

31

Techniques radiologiques de l'exploration des ovaires : application au dépistage du cancer

J.-N. BUY, M. GHOSAIN, H. TRISTANT, D. VADROT

Introduction

Dans le *NIH Consensus Statment 1994*, portant sur le cancer de l'ovaire : screening, traitement et surveillance, la conférence conclut : il n'y a encore aucune preuve que le CA125 et l'échographie endovaginale puissent être effectivement utilisés pour le dépistage, afin de réduire la mortalité et la morbidité du cancer de l'ovaire.

En réalité, le dépistage radiologique du cancer de l'ovaire, en supposant que l'on se limite aux tumeurs épithéliales malignes ou de type *borderline* de loin les plus fréquentes, soulève trois questions :

- La sélection de la population et le rythme de surveillance, en particulier chez des femmes ayant une histoire familiale de cancer ou présentant une prédisposition génétique. A ce propos, il faut noter que les cancers de l'ovaire qui surviennent chez des femmes présentant une mutation du BRCA1 ont certaines particularités et notamment se traduisent par une prédominance des formes séreuses (Rubin et coll.,1996).
- Le type d'examen radiologique à effectuer, échographie Doppler seule ou associée à un autre examen.
- Pour chacune de ces techniques, la méthode d'examen et la méthode d'analyse des résultats.

Revue de la littérature

Technique

Limitée au début à l'échographie par voie sus-pubienne, les différents auteurs utilisent à l'heure actuelle la voie endovaginale.

Certains auteurs ont associé à cet examen une étude en Doppler couleur, en utilisant les renseignements fournis par l'analyse spectrale, c'est-à-dire essentiellement les valeurs des index de résistance et de pulsatilité des vaisseaux contenus dans la tumeur.

Méthode d'analyse des résultats

ÉCHOGRAPHIE CONVENTIONNELLE

Ces méthodes concernant les études de dépistage sont très variables d'un auteur à l'autre et pour un même auteur d'une série à l'autre (Bourne et coll., 1991, 1993).

Les anomalies utilisées dans la bibliographie pour définir un screening positif ou négatif sont :

L'absence de visualisation de l'ovaire Elle n'est pas exceptionnelle chez une femme ménopausée. Dans une série de 230 femmes ménopausées considérées a priori normales, un seul ovaire a été vu dans 30 % des cas, aucun ovaire n'a été vu dans 20 % des cas (Gollub et coll., 1993). Andolf (1993), estime que l'absence de masse visible peut suffire à éliminer un cancer de l'ovaire même si les ovaires ne sont pas visualisés.

L'augmentation du volume de l'ovaire Chez la femme en période d'activité génitale, le grand axe de l'ovaire normal est défini comme $<$ ou $=$ 4 cm, chez la femme ménopausée $<$ ou $=$ 3 cm. Des valeurs seuils de volume ont été proposées, le volume moyen de l'ovaire chez la femme ménopausée étant de $3,1 \text{ cm}^3$ (SD $2,9 \text{ cm}^3$) (Gollub et coll., 1993).

Schapira et coll. (1993) considèrent que l'ovaire dont le volume est $> 8 \text{ cm}^3$ chez la femme ménopausée, et $> 18 \text{ cm}^3$ chez la femme non ménopausée est pathologique, sans pouvoir préciser la nature de l'anomalie.

Cependant, Bourne (1991, 1993) estime qu'un gros ovaire sans anomalie morphologique doit être considéré comme normal.

La visualisation d'une masse La présence d'un kyste, de modifications de l'échogénicité, de calcifications, et à l'intérieur d'une structure partiellement liquidienne, de végétations, de portions solides, le caractère régulier ou irrégulier, fin ou épais de la paroi de la masse et de ses éventuelles cloisons sont systématiquement évalués.

A partir de cette analyse morphologique, deux types de méthodes sont utilisées :

- La méthode des scores : DePriest et coll. (1994) tiennent compte essentiellement du degré de complexité de la paroi, des cloisons associées à l'importance du volume de l'ovaire. Sassone et coll. (1991) introduisent, en plus des anomalies morphologiques, le degré d'échogénicité.

L'index morphologique attribué dans ces méthodes est proportionnel au degré de complexité de l'échostructure.

- A l'opposé, certains auteurs se basent pour le diagnostic bénin-malin uniquement sur la présence d'anomalies morphologiques isolées ou associées notamment la présence de végétations ou d'une portion tissulaire à limite irrégulière, ces critères étant le plus souvent mal définis.

DOPPLER

Certains auteurs considèrent qu'un index de résistance $<$ ou $= 0,40$ (Kurjak et coll., 1991, 1992 ; Hata et coll., 1992) ou un index de pulsativité inférieur à 1 (Bourne et coll., 1989 ; Kawai et coll., 1992) sont des critères de malignité.

D'AUTRES MÉTHODES

Elles associent des renseignements fournis par l'analyse morphologique et par l'analyse spectrale du Doppler (Bourne et coll., 1993).

Résultats des examens de dépistage dans la bibliographie

Référence	Examen	Analyse des résultats	Nombre de malades explorés	Nombre de malades ayant un test+	Nombre de malades opérés	Normal	Lésions bénignes	Cancer
Campbell et coll. (1989)	SP	Morphologie mal précisée	5 500					5
van Nagell et coll. (1991)	EV	Vol ovaire sup à 8 cm^3	1 300	33	27		14 cystadénomes	2
Bourne et coll. (1991)	EV	N'importe quelle anomalie morphologique hyper ou hypoéchogénicité	776		39	3	33	3
Bourne et coll. (1993)	EV Doppler	score sup ou égal à 5 $PI < 1$	1 601	61	61	7	48	6
Karlan et Platt (1995)	EV Doppler	NP	1 079	34	71 (37 consultations)	NP	NP	2
DePriest et coll. (1993)	EV	Score	3 220	44			41	3
van Nagell et coll. (1995)	EV Doppler	Augmentation de : Vol ovaire $> 20 \text{ cm}^3$ (non ménopausée), > 10 (ménopausée) ou anomalie morphologique méthode Doppler non précisée	8 500	121	121		113	8
Weiner et coll. (1993)	EV Doppler	Vol sup à 20 cc Kyste ovarien ou masse $PI < 1$	600	64	12		8	4

Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire : quelle prise en charge ?

Stade	Suivi évolutif	Sélection de la population
I : 5	3 tumeurs à 16, 18 et 22 mois	Asymptomatique
I : 2	NP	1 ménopausée asymptomatique
I : 3	NP	Toutes avaient 1 parent du 1 ^{er} degré du cancer de l'ovaire ou au 2 ^e degré
I : 5	Dans les 22 à 44 mois : 3 cancers de l'ovaire stade 3, 2 cancers péritonéaux	Ménopausée et non ménopausée histoire familiale de cancer
I : 2	Dans les 4 mois : 1 cancer primitif péritonéal	Histoire familiale de cancer de l'ovaire
I : 2	NP	
I : 6	NP	Femme ménopausée femme non ménopausée ayant une histoire familiale de cancer de l'ovaire
I : 1	NP	Antécédent de cancer du sein

Abréviations : * SP : Sus-pubien, * EV : Endovaginale, * NP : Non précisé

Discussion

Technique

L'échographie par voie endovaginale associée au Doppler couleur apparaît à l'heure actuelle comme la seule méthode radiologique pour effectuer le dépistage.

En cas de test négatif, cet examen est suffisant.

En cas de positivité du test, contrairement à toutes les études de dépistage publiées et avant intervention, le recours à une autre méthode radiologique scanner ou résonance magnétique nucléaire, sans et avec injection de produit de contraste paraît justifié, notamment dans les cas où les caractères de la tumeur en échographie ne permettent pas de la classer définitivement comme bénigne ou maligne.

Méthode d'analyse des résultats

Bien que les valeurs d'index de résistance (Kurjak et coll., 1991, 1992 ; Hata et coll., 1992), de pulsativité (Bourne et coll., 1989 ; Kawai et coll., 1992) et de vitesse systolique maximum (Fleischer et coll., 1992) aient été présentées comme des critères diagnostiques fiables du cancer, différentes valeurs seuils pour ces différents paramètres ont été proposées, et un chevauchement important de ces valeurs dans les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes a été retrouvé (Fleischer et coll., 1991, 1992, 1993 ; Hamper et coll., 1993 ; Tekay et Joupila, 1992 ; Salem et coll., 1994). Certains auteurs ont essayé de créer des sous-groupes. Ainsi Fleischer (1996) différencie les tumeurs essentiellement kystiques où les index de pulsativité sont plus élevés dans les tumeurs bénignes que dans les tumeurs malignes alors qu'il existe un chevauchement de ces index dans les tumeurs essentiellement solides.

Des études récentes (Buy et coll., 1996) ont conclu que l'analyse spectrale au Doppler n'apportait pas d'information diagnostique significative par rapport à l'étude morphologique effectuée en échographie conventionnelle (or la plupart des études de dépistage sont fondées sur ces critères).

Bien que ces études aient souligné l'importance de l'analyse morphologique dans la différenciation des tumeurs bénignes et des tumeurs malignes, Laing (1994) a insisté sur les difficultés rencontrées en utilisant une approche morphologique ou anatomique. Les kystes dermoïdes ou les kystes hémorragiques, par exemple, contiennent des éléments échogènes qui peuvent simuler une tumeur maligne (Laing, 1994). Ces éléments échogènes expliquent également les raisons d'une grande quantité de faux positifs effectuée par les méthodes basées sur des scores (Sassone et coll., 1991 ; Timor-Tritsch et coll., 1993).

Notre étude sur la caractérisation des masses annexielles (Buy et coll., 1996) a démontré l'apport du Doppler couleur associé à l'analyse morphologique. La présence de flux couleur dans une portion échogène caractérisée comme maligne en échographie conventionnelle indique la nature solide hypervascularisée de cette portion et la masse est considérée maligne. L'absence de flux couleur dans la portion échogène de la masse caractérisée comme maligne à l'échographie indique le caractère kystique ou hypovasculaire de cette portion et la masse est considérée bénigne.

Quand la masse est considérée indéterminée en échographie conventionnelle, la présence de flux dans la portion échogène indique le caractère en partie solide et la masse est classée maligne. A l'opposé, l'absence de flux couleur dans la portion échogène indique que la masse est entièrement kystique et qu'elle est bénigne (comme un kyste hémorragique ou un kyste dermoïde par exemple).

Quand la masse est classée bénigne en échographie conventionnelle, la présence de flux dans une paroi ou une cloison régulière, ou dans une portion échogène à limites régulières n'est pas considérée comme un signe de malignité. En l'absence de flux, la tumeur est considérée comme bénigne.

En utilisant cette méthode d'analyse des résultats, l'association du Doppler couleur à l'étude morphologique a permis de diagnostiquer le cancer avec une sensibilité de 88 %, et une spécificité de 97 %, alors que par échographie conventionnelle, la sensibilité est de 88 %, la spécificité de 82 %, et par l'analyse spectrale utilisée par un grand nombre d'auteurs dans le dépistage en utilisant un index de résistance $< \text{ou} = 0,40$, la sensibilité est de 18 %, la spécificité de 98 %.

Résultats des examens de dépistage

COMMENTAIRE GÉNÉRAL

Il existe de grandes différences dans les méthodes d'analyse des résultats d'un auteur à l'autre et pour un même auteur d'une série à l'autre (Bourne et coll., 1991, 1993).

Trois points méritent d'être soulignés :

- la faible prévalence des cancers dans les populations étudiées même dans des populations à risques,
- la faible proportion du cancer par rapport aux tumeurs et aux lésions non tumorales bénignes opérées,
- le point positif est que parmi les cancers opérés, il existe une forte proportion de stade I.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Sensibilité

L'estimation de la sensibilité est complexe.

- Pour évaluer les faux négatifs, il serait nécessaire d'analyser les ovaires des femmes ayant une échographie négative avec d'autres méthodes. Selon Andolf (1993), la seule façon d'exclure avec certitude la présence d'une tumeur serait d'effectuer une laparoscopie ou une laparotomie au moment de l'échographie. Comme ceci est impossible, on doit évaluer la sensibilité en appréciant la détection ultérieure éventuelle de la tumeur.

Dans une étude effectuée par Campbell et coll. (1989), 3 tumeurs ont été mises en évidence après la première échographie effectuée par voie trans-abdominale à 16, 18 et 22 mois. Si ces tumeurs ont été réellement manquées au cours du premier examen, la sensibilité de l'échographie n'aurait été que de 40 % alors que si le développement de la tumeur ne s'était fait qu'après la première échographie, la sensibilité aurait été beaucoup plus élevée. Ainsi, la véritable sensibilité de l'échographie dans la détection du cancer est inconnue.

- Une étude rétrospective anatomopathologique portant sur 14 malades (Bell et Scully, 1994) ayant eu une ovariectomie au cours d'une intervention pelvienne pour lésion bénigne a mis en évidence un cancer précoce dans tous les cas. L'ovaire mesurait de 1,1 à 4,5 cm et a été considéré macroscopiquement comme normal par le chirurgien et l'anatomopathologiste. Ce n'est que l'examen microscopique qui a permis de détecter le cancer mesurant de 1 à 7 mm (moyenne 3,5 mm).

Cette étude souligne la difficulté, même à l'examen macroscopique de détecter un cancer de taille \leq ou $=$ à 7 mm de diamètre. Il existe donc bien entendu une valeur seuil de diamètre du cancer pour être visualisé à l'échographie. Cependant, aucune des études radiologiques de dépistage ne mentionne la taille des cancers observés au stade I.

Spécificité

- Définition d'un vrai négatif : selon Jacobs et coll. (1988), un vrai négatif est défini comme l'absence de cancer 1 an après le test.

- Problèmes des faux positifs :
 - Chez une femme asymptomatique, les lésions ovariennes sont mises en évidence dans 2 à 3 % des cas (Andolf, 1993). Parmi celles-ci, 1 sur 50 était maligne (Campbell et coll., 1989). La prévalence des lésions dans un groupe à risques est plus élevée mais le rapport entre cancer et tumeur bénigne est encore plus élevé (Bourne et coll., 1993). Dans la mesure où le risque d'opérer des femmes âgées n'est pas négligeable, il est nécessaire de recourir à d'autres méthodes pour améliorer la spécificité.
 - Dans une étude portant sur la caractérisation des masses annexielles (Buy et coll., 1996), le Doppler couleur associé à l'analyse morphologique a nettement amélioré la spécificité, qui est de 97 % alors que dans cette même série elle n'est que de 80 % en analysant les résultats par la méthode basée sur l'analyse morphologique seule.
 - Dans les cas indéterminés, où l'échographie associée au Doppler couleur ne peut conclure, il paraît justifié d'avoir recours systématiquement aux autres méthodes radiologiques, scanner ou résonance magnétique nucléaire, pour caractériser la tumeur, étant donné la performance de ces examens, non seulement dans le diagnostic de nature d'une tumeur épithéliale (Buy et coll., 1991 ; Ghossain et coll., 1991) mais également dans la caractérisation des tumeurs bénignes à cellules germinales (Buy et coll., 1989), des cordons sexuels et du stroma (Bazot et coll., 1993) dans l'endométriome (Nishimura et coll., 1987).

Rythme de surveillance

En accord avec Andolf (1993), la surveillance par échographie au moins une fois par an, si possible en association avec le dosage du CA 125, semble raisonnable.

Conclusion

Sur le plan radiologique, aujourd'hui, l'utilité d'un dépistage est difficile à évaluer.

Sur le plan diagnostique, la méthode d'analyse des résultats de la plupart des auteurs fait appel soit sur le plan morphologique à la méthode par scores dont le nombre de faux positifs est trop important, soit à l'analyse spectrale du Doppler couleur où le nombre de faux négatifs est élevé (sensibilité 18 % dans notre série).

Notre étude, portant sur la caractérisation des masses annexielles souligne la valeur de la méthode combinée, morphologique et Doppler couleur, comparée à l'analyse morphologique seule (Buy et coll., 1996) et à l'analyse spectrale seule, en réduisant de façon significative le nombre de faux positifs. Il apparaît

souhaitable dans les cas où une lésion détectée ne peut être caractérisée d'effectuer un autre examen radiologique scanner ou résonance magnétique nucléaire.

BIBLIOGRAPHIE

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

BAZOT M, GHOSAIN MA, BUY JN et al. Fibrothecomas of the ovary : CT and US findings. *J Comput Assist Tomogr* 1993 **17** : 754-759

BELL DA, SCULLY RE. Early de novo ovarian carcinoma : a study of fourteen cases. *Cancer* 1994 **73** : 1859-1864

BOURNE T, CAMPBELL S, STEER C, WHITEHEAD MI, COLLINS WP. Transvaginal colour flow imaging : a possible new screening technique for ovarian cancer. *Br Med J* 1989 **299** : 1367-1370

BOURNE TH, CAMPBELL S, REYNOLDS KM et al. 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, BHAN V, COLLINS WP. Ultrasound screening for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991 **43** : 92-97

BUY JN, GHOSAIN MA, HUGOL D et al. Characterization of adnexal masses : combination of color Doppler and conventional sonography compared with spectral Doppler analysis alone and conventional sonography alone. *Am J Roentgenol* 1996 **166** : 385-393

BUY JN, GHOSAIN MA, MOSS AA et al. Cystic teratoma of the ovary : CT detection. *Radiology* 1989 **171** : 697-701

BUY JN, GHOSAIN MA, SCIOT C et al. Epithelial tumors of the ovary : CT findings and correlation with US. *Radiology* 1991 **178** : 811-818

CAMPBELL S, BHAN V, ROYSTON P, WHITEHEAD MI, COLLINS WP. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *Br Med J* 1989 **299** : 1363-1367

DEPRIEST PD, VAN NAGELL JR Jr, GALLION HH et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 1993 **51** : 205-209

DEPRIEST PD, VARNER E, POWELL J et al. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer : a multi-institutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994 **55** : 174-178

FLEISCHER AC, CULLINAN JA, JONES HW III, PAGE DL. Correlation of histomorphology of ovarian masses with color Doppler sonography. *Ultrasound Med Biol* 1996 **22** : 555-559

- FLEISCHER AC, RODGERS WH, KEPPLER DM, WILLIAMS LL, JONES HW III, GROSS PR. Color Doppler sonography of benign and malignant ovarian masses. *Radiographics* 1992 **12** : 879-885
- FLEISCHER AC, RODGERS WH, KEPPLER DM, WILLIAMS LL, JONES HW III. Color Doppler sonography of ovarian masses : a multiparameter analysis. *J Ultrasound Med* 1993 **12** : 41-48
- FLEISCHER AC, RODGERS WH, RAO BK et al. Assessment of ovarian tumors vascularity with transvaginal color Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1991 **10** : 563-568
- GHOSSAIN MA, BUY JN, LIGNIERES C et al. Epithelial tumors of the ovary : comparison of MR and CT findings. *Radiology* 1991 **181** : 863-870
- GOLLUB EL, WESTHOFF C, TIMOR-TRITSCH IE. Detection of ovaries by transvaginal sonography in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993 **3** : 422-425
- HAMPER UM, SHETH S, ABBAS FM, ROSENSHEIN NB, ARONSON D, KURMAN RJ. Transvaginal color Doppler sonography of adnexal masses : differences in blood flow impedance in benign and malignant lesions. *Am J Roentgenol* 1993 **160** : 1225-1228
- HATA K, HATA T, MANABE A, KITAO M. Ovarian tumors of low malignant potential : transvaginal Doppler ultrasound features. *Gynecol Oncol* 1992 **45** : 259-264
- JACOBS I, BRIDGES J, REYNOLDS C et al. Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *Lancet* 1988 **2** : 268-271
- KARLAN BY, PLATT LD. Ovarian cancer screening : the role of ultrasound in early detection. *Cancer* 1995 **76** : 2011-2015
- KAWAI M, KANO T, KIKKAWA F, MAEDA O, OGUCHI H, TOMODA Y. Transvaginal Doppler ultrasound with color flow imaging in the diagnosis of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992 **79** : 163-167
- KURJAK A, SCHULMAN H, SOSIC A, ZALUD I, SHALAN H. Transvaginal ultrasound, color flow, and Doppler waveform of the postmenopausal adnexal mass. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 917-921
- KURJAK A, ZALUD I, ALFIREVIC Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultrasound Med* 1991 **10** : 295-297
- LAING FC. US analysis of adnexal masses : the art of making the correct diagnosis. *Radiology* 1994 **191** : 21-22
- NISHIMURA K, TOGASHI K, ITOK K et al : Endometrial cysts of the ovary : MR imaging. *Radiology* 1987 **162** : 315-318
- Ovarian cancer : screening, treatment, and followup [Review]. *NIH Consensus Statement* 1994 **12** : 1-30

RUBIN SC, BENJAMIN I, BEHBAKHT K et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med* 1996 **335** : 1413-1416

SALEM S, WHITE LM, LAI J. Doppler sonography of adnexal masses : the predictive value of the pulsatility index in benign and malignant disease. *Am J Roentgenol* 1994 **163** : 1147-1150

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 Gynecol* 1991 **78** : 70-75

SCHAPIRA MM, MATCHAR DB, YOUNG MJ. The effectiveness of ovarian cancer screening : a decision analysis model. *Ann Intern Med* 1993 **118** : 838-843

TEKAY A, JOUPPIA P. Validity of pulsatility and resistance indices in classification of adnexal tumors with transvaginal color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992 **2** : 338-344

TIMOR-TRITSCH IE, LERNER JP, MONTEAGUDO A, SANTOS R. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses by means of color flow-directed Doppler measurements and a morphologic scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1993 **168** : 909-913

VAN NAGELL JR Jr, DEPRIEST PD, PULS LE et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women by transvaginal sonography. *Cancer* 1991 **68** : 458-462

VAN NAGELL JR Jr, GALLION HH, PAVLIK EJ, DEPRIEST PD. Ovarian cancer screening. *Cancer* 1995 **76** : 2086-2091

WEINER Z, BECK D, SHTEINER M et al. Screening for ovarian cancer in women with breast cancer with transvaginal sonography and color flow imaging. *J Ultrasound Med* 1993 **12** : 387-393