

# Cancer de l'ovaire : La lumière au bout du tunnel!

**Wylam Faught, MD, FRCSC**

Directeur, Département d'obstétrique-gynécologie, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)

Le cancer de l'ovaire épithélial continue d'être la principale cause de décès attribuable à une malignité gynécologique au Canada et dans le monde industrialisé. En 2008, près de 2 500 Canadiennes ont reçu un diagnostic de cancer de l'ovaire et environ 1 700 en sont mortes : la situation est donc toujours peu réjouissante en ce qui concerne cette maladie qui souvent ne fait que « chuchoter » sa présence<sup>1</sup>. Bien que le taux de survie de cette maladie (dans les premiers stades et particulièrement dans le cas des tumeurs de bas grade histologique) approche les 90 %, la majorité des femmes présenteront une maladie avancée de stade FIGO 3 ou 4, n'auront manifesté que de vagues symptômes abdominaux et ne pourront s'attendre qu'à un taux de survie d'environ 15 % à 40 %<sup>2</sup>.

Les modalités de dépistage conventionnelles (telles que le marqueur sérique tumoral CA-125 du cancer de l'ovaire et l'échographie pelvienne transvaginale) se sont avérées décevantes, les études démontrant qu'elles présentaient une spécificité et un coefficient de prévision d'un test positif moins qu'optimaux en ce qui concerne les tumeurs malignes. Cela est en partie attribuable au fait que le cancer de l'ovaire est relativement peu courant, mais s'explique également par l'absence énigmatique d'une lésion pré-maligne à caractère précurseur définie, et ce, malgré l'évolution constante de notre compréhension de la biologie du cancer de l'ovaire<sup>3</sup>. Quoi qu'il en soit, nous avons assisté aux percées thérapeutiques remarquables que constituent la chimiothérapie au platine et la chimiothérapie au paclitaxel. L'histoire de la conception du paclitaxel, en particulier, est fascinante dans le domaine de la prise en charge du cancer de l'ovaire; il s'agit en effet d'une histoire comprenant des efforts de lobbying et des conflits commerciaux et

environnementaux, et racontant la façon dont on s'y est pris pour surmonter une grave toxicité médicamenteuse, tout en tentant de répondre aux demandes de plus en plus pressantes de la part des patientes et du public en ce qui concerne l'obtention d'une meilleure façon de prendre en charge le cancer<sup>4</sup>. À l'époque, ces demandes ont, à bien des égards, mis sur la sellette une maladie qui auparavant ne s'était méritée qu'une modeste attention, particulièrement dans la sphère publique. Pour de nombreuses personnes, le cancer de l'ovaire n'était que cette malignité gynécologique rare et peut-être « héréditaire » ayant fauché la vie de l'actrice Gilda Radner. On constatait alors un manque de sensibilisation à l'égard du cancer de l'ovaire, de ses premiers symptômes, de son diagnostic et de sa prise en charge. De surcroît, ce manque de sensibilisation, dont la présence dans la sphère publique était compréhensible, était également constaté chez les fournisseurs de soins aux femmes. Au cours des 10 à 15 dernières années, toutefois, nous avons vu le profil du cancer de l'ovaire connaître une hausse spectaculaire, particulièrement chez les femmes et leurs fournisseurs de soins primaires. Dans une large mesure, cela est attribuable aux efforts de la communauté oncologique-gynécologique, des patientes et de leur famille, des groupes de soutien visant le cancer de l'ovaire et des organisations officielles de sensibilisation. Un de ces groupes (Cancer de l'ovaire Canada, fondé il y a 10 ans) a pour mission de « vaincre le cancer de l'ovaire » et constitue un modèle canadien à suivre en matière de sensibilisation à la maladie. Les premiers efforts en matière de sensibilisation se sont transformés en programmes pédagogiques, en congrès scientifiques et en de nombreux événements de collecte de fonds<sup>5</sup>. Le souhait de voir poindre une percée dans le domaine de la détection précoce du cancer de l'ovaire est l'aspect qui motive le plus souvent ces efforts, particulièrement du point de vue des patientes et de leur famille, mais également de celui des communautés de fournisseurs de soins. Un des principaux objectifs de la sensibilisation est maintenant de renseigner les femmes au sujet des symptômes précoces du cancer de l'ovaire, de son

dépistage et de son diagnostic précoce. La littérature récente soutient le concept selon lequel il existe en fait certains symptômes vagues auxquels il faudrait être attentif et qui pourraient permettre de prédire la maladie; ces symptômes sont en voie d'être rassemblés dans un « index des symptômes »<sup>6</sup>.

Néanmoins, la disponibilité d'un test acceptable et prévisible capable d'identifier une tumeur maligne à un stade précoce constitue l'un des principaux critères d'une méthode de dépistage, ainsi qu'un atout souhaité par la communauté des soins primaires et gynécologiques. Malheureusement, malgré des percées considérables dans la compréhension de la biologie du cancer de l'ovaire, les modalités de dépistage conventionnelles n'ont exercé qu'un effet minimal sur la mortalité. Les besoins ont suscité des découvertes, cependant, et des percées dans le domaine de la protéomique au cours de la dernière décennie ont mené à l'élaboration et à la mise à l'essai de biomarqueurs novateurs. La protéomique a facilité la caractérisation et la validation de protéines dysfonctionnelles ou altérées qui sont sécrétées par les tumeurs ovariennes précoces et qui sont présentes en faibles quantités dans le sérum<sup>7</sup>. Un de ces biomarqueurs (le HE4) a, en combinaison avec le CA-125, amélioré la sensibilité et la spécificité en ce qui concerne le cancer de l'ovaire, aidant ainsi potentiellement les communautés de soins primaires et gynécologiques à déterminer le moment d'orienter une patiente présentant une masse pelvienne vers les services d'un gynécologue-oncologue<sup>8</sup>. D'autres biomarqueurs et « gammes » de marqueurs ont fait et font toujours l'objet de recherches; l'idée selon laquelle la protéomique pourrait bientôt faire passer les outils de dépistage traditionnels à des niveaux acceptables, pratiques et abordables pour un test de dépistage semble présenter un potentiel croissant et suscite une anticipation grandissante<sup>9</sup>.

La valeur du dépistage du cancer de l'ovaire au moyen de dosages en série du CA-125 et d'échographies pelviennes fait également l'objet de recherches dans le cadre d'essais cliniques de grande envergure. Parmi ces essais, on trouve le *United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening* (un essai randomisé mené auprès de 200 000 femmes postménopausées dont le critère d'évaluation est la mortalité attribuable au cancer de l'ovaire) et le *NIH Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial*. De telles études de grande envergure ajouteront assurément à nos connaissances sur le cancer de l'ovaire précoce et à notre capacité de le dépister.

De nombreuses recherches novatrices ont également été mises en œuvre dans le domaine de l'imagerie pelvienne et ovarienne, en tant que modalités de dépistage complétées par l'utilisation de marqueurs tumoraux et en tant que

prédicteurs de malignité en présence d'une masse ovarienne<sup>10</sup>. L'échographie transvaginale bidimensionnelle (soit l'« étalon-or » de l'imagerie ovarienne) partage maintenant la sellette avec des modalités telles que l'IRM, laquelle présente une valeur potentielle chez une patiente qui présente une masse annexielle indéterminée. L'échographie tridimensionnelle est sur le point d'offrir d'utiles renseignements additionnels en matière d'imagerie ovarienne. Qui plus est, l'élaboration d'un « indice du risque de malignité » (IRM) (une grille d'évaluation qui combine l'état ménopausique, les caractéristiques échographiques 2-D et le CA-125) a maintenant bien été étudiée et validée<sup>11</sup>. De plus, la qualité du signalement d'image (principalement par l'intermédiaire d'efforts visant à identifier les écarts et les variations et, au bout du compte, par la normalisation) continuera de s'améliorer, ce qui mènera à des coefficients de prévision améliorés pour ce qui est de la malignité chez les patientes présentant une masse ovarienne<sup>12</sup>.

Bien que les efforts soient centrés sur l'identification des patientes qui présentent un cancer précoce de l'ovaire et tout en reconnaissant que la maladie à un stade avancé constitue un défi persistant pour les patientes et leurs professionnels de la santé, des percées récentes ont également été constatées dans le domaine de la prise en charge de la maladie de stade 3 et 4. La chimiothérapie intrapéritonéale (une modalité de traitement ayant auparavant fait l'objet de recherches, mais étant essentiellement abandonnée) a effectué un retour sur la scène du traitement en donnant des résultats supérieurs à ceux de la chimiothérapie standard chez les patientes qui présentent une maladie résiduelle minimale à la suite d'une chirurgie de réduction tumorale<sup>13</sup>. En sachant que les pratiques optimales actuelles en ce qui a trait à la stadification et à la cytoréduction du cancer avancé de l'ovaire englobent les chirurgies menées par un gynécologue-oncologue (l'objectif de ces chirurgies étant de ne laisser qu'une maladie résiduelle minimale), des efforts renouvelés sont présentement explorés par des oncologues dans le domaine de la chirurgie cytoréductionnelle. Les chercheurs se penchent présentement sur des techniques novatrices visant la résection tumorale « maximale », particulièrement en ce qui concerne la partie supérieure de l'abdomen, en vue de ne laisser qu'une maladie résiduelle minimale et de potentiellement octroyer un avantage en matière de survie<sup>14,15</sup>. La chimiothérapie au platine, qu'elle soit administrée à la suite d'une cytoréduction ou dans un cadre « néo-adjuvant » avant une chirurgie de réduction tumorale, a été un des piliers de la prise en charge du cancer avancé de l'ovaire. Un essai récent a non seulement soutenu l'innocuité de la thérapie néoadjuvante, mais a également confirmé l'importance de la cytoréduction tumorale optimale en matière de survie des patientes<sup>16</sup>. Des agents

cytotoxiques novateurs, différents et potentiellement meilleurs continuent de faire l'objet de recherches; de plus, une thérapie à cible biologique novatrice joue un rôle émergent dans la continuelle lutte contre cette maladie complexe.

Avons-nous réussi à définir ce qui constitue la prise en charge optimale du cancer avancé de l'ovaire? Non, nous n'y sommes pas encore parvenus. Avons-nous validé une modalité diagnostique pratique et efficace en ce qui concerne le cancer précoce de l'ovaire? Une fois de plus, non. Toutefois, en tant que professionnels de la santé des femmes, nous devrions à coup sûr être rassurés par les percées qui ont été réalisées dans les domaines de la compréhension de la biologie du cancer de l'ovaire, de la sensibilisation et du diagnostic, et de la prise en charge précoces de cette maladie; nous devrions également être en mesure de nous montrer optimistes envers les questions qu'il nous reste à résoudre.

## RÉFÉRENCES

1. Société canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2008 (ISSN 0835-2976). Disponible à : <http://www.cancer.ca>. Consulté le 5 février 2009.
2. Ozols RF, Rubin SC, Thomas GM, Robboy SJ. « Epithelial ovarian cancer », dans : Hoskins WJ, Perez CA, Young R, Barakat R, Markman M, éd. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 4<sup>e</sup> éd., Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 895-987.
3. Jacobs IJ, Menon U. « Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer », *Mol Cell Proteomics*, vol. 3, 2004, p. 355-66.
4. Markman J. « The remarkable "paclitaxel story": how many chapters remain to be written? », *Gynecol Oncol*, vol. 111, n° 1, 2008, p. 7-8.
5. Cancer de l'ovaire Canada. *Semons l'espoir* [bulletin]. Automne / hiver 2008. Disponible à : <http://www.ovariancanada.org/index.asp?navid=27>. Consulté le 5 février 2009.
6. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, Scholler N, Bergan L, Drescher CW, Paley P, Urgan N. « Combining a symptoms index with CA 125 to improve detection of ovarian cancer », *Cancer*, vol. 113, n° 3, 2008, p. 484-9.
7. Annunziata CM, Azad N, Dharmoon AS, Whiteley G, Kohn EC. « Ovarian cancer in the proteomics era », *Int J Gynecol Cancer*, vol. 18, suppl. 1, 2008, p. 1-6.
8. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M et coll. « The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma », *Cancer Res*, vol. 63, 2003, p. 3695-700.
9. Moore RG, Brown AK, Miller CM, Skates S, Allard WJ, Verch T et coll. « The use of multiple novel serum tumor markers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass », *Gynecol Oncol*, vol. 108, n° 2, 2008, p. 402-8.
10. Spencer JA, Forstner R, Hricak H. « Investigating women with suspected ovarian cancer », *Gynecol Oncol*, vol. 108, n° 2, 2008, p. 262-4.
11. Morgante G, la Marca A, Ditto A, De Leo V. « Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA125, ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 106, n° 6, 1999, p. 524-7.
12. Le T, Al Fayadh R, Menard C, Hicks-Boucher W, Faught W, Hopkins L et coll. « Variations in ultrasound reporting on patients referred for investigation of ovarian masses », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 30, 2008, p. 902-6.
13. Elit L, Oliver TK, Covens A, Kwon J, Fung-Kee-Fung M, Hirte HW et coll., au nom du Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Gynecology Cancer Disease Site Group. « Intraperitoneal chemotherapy in the first-line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer. A systemic review with metaanalyses », *Cancer*, vol. 109, n° 4, 2007, p. 692-702.
14. Kehoe S, Powell J, Wilson S, Woodman C. « The influence of the operating surgeon's specialization on patient survival in ovarian carcinoma », *Br J Cancer*, vol. 70, n° 5, 1994, p. 1014-7.
15. Zivanovic O, Eisenhauer EL, Zhou Q, Iasonos A, Sabbatini P, Sonoda Y et coll. « The impact of bulky upper abdominal disease cephalad to the greater omentum on surgical outcome for stage IIIC epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer », *Gynecol Oncol*, vol. 108, 2008, p. 287-92.
16. Vergote I. *Results of the EORTC-GCG/NCIC-CTG randomized trial comparing primary debulking vs neo-adjuvant chemotherapy in stage IIIC-IV ovarian, fallopian and peritoneal cancer (OVCA). Abstract presented at the 12th Biennial meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS) in Bangkok, Thailand, octobre 2008.*