

27

Dépistage des cancers de l'ovaire

A. BRÉMOND

Introduction

Du fait de leur gravité particulière, il est légitime d'envisager les méthodes de prévention et de dépistage qui pourraient être appliquées aux cancers de l'ovaire.

La prévention comporte deux aspects principaux. La prévention primaire cherche à prévenir la survenue du cancer lui-même ; elle cherche à réduire l'incidence de la maladie. Elle peut s'exercer par l'administration d'une substance (vaccin, médicament) qui agit sur la survenue de la tumeur, soit en supprimant l'exposition aux éventuels facteurs étiologiques, soit encore en dépistant un « état précancéreux » dont le traitement prévient la survenue du cancer.

La prévention secondaire ou dépistage cherche à détecter la tumeur à un stade très précoce aux moyens de tests spécifiquement évalués dans les conditions précises du dépistage. Des expériences ont été entreprises ; elles seront à la base de nos discussions sur les méthodes et les résultats du dépistage ainsi que sur les populations susceptibles d'en bénéficier.

De nombreuses études ont été actuellement publiées sur ce sujet. Certaines concernent les formes familiales de cancer, d'autres la population générale.

Les méthodes étudiées sont le dosage du CA 125 et l'échographie d'abord trans-abdominale puis plus récemment l'échographie transvaginale.

Dépistage échographique des cancers de l'ovaire

Plusieurs équipes ont étudié le dépistage du cancer de l'ovaire par échographie (voir Tableau 27-V, voir également la contribution de Buy et coll. : Techniques radiologiques de l'exploration des ovaires : application au dépistage du cancer, chap. 31).

Dans les familles à risque Bourne et Campbell (1991, 1992) du King's Collège de Londres ont dépisté par échographie 1 601 patientes âgées de 17 à 79 ans. Le critère d'inclusion était le fait d'avoir un proche atteint de cancer de l'ovaire (premier et deuxième degré). En cas de suspicion le Doppler couleur était utilisé. Le tableau 27-I donne les principaux résultats de cette étude.

Tableau 27-I Résultats de l'étude de Bourne et coll. (1991 et 1993)

Nombre de patientes	1 601
Patientes suivies	909 (57 %)
Patientes opérées d'emblée	61 (3,8 %)
Cancers de l'ovaire	6 (0,37 %)
dont stade I	5 (dont 3 border-line et un stade III)
Tumeurs bénignes opérées	48
Cancers ultérieurs	3 (2 à 4 ans après le test négatif)
	Aucune tumeur dans l'année qui a suivi le test

Les études de Karlan et coll. (1993, 1994, 1995) ont porté sur 597 patientes asymptomatiques à risque familial de cancer de l'ovaire. Plusieurs groupes de risque étaient définis selon des critères classiques (cancer de l'ovaire, du sein, autres cancers). Les examens comportaient échographie endovaginale, Doppler couleur et CA 125. Aucune patiente n'a été opérée en raison d'une élévation isolée du CA 125. Une anomalie échographique a été décelée chez 6,2 % des patientes. Parmi les 19 patientes opérées sept l'ont été en raison des résultats du Doppler (index de pulsatilité < 1 et index de résistance < 0,4) aucune n'avait de cancer de l'ovaire. Trois autres avaient une anomalie échographique avec un cancer de l'ovaire stade IA.

Muto et coll. (1993) ont suivi 386 femmes à risque familial (un antécédent au premier degré ou deux au second degré) par échographie vaginale couplée à un examen Doppler couleur. L'échographie a été anormale dans 23 % des cas, plus souvent en pré- (24 %) qu'en postménopause (18 %). Dans les 15 cas d'anomalies persistantes une intervention a été réalisée. Elle n'a jamais mis en évidence de cancer.

Depriest et coll. (1993) ont évalué 3 220 patientes ménopausées asymptomatiques recrutées dans le cadre d'une expérience de dépistage systématique. Quarante-quatre femmes (1,4 %) avaient des anomalies persistantes après contrôle. Elles ont été opérées. Trois cancers seulement ont été détectés. Deux étaient au stade IA et un au stade IIIB.

L'étude de Parkes et coll. (1994) montre un taux de faux positif de 2,9 % qui passe à 0,5 % après utilisation du Doppler couleur. Un cancer de l'ovaire au stade Ia a été trouvé parmi 2 952 patientes sans risque familial dont 86 avaient une échographie anormale.

De Priest et coll. (1993) et Sassone et coll. (1991) ont développé des scores destinés à homogénéiser les examens échographiques (Tableaux 27-II et 27-III).

Tableau 27-II Index morphologique du dépistage échographique des tumeurs de l'ovaire. (D'après DePriest et coll., 1993)

	0	1	2	3	4
Volume de l'ovaire	< 10 cm ³	10-50	51-200	201-500	> 500
Paroi du kyste	Lisse	lisse	papille	papille	en majorité solide
Épaisseur de la paroi	< 3 mm	< 3 mm	< 3 mm	> = 3 mm	
Cloisons	Pas de cloison	3 mm	< 3-10 mm	zones solides	solide

Tableau 27-III Score de Sassone et coll. (1991)

Score	Paroi interne	Épaisseur de la paroi	Cloisons	Echogénéité
1	Lisse	Fine < = 3 mm	Absente	Anéchogène
2	Irrégularités < = 3 mm	Épaisse > 3 mm	Fines < = 3 mm	Faible
3	Papillaire > 3 mm	Principalement solide	Épaisses > 3 mm	Faible avec échos
4	Principalement solide			Mixte
5				Élevée

Dépistage par le CA 125

Les marqueurs pourraient représenter une méthode élégante pour dépister les cancers de l'ovaire. Leur utilisation suppose que soit résolue l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité de la méthode avec pour objectif la découverte des tumeurs à un stade précoce (stade I).

L'étude de Grover et coll. (1992) a permis de connaître les valeurs du CA 125 dans une population de femmes normales pré et post ménopausiques volontaires non sélectionnées. Cette étude montre que de nombreux facteurs peuvent en effet modifier la répartition des valeurs du CA 125 ; ce sont l'état ménopausique, les antécédents d'hystérectomie conservatrice et le traitement hormonal substitutif. Au contraire, les estroprogestatifs contraceptifs ne modifient pas ces valeurs.

Les valeurs moyennes ainsi que les 98 et 99^e percentiles sont donnés dans le tableau 27-IV. Il montre que prendre une valeur seuil de 35 U/ml contribuerait à une spécificité d'environ 98 % pour les femmes ménopausées. Le traitement hormonal substitutif ne ferait qu'améliorer la spécificité puisqu'il réduit

la valeur du CA 125. Il n'en serait pas de même pour les femmes non ménopausées où une valeur seuil plus élevée devrait être retenue. Il faudrait en outre tenir compte des antécédents d'hystérectomie puisque cette dernière diminue la valeur du CA 125.

Tableau 27-IV Valeur moyenne, 98^e et 99^e percentiles de CA 125 en population générale

	Moyenne (U/ml)	98 ^e percentile	99 ^e percentile
Pré-ménopausiques	16,6	50	65
Péri-ménopausiques	13,8		
Post-ménopausiques	10,8	34	48

Tableau 27-V Résultats des expériences de dépistage des cancers de l'ovaire par l'échographie

Auteurs	Dépistées	Test anormal	Opérées	Cancer	Stades Ia	Intervalle
Andolf	801	163 : 20,3 %	30 : 3,7 %	1	1	—
DePriest	3 220	44 : 1,3 %	44 : 1,3 %	3	2	0
Bourne *	1 601	61 : 3,8 %	61 : 3,8 %	6	5	5
Vuento	1 364	164 : 12 %	3 : 0,2 %	1	1	1

* Familles à risque (au moins un antécédent familial).

Einhorn et coll. (1992) ont réalisé un dosage de CA 125 chez 5 500 patientes non sélectionnées de Stockholm âgées de plus de 40 ans. Le taux seuil de CA 125 a été étudié. En le prenant à 30 U/ml 247 femmes avaient un taux positif contre 140 avec un seuil à 35 U/ml. Six patientes avaient un cancer de l'ovaire connu par le registre de Stockholm, trois étaient de stade Ia, deux de stade IIB et quatre de stade III (Tableau 27-VI). Trois de ces cancers, diagnostiqués au stade III, sont survenus chez des patientes dont le taux de CA 125 était inférieur à 30 U/ml.

Tableau 27-VI Résultats des expériences de dépistage des cancers de l'ovaire par le dosage du CA 125

Auteurs	Dépistées	Test anormal	Opérées	Cancers	Stades Ia	Intervalles
Einhorn	5 550	129 : 2,3 %	18 : 0,3 %	6	3	6
Jacobs	1 010	31 : 3,0 %	14 : 0,1 %	1	1	0
Muto *	386	139 : 36 %	15 : 29,7 %	0	—	—
Karlan *	597	115 : 19,2 %	19 : 3,1 %	1	1	—

* Familles à risque (au moins un antécédent familial).

Les faux positifs au nombre de 65 correspondaient souvent à des fibromes (39 cas) ou à de l'endométriase (6 cas). Le choix d'une valeur seuil de 30 U/ml au lieu de 35 améliore la spécificité sans diminuer la sensibilité.

L'étude de Ian Jacobs et coll. (1988) portait sur 1 010 femmes ménopausées. En prenant une valeur seuil à 30 U/ml, on trouve 31 patientes avec un taux anormal. L'examen clinique de l'une d'entre elles montrait une masse anovulaire. Il s'agissait d'un cancer de l'ovaire au stade Ia. Les 30 autres patientes avaient un examen clinique normal mais une échographie anormale dans deux cas. Aucune des patientes n'avait un cancer de l'ovaire. L'auteur pense qu'en combinant ces trois examens il est possible d'obtenir une bonne spécificité du dépistage.

Tableau 27-VII Effet des seuils de CA 125 sur la demande d'échographies, le taux de détection des cancers, le taux de faux positifs et la valeur prédictive positive (PPV) (Bourne et coll., 1994)

Taux	% d'échographies	Taux de détection	Faux+	VPP
2	100	100	3,68	12,7
10	72,1	86	2,88	14,0
15	43,4	71	2,07	16,1
20	25,3	71	1,07	31,3
25	16,2	57	0,87	30,8
30	8,7	43	0,69	30,0
35	5,6	43	0,47	42,9

Bourne et coll. (1991) ont étudié la valeur du CA 125 comme pré-test de sélection des femmes candidates à une échographie. Le tableau 27-VII montre la sensibilité et la spécificité du CA 125. L'utilisation première du dosage permettrait de réduire le nombre d'échographies au prix d'une diminution de la sensibilité.

Conclusions (provisoires)

L'échographie semble être un moyen très sensible. En effet aucune étude n'a rapporté de cancer dans l'année qui a suivi un examen normal. Les cancers de l'intervalle sont tous survenus dans un délai supérieur à un an. Par contre sa spécificité n'est pas excellente encore que le Doppler couleur semble l'améliorer. Le dosage du CA 125, bien que de réalisation plus facile, n'est pas très sensible et sa spécificité pas excellente.

Certains proposent une évaluation en deux étapes. Un dosage de CA 125 avec un seuil bas et une correction des faux négatifs par une échographie. Pour l'instant les marqueurs ne sont pas assez sensibles pour permettre un tel mode de sélection (cf. chap. 19, M. Espié).

Des essais randomisés portant de préférence sur des sujets à risque familial permettraient de vérifier l'efficacité d'un tel dépistage.

La conférence de consensus (1994) ne propose pas de dépistage systématique en l'absence de preuve de son efficacité. Elle recommande par contre l'ovariectomie prophylactique chez les femmes à risque génétique de cancer de l'ovaire après achèvement du projet familial en matière de grossesse ou au plus tard à 35 ans. Cette conférence ne recommande pas la castration systématique au cours des hystérectomies chez les personnes sans risque familial.

Avec un seuil à 20 U/ml le nombre d'échographies demandées ne serait plus que de 25,3 % mais 29 % des cancers ne seraient pas détectés.

BIBLIOGRAPHIE

ADOLF E. Ultrasound screening in women at risk for ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1993 **36** : 423-432

BOURNE TH, CAMPBELL S, REYNOLDS KM, HAMPSON J, BHATT L, CRAYFORD TJB, WHITEHEAD MI, COLLINS WP. The potential role of serum CA 125 in an ultrasound-based screening program for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 **52** : 379-385

BOURNE TH, CAMPBELL S, REYNOLDS KM, WHITEHEAD MI, HAMPSON J, ROYSTON J, CRAYFORD TJB, COLLINS WP. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *Br Med J* 1993 **306** : 1025-1029

BOURNE TH, WHITEHEAD MI, CAMPBELL S, ROYSTON P, VIJAY BHAN, COLLINS WP. Ultrasound screening for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991 **43** : 92-97

CARTER JR, LAU M, FOWLER JM, CARLSON JW, TWIGGS LB. Blood flow characteristics of ovarian tumors : implications for ovarian cancer screening. *Am J Obstet Gynecol* 1995 **172** : 901-907

COHEN CJ, JENNINGS TS. Screening for ovarian cancer : the role of noninvasive imaging techniques. *J Obstet Gynecol* 1994 **170** : 1088-1094

DEPRIEST PD, VAN NAGELL JR, GALLION HH, SHENSON D, HUNTER JE, ANDREWS SJ, POWELL DE, PAVLIK EJ. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 1993 **51** : 205-209

EINHORN N, SJOVALL K, KNAPP RC, HALL P, SCULLY RE, BAST RC, ZURAWSKI VR. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 14-18

FLEISCHER AC, CULLINAN JA, PEERY CV, JONES HW. Early detection of ovarian carcinoma with transvaginal color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996 **174** : 101-106

FRANCHI M, BERETTA P, GHEZZI F, ZANABONI F, GODDI A, SALVATORE S. Diagnosis of pelvic masses with transabdominal color Doppler, CA 125 and ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995 **74** : 734-739

- GROVER S, QUINN MA, WEIDMAN P. Patterns of inheritance of ovarian cancer. An analysis from an ovarian cancer screening program. *Cancer* 1993 **72** : 526-530
- GROVER S, QUINN MA, WEIDMAN P, HOON KOH. Factors influencing serum CA125 levels in normal women. *Obstet Gynecol* 1992 **79** : 511-514
- HARTGE P, WHITTEMORE AS, INTYRE J, MCGOWAN L, CRAMER D. Rates and risks of ovarian cancer in subgroups of US white women. *Obstet Gynecol* 1995 (sous presse)
- HOULSTON R, BOURNE TH, DAVIES A, WHITEHEAD MI, CAMPBELL S, COLLINS WP, SLACK J. Use of family history in a screening clinic for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992 **47** : 247-252
- JACOBS I, BRIDGES J, REYNOLDS C, STABILE I, KEMSLEY P, GRUDZINSKAS J, ORAM D. Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *Lancet* 1988 **1** : 268-272
- KARLAN BY, PLATT LD. Ovarian cancer screening. The role of ultrasound in early detection. *Cancer* 1995 **76** : 2011-2015
- KARLAN BY, PLATT LD. The current status of ultrasound and color Doppler imaging in screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 **55** : S28-33
- KARLAN BY, RAFFEL LJ, CRVENKOVIC G, SMRT C, CHEN MD et al. A multidisciplinary approach to the early detection of ovarian carcinoma : rationale, protocol design, and early results. *Am J Obstet Gynecol* 1993 **169** : 494-501
- MUTO MG, CRAMER DW, BROWN DL, WELCH WR, HARLOW BL, HUIJUAN Xu, BRUCKS JP, SAI-WAH TSAO, BERKOWITZ RS. Screening for ovarian cancer : the preliminary experience of a familial ovarian cancer centre. *Gynecol Oncol* 1993 **51** : 12-20
- National Institute of Health Consensus Development Conference Statment : Ovarian cancer : screening, treatment, and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994 **55** : 4-14
- PARKES CA, SMITH D, WALD NJ, BOURNE TH. Feasibility study of a randomised trial of ovarian cancer screening among the general population. *J Med Screening* 1994 **1** : 209-214
- PAVLIK EJ, VAN NAGELL JR, DEPRIEST PD, WHEELER L, TATMAN JM, BOONE M, SOLLARS S, RAYENS MK, KRYSZCIO RK. Participation in transvaginal ovarian cancer screening : compliance, correlations factors and costs. *Gynecol Oncol* 1995 **57** : 395-400
- PIVER MS, JISHI MF, TSUKADA Y, NAVA G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family of ovarian cancer. *Cancer* 1993 **71** : 2751-2755

SASSONE AM, TIMOR-TRITSCH IE, ARTNER A, WESTHOFF C, WARREN WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease : evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gyneco* 1991 **78** : 70-73

SCHATZ M, LERMAN C, DALY M, MASNY A, GRIFFITH K. Utilization of ovarian cancer screening by women at increased risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995 **4** : 269-273

TABOR A, JENSEN FR, BOCK JE, HOGDALL CK. Feasibility study of a randomised trial of ovarian cancer screening. *J Med Screening* 1994 **1** : 215-219

VUENTO MH, PIRHONEN JP, MAKINEN JL, LAIPPALA PJ, GRONROOS M, SALMI TA. Evaluation of ovarian findings in asymptomatic postmenopausal women with colour Doppler ultrasound. *Cancer* 1995 **76** : 1214-1218

WARDLE FJ, COLLINS W, PERNET AL, WHITEHEAD MI, BOURNE TH, CAMPBELL S. Psychological impact of screening for familial ovarian cancer. *JNCI* 1993 **85** : 653-657