de ces méthodes de dépistage.

Interprétation des résultats

Ce n'est qu'entre 7 et 14 ans de suivi que l'on a observé une diminution statistiquement significative de la mortalité spécifique liée au cancer de l'ovaire dans le groupe qui était invité pour un dépistage multimodal. Il y avait dans ce groupe également un gain en termes de réduction de la mortalité lorsqu'étaient exclus les cas de cancer de l'ovaire prévalents. L'une des figures nous

permet de déduire que le rapport de hasards pour la mortalité poursuit son augmentation dans le groupe contrôle tandis qu'il diminue dans le groupe « dépistage multimodal » après 7 ans et dans le groupe « échographie endovaginale » après 9 ans. Sur la base de ces résultats, nous pourrions avancer que la différence entre les groupes intervention et le groupe contrôle s'accroîtra probablement après un suivi prolongé. Mais c'est là que le bât blesse, et les auteurs ne le cachent pas. Ils reconnaissent que l'effet ultérieur du dépistage sur la mortalité spécifique n'a pas été anticipé avec une puissance d'étude suffisante. D'autres études avec un suivi plus long devront donc permettre d'obtenir des renseignements à ce sujet.

Sur base de cette étude, les auteurs ont calculé un **nombre nécessaire à dépister (NND)** (alias NNS - Number Needed to Screen) de 641 (IC à 95% de 375 à 1934) pour prévenir un cas de décès des suites d'un cancer de l'ovaire, mais on ignore sur quels chiffres ils se sont basés. Par contre, cette étude montre que le dépistage multimodal a permis de découvrir proportionnellement plus de cancers de l'ovaire à un stade précoce (stade I, II et IIIa), versus le groupe contrôle (40% vs 26% ; $p < 0,0001$ pour la différence). Il est probable qu'une découverte plus précoce conduira aussi à un meilleur pronostic, mais cette hypothèse doit être encore examinée. A ce propos, une place importante doit également être accordée à l'évaluation de la qualité de vie de la patiente.

Les effets indésirables du dépistage étaient limités. Pour chaque découverte d'un cancer de l'ovaire par dépistage, 2 femmes ont subi une chirurgie faussement positive dans le groupe « dépistage multimodal », et 10, dans le groupe « échographie endovaginale ».

Dans un éditorial joint à ce numéro (7), nous confronterons les résultats de cette synthèse méthodique et les **critères de Wilson et Jungner**.

Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée, contrôlée, menée à grande échelle n'a pu montrer d'avantage en termes de mortalité spécifique du cancer de l'ovaire pour aucun des programmes de dépistage du cancer de l'ovaire. Ce n'est que dans un intervalle de dépistage de 7 à 14 ans ou seulement après l'exclusion des cas de cancer de l'ovaire présents lors du démarrage du dépistage que l'on a pu montrer un petit avantage du dépistage multimodal avec mesure du taux sérique de CA 125 versus un groupe contrôle sans dépistage. Il faut poursuivre la recherche à long terme pour confirmer ces tendances.

Pour la pratique

Les Guides de Pratique Clinique (GPC) actuels pour la prise en charge du cancer de l'ovaire ne mentionnent pas le dépistage systématique (1,4). Le GPC NICE recommande cependant, chez les femmes présentant des symptômes ou des signes de cancer de l'ovaire (certainement après l'âge de 50 ans, ayant des plaintes persistantes ou fréquentes de ballonnement abdominal, une sensation de satiété rapide, une diminution de l'appétit, des douleurs abdominales ou pelviennes, une pollakiurie ou des urgences mictionnelles ; présentant nouvellement depuis 12 mois des symptômes de côlon spastique après l'âge de 50 ans), d'effectuer un dosage du CA 125 et, en cas de taux > 35 UI/ml, de réaliser une échographie abdominale et pelvienne. Sur base des résultats de cette étude, nous ne pouvons pas, à côté du dépistage individuel, recommander de dépistage systématique du cancer de l'ovaire par détermination du taux sérique de CA 125 ou par échographie endovaginale.

Références : voir site web