

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Troisième partie
Gynéco-pathologie



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

Faut-il proposer un dépistage du cancer de l'ovaire ?

H. MARRET *, L. OULDAMER
(Tours)

Résumé

Il n'y a aucun avantage en termes de mortalité du dépistage du cancer de l'ovaire lors des essais et de la méta-analyse. Cela est valable chez les patientes à haut ou à bas risque. Toutefois, l'algorithme longitudinal ROCA (Risk of Ovarian Cancer Algorithm) a montré des caractéristiques de performance encourageant à la fois sur la prévalence et l'incidence de dépistage. Les données préliminaires de l'essai suggèrent qu'un dosage de CA125 élevé dans la fourchette normale peut être détecté par le ROCA bien avant que les anomalies soient détectées par l'échographie endovaginale. Il ne faut probablement plus utiliser le CA125 avec uniquement une valeur seuil. Nous saurons en 2015 s'il y a un impact sur la mortalité de ces nouveaux modèles. Il n'y a donc aucun intérêt à effectuer un dépistage du cancer de l'ovaire en attendant la validation de cet algorithme et l'avènement de nouvelles méthodes de dépistage.

Mots clés : cancer de l'ovaire, dépistage, CA125, échographie

Hôpital Bretonneau - Pôle de gynécologie-obstétrique, médecine fœtale et reproduction humaine - 37044 Tours cedex 1

* Correspondance et tirés à part : marret@med.univ-tours.fr

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en rapport avec le sujet traité.

Pour écrire ce texte, je me suis inspiré de celui de Menon *et al.* de février 2014 [1] que vous pourrez trouver dans la liste de référence et qui fait état du dépistage actuel et de son avenir.

Avant de parler du dépistage, il faut décrire le diagnostic des tumeurs ovariennes, bénignes, malignes ou *borderline*, car les moyens utilisés pour le dépistage sont les mêmes.

En dehors des patientes ayant une mutation génétique responsable d'un cancer de l'ovaire, le diagnostic des tumeurs ovariennes bénignes ou malignes est désormais assez bien validé : les recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) [2] sur le diagnostic et le traitement des tumeurs ovariennes présumées bénignes (TOPB) ont montré que l'échographie pelvienne par voie vaginale est l'examen d'imagerie de première intention devant une TOPB chez la femme adulte (grade A). En cas de masse uniloculaire liquidienne pure de taille inférieure à 7 cm, l'échographie est suffisante pour caractériser la masse (grade A). Le scanner est nécessaire pour le diagnostic des tumeurs malignes avec un scanner thorax-abdomen-pelvis pour le bilan d'extension. L'IRM est recommandée en seconde intention pour explorer les masses indéterminées ou les masses de taille supérieure à 7 cm (grade B). La performance diagnostique du dosage plasmatique du CA125 pour orienter vers la malignité devant une TOPB est insuffisante. Le dosage plasmatique du CA125 n'est pas recommandé en première intention dans un but diagnostique chez la femme adulte (grade C). Chez la femme ménopausée ayant une masse ovarienne uniloculaire liquidienne, même persistante, le dosage systématique du CA125 dans un but diagnostique n'est pas recommandé non plus (grade C).

La spécificité du dosage plasmatique d'HE4 est supérieure à celle du CA125 pour le diagnostic de malignité (NP4), mais ce marqueur n'est pas utilisé en pratique courante. HE4 n'est pas référencé dans les actes de biologie à ce jour.

Des algorithmes ont été proposés pour aider la stratégie diagnostique. Ces modèles prédictifs sont basés sur la valeur du CA125 (OVA 1) +/- HE4 (ROMA) et parfois associés aux données échographiques et au statut ménopausique (RMI). L'algorithme ROMA a une meilleure sensibilité que le CA125 et l'HE4 seuls pour le diagnostic de malignité (NP1). Il est donc prometteur dans le diagnostic différentiel des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire.

Devant la découverte fortuite d'un CA125 plasmatique élevé, l'échographie pelvienne est l'examen d'imagerie de première intention. Les données de la littérature sont insuffisantes pour définir une valeur seuil de CA125 nécessitant des explorations complémentaires ou une surveillance particulière, en cas d'échographie pelvienne normale.

Nous avons donc trois marqueurs possibles pour le dépistage du cancer de l'ovaire, l'échographie pelvienne et les marqueurs CA125 et HE4.

I. L'ÉTAT ACTUEL DU DÉPISTAGE

Un certain nombre de grandes études prospectives portant sur le dépistage ont été rapportées au cours des dernières années, elles sont répertoriées dans l'article de Menon *et al.* ou dans la méta-analyse de Reade *et al.* [3]. Cette dernière montre qu'il n'y a aucun bénéfice au dépistage tel que conçu actuellement, ni en termes de mortalité, ni en termes de découverte de cancer plus précoce, il y a de plus un taux de chirurgie de 1 cancer découvert pour 38 chirurgies effectuées. Le bras de l'ovaire de l'étude sur le dépistage des cancers de la prostate, du poumon, colorectal et de l'ovaire (PLCO) est le premier article important. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé de 68 616 femmes âgées de 55 à 74 ans dont 30 630 ont réalisé un dépistage entre 1993 et 2001. Les femmes ont été testées à l'aide du CA125 sérique pendant 6 ans en utilisant un seuil de ≥ 35 kU/l et d'une échographie transvaginale (TVS) annuelle pendant 4 ans [4]. Après un suivi médian de 12,4 ans (25^e au 75^e centile de 10,9 à 13,0), 212 cancers de l'ovaire et 176 dans le groupe témoin ont été diagnostiqués (NS). Cent dix-huit et cent décès par cancer de l'ovaire ont été rapportés dans le bras de dépistage et de contrôle respectivement, correspondant à un taux de mortalité de 1,18 (IC à 95 % 0,91 à 1,54) non significatif. Il n'y a pas d'avantage en termes de réduction de mortalité au dépistage. En outre, il y avait un taux de complication grave de 15 % chez les femmes

subissant une chirurgie pour résultats faussement positifs, soit 1 080 opérées sur 3 285 faux positifs [5]. Les limites de l'étude sont l'utilisation d'un seuil fixe de CA125, les femmes ont été renvoyées à un dépistage annuel si le CA125 était dans les limites normales (< 35 U/ml) même s'il y avait une augmentation au sein de cette normalité. Le suivi à long terme a donné lieu à 40,6 % de femmes dépistées chez celles ayant un cancer ovarien [6]. Ce sont ces conclusions qui ont conduit à publier que le dépistage de OC ne doit pas être effectué dans la population à faible risque.

À l'inverse, des données positives concernant la survie ont été obtenues à partir de l'étude de dépistage du Kentucky ; c'est une étude avec bras unique de dépistage échographique annuel de 25 327 femmes [7]. Avec un suivi moyen de 5,8 années, les taux de survie à 5 ans chez les femmes diagnostiquées avec un cancer de l'ovaire épithélial étaient significativement plus élevés dans l'étude avec dépistage (74,8 % +/- 6,6 %) par rapport aux femmes traitées dans le même établissement au cours de la même période mais qui n'étaient pas participantes à l'étude (53,7 % +/- 2,3 %) [8]. Cependant, ces taux ne sont pas comparables en raison de « l'effet de délai » de dépistage. En outre, l'étude du Kentucky n'était pas un essai randomisé, il est probable qu'il y ait un « effet santé des bénévoles » important qui a contribué à la survie plus élevée chez ceux qui ont participé [9].

La troisième étude est une cohorte japonaise de dépistage du cancer de l'ovaire ; elle concernait 82 487 femmes ménopausées à faible risque dépistées à l'aide d'une échographie annuelle et d'un dosage de CA125. L'essai a montré une bonne sensibilité (77,1 %) pour une excellente spécificité (99,9 %), les femmes dépistées étant plus susceptibles d'avoir une tumeur détectée à un stade précoce (63 %) par rapport au bras de contrôle (38 %) [10]. L'effet de la mortalité n'a cependant pas été rapporté à ce jour.

Enfin, nous disposons des résultats du plus grand essai de dépistage à jour qui est celui de l'UKCTOCS, un essai randomisé de 202 638 femmes de la population générale anglaise de 2001-2005. Les patientes étaient randomisées entre aucune intervention (contrôle) ou le dépistage annuel en utilisant soit l'échographie transvaginale seule (bras USS), soit le CA125 sérique interprété par un « risque de cancer de l'ovaire avec algorithme (ROCA) associé à l'échographie transvaginale comme un test de 2^e ligne (bras MMS) ». ROCA est un algorithme bayésien [11] qui compare les variations du CA125 au cours du temps chez des femmes avec cancer de l'ovaire à celui des femmes en bonne santé ; il intègre l'incidence des cancers de l'ovaire selon l'âge dans le calcul du risque. Plus le profil de l'individu est près de la tendance des

femmes malades, plus le risque estimé de cancer est grand. MMS et USS avaient une sensibilité encourageante pour détecter les cancers invasifs primaires épithéliaux de l'ovaire ou de la trompe (89,5 % et 75 %, respectivement). La VPP était significativement plus élevée dans le groupe MMS (35,1 % contre 2,8 % en USS), conduisant à des taux inférieurs de répétitions des examens et de recours à la chirurgie [12]. Ceci reflète la plus forte prévalence des anomalies annexielles bénignes et la détection plus fréquente des tumeurs *borderline* dans le groupe USS. La proportion de cas détectés au stade I/II était de 47,1 % pour la prévalence et de 40,3 % pour l'incidence dans le bras MMS et 50 % pour la prévalence et 51,5 % pour l'incidence dans le bras USS. Il n'y a pas encore de résultat de mortalité. Une récente étude américaine a validé ROCA en externe, retrouvant 40 % de stade I ou II dans une cohorte dépistée [13]. Quatre cancers de l'ovaire (stade I ou II) ont été diagnostiqués parmi 10 ayant eu de la chirurgie sur 4 051 patientes dépistées selon ROCA avec trois niveaux de risque. Ces 4 patientes avaient été enrôlées depuis au moins trois ans avec un dosage de CA125 annuel à bas risque initial avant qu'il ne monte.

II. PATIENTE BRCA1/2

Chez les femmes présentant un risque accru en raison d'une histoire familiale ou d'une mutation telle que BRCA1/2, le dépistage annuel par CA125 avec seuil et l'échographie endovaginale ne détectent pas le cancer à un stade plus précoce [14, 15]. Il faut passer d'un dosage annuel de CA125 à un dosage tous les 4 mois interprétés en utilisant l'algorithme ROCA pour retrouver 42 % de stade I/II. Quatre-vingt-douze pour cent des cancers dépistés incidents ont pu justifier d'une cytoréduction chirurgicale complète comparativement à 62 % avec un dosage de CA125 annuel ($p = 0,16$). Néanmoins, il est important de noter que le dépistage à l'heure actuelle ne peut pas être considéré comme une alternative sûre à la chirurgie de réduction des risques comme l'annexectomie prophylactique [16].

III. DEUX TYPES DIFFÉRENTS DE TUMEURS

Basés sur des signes morphologiques distinctifs et les caractéristiques génétiques moléculaires, les cancers épithéliaux peuvent généralement être classés en deux groupes [17]. Les cancers dits de type I lorsqu'ils sont des cancers à croissance lente avec un meilleur pronostic telles que les tumeurs endométrioïdes et séreuses de bas grade, tumeurs à cellules claires, ou mucineuses et tumeur de Brenner. Ces tumeurs se comportent généralement de façon indolente, sont confinées à l'ovaire lors de leur découverte et sont relativement génétiquement stables. Elles font suite aux tumeurs kystiques bénignes correspondantes, souvent par le biais d'une tumeur *borderline*, étape intermédiaire, soutenant le continuum morphologique de la progression tumorale. Les tumeurs endométrioïdes et à cellules claires sont associées à l'endométriome [18] et beaucoup considèrent l'endomètre comme étant à la source de ces néoplasmes ovariens [17]. Le dépistage échographique semble avoir une plus grande sensibilité à retrouver ces cancers de type I par rapport au type II.

Les cancers de type II sont les tumeurs endométrioïdes ou séreuses de grade III, les tumeurs indifférenciées et les carcinosarcomes. Ils sont plus agressifs et se présentent la plupart du temps à un stade avancé [17]. Il y a de plus des preuves expérimentales qu'une proportion importante de ces cancers commence à partir de lésions précancéreuses de la portion fimbriale des trompes : *serous tubal intraepithelial cancer* (STIC). Ils ne sont pas accessibles au dépistage classique.

Une nouvelle forme de dépistage pourrait venir en utilisant de nouvelles méthodes de détection de ces lésions précoces par la cytologie exfoliative ou l'imagerie.

IV. QUEL AVENIR ?

Concernant les marqueurs sériques, il y a plusieurs pistes.

- Un modèle mathématique a permis de dire que les tests sanguins actuels ne peuvent détecter des tumeurs que 9 à 10 ans après l'apparition de la première cellule cancéreuse à des volumes sphériques de 25 mm³ ou plus [19]. Cela est confirmé par l'étude des données préliminaires de UKTOCS présentées à la

réunion Hélène Harris - Cancer de l'ovaire en 2010 dans l'article de Menon *et al.* [1]. Les auteurs ont montré que la surveillance du CA125, en utilisant l'algorithme ROCA, peut détecter un cancer de l'ovaire à une taille tumorale si petite qu'indétectable par échographie transvaginale. Entre le 17 avril 2001 et le 30 juin 2008, dans le bras multimodal de l'essai, 147 femmes sans antécédent de cancer ont été classées par l'algorithme ROCA comme ayant un risque de cancer de l'ovaire ≥ 1 sur 5 malgré deux échographies. Quinze des 147 (11,4 %) patientes ont montré des tumeurs malignes de l'ovaire, des trompes ou péritonéales.

- L'analyse rétrospective des données de l'essai PLCO a montré que la vitesse de croissance du CA125 sur plusieurs dosages était prédictive de manière statistiquement significative du cancer de l'ovaire. La vitesse moyenne pour les personnes atteintes de cancer (19,749 U/ml par mois) est 500 fois supérieure à celle (0,035 U/ml par mois) des femmes sans cancer ovarien [20].

Il ne faut donc plus utiliser un seuil fixe de CA125 [21, 22], le HE4 n'est pas utilisé en dépistage à ce jour.

Les apports de l'imagerie et de l'échographie avec injection de produit de contraste [23], qui sont des moyens performants pour le diagnostic des tumeurs, pourraient le devenir pour le dépistage avec l'analyse de foyers de microvascularisation annonciateurs de tumeurs. De même, un moyen qui serait utilisable est l'autofluorescence [24] perdue par les tumeurs précancéreuses et cancéreuses.

L'avenir du dépistage pourrait comprendre la modélisation de la prédiction du risque tenant compte de deux facteurs de risque génétiques et environnementaux (à la fois la lignée germinale et les changements somatiques). Les modèles seront complexes et probablement auront besoin de validation par des études prospectives. La mise en œuvre d'un tel dépistage du risque stratifié dépendra finalement d'un large éventail de facteurs organisationnels, éthiques, juridiques et sociaux, en plus de l'utilité et coût-efficacité [25].

CONCLUSION

Il n'y a aucun avantage en termes de mortalité du dépistage du cancer de l'ovaire lors des essais et de la méta-analyse [3]. Cela est valable chez les patientes à haut ou à bas risque. Toutefois, l'algorithme

longitudinal ROCA a montré des caractéristiques de performance encourageant à la fois sur la prévalence et l'incidence de dépistage. Les données préliminaires de l'essai suggèrent qu'un dosage de CA125 élevé dans la fourchette normale peut être détecté par le ROCA bien avant que les anomalies ne soient détectées par l'échographie endovaginale [26]. Nous saurons en 2015 s'il y a un impact sur la mortalité. Il n'y a donc aucun intérêt à effectuer un dépistage du cancer de l'ovaire en attendant la validation de cet algorithme et l'avènement de nouvelles méthodes de dépistage.

Bibliographie

- [1] Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening: current status, future directions. *Gynecol Oncol* 2014;132:490-495.
- [2] Brun JL *et al.* Clinical practice guidelines: presumed benign ovarian tumors. *JGOBR* 2013;42:710-20.
- [3] Reade CJ, Riva JJ, Busse JW, Goldsmith CH, Elit L. Risks and benefits of screening asymptomatic women for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2013;130:674-81.
- [4] Buys SS, Partridge E, Greene MH. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1630-1639.
- [5] Buys SS, Partridge E, Black A. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:2295-2303.
- [6] Menon U, Gentry-Maharaj A, Jacobs I. Ovarian cancer screening and mortality. *JAMA* 2011;306:1544. [author reply 1544-1545].
- [7] Van Nagell JR Jr, DePriest PD, Ueland FR. Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened. *Cancer* 2007;109:1887-1896.
- [8] Van Nagell JR Jr, Miller RW, DeSimone CP. Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasoundographic screening. *Obstet Gynecol* 2011; 118:1212-1221.

- [9] Jacobs I, Menon U. Can ovarian cancer screening save lives? The question remains unanswered. *Obstet Gynecol* 2011;118:1209-1211.
- [10] Kobayashi H, Yamada Y, Sado T. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:414-420.
- [11] Skates SJ, Xu FJ, Yu YH. Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer* 1995;76:2004-2010.
- [12] Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009;10:327-340.
- [13] Lu KH, Skates S, Hernandez MA *et al.* A 2-stage ovarian cancer screening strategy using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) identifies early-stage incident cancers and demonstrates high positive predictive value. *Cancer* 2013;119:3454-61.
- [14] Hermsen BB, Olivier RI, Verheijen RH. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer* 2007;96:1335-1342.
- [15] Stirling D, Evans DG, Pichert G. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics system. *J Clin Oncol* 2005;23:5588-5596.
- [16] Rosenthal AN, Fraser L, Philpott S. Presented at American Society of Clinical Oncology. Chicago, IL. Results of 4-monthly screening in the UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UK FOCSS Phase 2) 2013.
- [17] Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34:433-443.
- [18] Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:1191-1197.
- [19] Hori SS, Gambhir SS. Mathematical model identifies blood biomarker-based early cancer detection strategies and limitations. *Sci Transl Med* 2011;3:109-11.
- [20] Xu JL, Commins J, Partridge E. Longitudinal evaluation of CA-125 velocity and prediction of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:70-74.
- [21] Jacobs IJ, Skates S, Davies AP. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ* 1996;313:1355-1358.
- [22] Menon U, Skates SJ, Lewis S. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7919-7926.
- [23] Fleischer AC, Lyschik A, Andreotti RF. Advances in sonographic detection of ovarian cancer: depiction of tumor neovascularity with microbubbles. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:343-348.
- [24] McAlpine JN, El Hallani S, Lam SF. Autofluorescence imaging can identify pre-invasive or clinically occult lesions in fallopian tube epithelium: a promising step towards screening and early detection. *Gynecol Oncol* 2011;120:385-392.
- [25] Burton H, Chowdhury S, Dent T. Public health implications from COGS and potential for risk stratification and screening. *Nat Genet* 2013;45:349-351.
- [26] Drescher CW, Shah C, Thorpe J, O'Briant K, Anderson GL, Berg CD, Urban N, McIntosh MW. Longitudinal screening algorithm that incorporates change over time in CA125 levels identifies ovarian cancer earlier than a single-threshold rule. *J Clin Oncol* 2013;31:387-92.