

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur M. Tournaire*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XXI
publié le 3.12.1997**



*VINGT ET UNIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1997*

PEUT-ON RÉALISER LE DÉPISTAGE DES CANCERS OVARIENS ET DE L'ENDOMÈTRE ?

Ph. DESCAMPS*

Angers

I. DÉPISTAGE DES CANCERS DE L'OVAIRE

Le cancer de l'ovaire entraîne en Europe et en Amérique du Nord plus de décès que les cancers du col et de l'endomètre réunis, représentant de ce fait la troisième cause de décès par cancers féminins (3000 décès par an en France) [1].

Malgré les développements de l'échographie endovaginale et du Doppler couleur, la plupart des diagnostics sont encore portés à un stade avancé de la maladie. Il semble donc intéressant de proposer un dépistage dont le but serait la réduction de la mortalité puisque, pour les stades I, le taux de survie à cinq ans est supérieur à 90 % alors que le taux de survie à cinq ans n'est que de 35 % tous stades confondus [2]. Ainsi, il a été estimé que si le taux de cancers de l'ovaire diagnostiqués au stade I pouvait passer de 25 à 75 % grâce à des méthodes de dépistage précoce, le nombre de femmes décédant de la maladie serait réduit de 50 % [3].

Les principes généraux d'un dépistage sont les suivants :

- La maladie doit être une cause importante de décès dans la population générale.
- Cette maladie doit avoir une phase pré-clinique durant laquelle le dépistage peut permettre un diagnostic à un stade encore curable, sa prévalence doit

* Service de Gynécologie-Obstétrique - CHU - 49033 ANGERS CEDEX.

être élevée en phase pré-clinique et il doit exister un traitement efficace dès que le diagnostic est posé.

– Le test doit être simple à pratiquer, non invasif, reproductible, bon marché, acceptable par la patiente et ayant une sensibilité et une spécificité élevées.

Comme nous allons le démontrer, ces critères ne sont malheureusement pas tous respectés pour le dépistage des cancers de l’ovaire.

1. Méthodes de dépistage du cancer de l’ovaire

Il est désormais clairement établi que l’examen clinique et l’utilisation du Ca 125 ne peuvent être recommandés comme tests de dépistage du cancer précoce de l’ovaire [3, 4]. La meilleure méthode reste l’échographie dont la technologie a évolué de l’échographie par voie abdominale à l’échographie endovaginale couplée au Doppler couleur.

1. Échographie abdominale

Campbell a le premier utilisé l’échographie abdominale pour dépister le cancer de l’ovaire. Il a rapporté en 1989 [5] une série de 5 479 patientes asymptomatiques qui ont bénéficié d’une échographie abdominale de dépistage. Cette politique a permis le diagnostic de cinq cancers primitifs de l’ovaire au stade I. De plus, 379 tumeurs bénignes ont été diagnostiquées. Le rapport était de un cancer diagnostiqué pour 67 interventions chirurgicales proposées avec un taux de faux positifs de 2,3 %. Le taux d’interventions chirurgicales très élevé avait alors paru inacceptable pour supporter une campagne de dépistage mais l’évolution progressive vers l’échographie endovaginale devait redonner beaucoup d’espoir aux partisans du dépistage.

2. Échographie endovaginale

a. Intérêt de l’échographie endovaginale dans le dépistage des cancers de l’ovaire

L’utilisation de l’échographie endovaginale a permis une meilleure visualisation des ovaires (95 % des ovaires visualisés en préménopause et 85 % en post-ménopause) [6] avec une meilleure visualisation des petites tumeurs ovariennes en utilisant des sondes de 5 à 7,5 MHz. Cette constatation a relancé l’idée des campagnes de dépistage en utilisant l’échographie endovaginale. Higgins [7] a publié la première série de 1 300 patientes asymptomatiques post-ménopausées qui ont bénéficié d’une échographie endovaginale qui s’est avéré être bien acceptée par les patientes et relativement

DÉPISTAGE DES CANCERS OVARIENS ET ENDOMÉTRIAUX

facile à réaliser. 2,1 % des patientes présentaient une anomalie de l'ovaire, alors que seulement 30 % de ces tumeurs étaient palpables cliniquement. Deux cancers ont été diagnostiqués à la laparotomie.

Encouragés par ces résultats, un certain nombre de programmes de dépistage ont été initiés, utilisant l'échographie endovaginale. Les résultats en sont rapportés au tableau I.

Tableau I.

Résultats des campagnes de dépistage utilisant l'échographie endovaginale

Auteurs (année)	Nbre de patientes	Chirurgie		Cancer de l'ovaire		Stade I
		Nbre	%	Nbre	%	
Bourne T et al. (93)**[8]	1 601	61	3,8	6	0,3	5 (3Gr0)
Muto M et al. (93)** [9]	386	38	9,8	0	0	0
Weiner Z et al. (93)** [10]	600	12	2	4	0,6	1
Kurjak A et al. (94)*** [11]	5 013	72	1,4	4	0,008	4
Vuento M et al. (95)* [12]	1 364	3	0,2	3	0,2	1
De Priest PD et al. (97)*/**[13]	6 470	90	1,3	7	0,1	5
Karlan (97)** [14]	1 208	85	7	4	0,2	2 (Gr0)
Total	16642	361	2,16	28	0,16	18

* Volontaires post-ménopausées
 ** Volontaires avec antécédent familial ou personnel de cancer
 *** Volontaires dans une population générale.

Ainsi, l'analyse des principales séries publiées fait état de 16642 femmes dépistées avec 2,16 % des patientes ayant bénéficié d'une chirurgie et le diagnostic de cancer de l'ovaire (invasif ou *borderline*) a été porté dans 0,16 % des cas.

Ce tableau appelle deux types de commentaires :

1. L'échographie, malgré l'évolution de ses performances avec l'utilisation de la sonde endovaginale, est *trop peu spécifique pour un dépistage de masse en raison de la rareté de cette maladie et du taux de vérifications chirurgicales trop important.*

2. Il est intéressant de noter que la plupart des cancers de l'ovaire dépistés dans ces programmes étaient des stades I (64,3 %) ce qui pose le problème de l'évolutivité de ces tumeurs qui pourraient être des tumeurs malignes à potentiel évolutif lent. On peut même se demander si certaines d'entre elles ont un potentiel évolutif, rien n'interdisant de penser qu'elles pourraient rester limitées aux ovaires. Ces considérations rendent encore plus aléatoire la notion de dépistage du cancer de l'ovaire.

Enfin, deux programmes de dépistage pratiqués chez des patientes à risque révèlent des résultats contradictoires : dans la série de Dorum [15] dépistant 180 patientes pré et post-ménopausées, 9 cancers ont été diagnostiqués soit une prévalence de 5 %. À l'inverse, dans la série de Schwartz [16] (247 patientes), aucun cancer ovarien n'a été diagnostiqué. Ces résultats sont à prendre en considération avec prudence en raison du faible effectif de ces séries.

b. Amélioration des performances de l'échographie endovaginale

Afin d'améliorer les performances de l'échographie endovaginale et de réduire le taux de faux positifs en augmentant la spécificité du test, un certain nombre de propositions ont été faites :

• **Index morphologique**

Afin de distinguer les tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire, plusieurs auteurs ont proposé des index morphologiques. Ainsi De Priest [13, 17] rapporte une augmentation de la spécificité et de la valeur prédictive positive de l'échographie endovaginale en prenant en considération le volume tumoral, l'analyse des parois tumorales et des septa. De même Kurjak [18] dans une série de 213 patientes a développé un score basé sur les limites internes du kyste, le type et la taille de celui-ci, la présence de septa, de végétations papillaires et l'échogénicité du tissu ovarien.

De façon intéressante, Granberg [19] a corrélié rétrospectivement plus de 1000 ovaires en mettant en parallèle l'échographie et l'anatomopathologie. Le critère le plus fréquemment associé à la malignité était la présence de végétations papillaires alors que la taille ou l'épaisseur des septa ne présentait pas de différence significative.

Enfin, Sassone [20] a décrit un score utilisant principalement l'irrégularité des parois tumorales et le volume supérieur à 10 cm³. D'autres études sont nécessaires afin d'étudier la reproductibilité de ce paramètre.

En conclusion, il faut souligner l'absence d'index morphologique reconnu dans la littérature comme pouvant améliorer d'une façon significative la spécificité de l'échographie endovaginale et aucune recommandation ne peut être donnée de façon formelle à l'heure actuelle.

• **Doppler couleur**

L'utilisation du Doppler couleur semblait intéressante pour différencier les lésions bénignes des lésions malignes puisque, en raison de l'angiogenèse et du développement de nouveaux réseaux vasculaires au sein des tumeurs malignes, les résistances vasculaires sont inférieures à celles de l'ovaire normal ou des tumeurs bénignes.

En 1989, Bourne et Kurjak [21, 22] ont rapporté les premiers l'intérêt du Doppler couleur pour établir une telle distinction. Ultérieurement, Kurjak [23] proposait l'utilisation d'un « *cut off* » à 0,40 pour l'index de résistance (IR)

afin de distinguer les tumeurs bénignes (IR > 0,40) des tumeurs malignes (IR < 0,40) avec une sensibilité de 96,4 %, une spécificité de 99,8 %, et une valeur prédictive positive de 98,2 %. Malheureusement, cette hypothèse n'a pas été confirmée par de nombreuses publications ultérieures [24, 25, 26]. De même, Timor-Trish [27] a proposé l'utilisation combinée du Doppler couleur et d'un score morphologique mais, là encore, il n'y a pas de consensus.

Enfin, Fleisher [28] avait suggéré l'utilisation de l'index de pulsatilité (PI < 1,0 chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire). Malheureusement, ce paramètre, là encore, n'a pas été confirmé par d'autres séries [13, 24].

Ainsi, comme on peut le voir, *l'échographie, même couplée au Doppler couleur, présente encore une spécificité et une valeur prédictive positive trop faibles pour pouvoir servir de support à un dépistage de masse des patientes asymptomatiques.*

2. Problèmes spécifiques au dépistage des cancers de l'ovaire

Un certain nombre de problèmes spécifiques au cancer de l'ovaire doivent être rapportés.

1. Dépistage en pré-ménopause

L'âge de détection est important puisque, lorsque l'échographie endovaginale est pratiquée chez des patientes pré-ménopausées, 60 % des anomalies ovariennes détectées sur la première échographie disparaissent spontanément alors que chez les femmes post-ménopausées, 90 % des anomalies sont retrouvées à l'échographie de contrôle un mois plus tard [29]. De même, dans l'étude de Muto [9], 386 patientes présentant un antécédent familial ont été dépistées et parmi lesquelles 85 étaient en pré-ménopause. Aucun cancer n'a été diagnostiqué parmi les 38 patientes qui ont bénéficié d'une chirurgie soulignant là encore les difficultés du dépistage dans une population essentiellement pré-ménopausique.

2. Histoire naturelle mal connue avec notion de phase pré-invasive difficile à cerner

Certains auteurs défendent la théorie d'une transformation des tumeurs bénignes en tumeurs malignes, mais il s'agit encore d'hypothèses non confirmées [30].

Puls [31] a émis l'hypothèse qu'un certain nombre de tumeurs bénignes séreuses ou mucineuses pourraient être en fait des tumeurs pré-cancéreuses et que leur exérèse pourrait diminuer la mortalité globale mais, là encore, cette notion n'a pas été confirmée ultérieurement.

3. Incidence basse dans la population générale

La littérature rapporte une incidence de 15,7 pour 100 000 femmes de 40 à 44 ans à 54 pour 100 000 femmes de 75 à 79 ans, celle-ci augmentant nettement après 50 ans [1, 32]. Le risque de développer un cancer de l'ovaire est de 1 pour 70 femmes ce qui représente une prévalence faible si on la compare au cancer du sein par exemple.

4. Notion de « patientes à risque »

De grands progrès ont été faits au cours des dernières années afin de mieux définir les groupes de femmes chez lesquelles il existe un risque élevé de développer un cancer de l'ovaire [33, 34]. On distingue :

- Les cancers de l'ovaire familiaux spécifiques de site dus dans 75 % des cas à une mutation du gène BRCA1 qui a été décrit en 1994 sur le bras long du chromosome 17. Lorsque les femmes de ces familles ont hérité d'une mutation délétère, leur risque de développer un cancer de l'ovaire est d'environ 80 % avec une moyenne d'âge de 49 ans.

- Les familles de cancer du sein et de l'ovaire avec, là encore, une mutation siégeant sur le gène BRCA1. Les femmes qui en sont porteuses risquent de développer un cancer de l'ovaire dans 40 à 60 % des cas avec une moyenne d'âge de 52 ans.

- Les cancers de l'ovaire familiaux peuvent être observés dans le cadre du *syndrome de Lynch II* qui associe adénocarcinomes coliques, endométriaux, gastriques et ovariens. Le risque de développer un cancer de l'ovaire serait d'environ 10 % avec un âge moyen de 45 ans.

Malheureusement, même dans une cohorte de patientes « à risque », le rendement du dépistage n'est pas meilleur comme en témoignent les résultats du *Gilda Radner Ovarian Cancer Detection Program* (GROCDP) de Los Angeles rendant l'hypothèse d'un dépistage « ciblé » très décevante [14, 35], alors même qu'il a été prouvé que la prévalence du cancer de l'ovaire est dix fois supérieure chez les femmes « à risque » (3,9/1 000 vs 0,4/1 000) [36].

5. Coût du dépistage

Ce paramètre est à prendre en considération. À titre d'exemple, le dépistage dirigé par De Priest et Van Nagell dans le Kentucky [13, 17] de 1987 à 1993 a permis de cibler une population de 6470 femmes qui ont bénéficié de 14 829 échographies (en moyenne 2,29 par patiente). Il a représenté un coût de 581 000 dollars. Cet argument économique doit être mis dans la balance avec l'efficacité du test dès lors que l'on veut proposer un programme de dépistage.

Conclusion

La réduction de la mortalité par cancer de l'ovaire doit être le but du dépistage. En raison de l'incidence relativement basse de cette maladie, de l'absence de lésions pré-invasives connues et de l'absence de symptômes au stade précoce, le dépistage doit cibler des patientes asymptomatiques. Malheureusement, même dans les sous-groupes de patientes à haut risque de cancer de l'ovaire, qui ont été mieux individualisés ces dernières années, l'échographie endovaginale et le Doppler couleur ont un taux de faux positifs encore très élevé et l'absence de spécificité de ces méthodes conduit à un taux de vérification chirurgicale encore inacceptable.

La première étude randomisée, coordonnée par le NCI (*National Cancer Institute*) a débuté en 1993 [37]. Elle doit inclure 74 000 femmes ménopausées. Dans l'attente de résultats prouvant une baisse de la mortalité par cancer de l'ovaire, les cliniciens doivent éviter le « dépistage sauvage » et réserver celui-ci aux protocoles de recherche (EORTC, etc.).

Ainsi, en l'absence de progrès technologique et/ou de résultats plus probants, il semble raisonnable à ce jour de suivre les recommandations de la Conférence de consensus du NIH (avril 1994) [38] qui spécifiait que : « *les tests de dépistage du cancer de l'ovaire utilisables actuellement (dosage du Ca 125 et échographie endovaginale) ne sont pas assez fiables pour proposer une utilisation de routine en termes de dépistage de masse* ». Ce constat repose le problème de l'ovariectomie prophylactique chez les patientes à haut risque de cancer de l'ovaire.

II. LE DÉPISTAGE DES CANCERS DE L'ENDOMÈTRE

Alors que le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent (incidence moyenne 20 pour 100 000 femmes), responsable d'environ 1 500 décès par an en France et représentant la quatrième cause de décès par cancer chez la femme [1], il n'existe pas, en 1997, de consensus concernant le dépistage du cancer de l'endomètre.

Plusieurs raisons peuvent expliquer cet état de fait :

1. Les cancers de l'endomètre sont généralement considérés comme étant de « bon pronostic » puisque les stades I (qui représentent environ 75 à 80 % des cas tous stades confondus), sont facilement accessibles à un traitement qui assure 80 à 85 % de survie à 5 ans [2].

2. Il existe le plus souvent une traduction clinique caractérisée par les métrorragies post-ménopausiques (la probabilité de cancer de l'endomètre

devant la présence de métrorragies post-ménopausiques varie de 9 % pour les femmes de 50 ans à 16 % pour celles de 60 ans, 28 % pour celles 70 ans et 60 % pour celles de 80 ans) [3].

3. Le cancer de l'endomètre est un cancer à évolution lente, le retard au diagnostic ne semble pas affecter de façon significative la survie des patientes [4].

4. Il n'y a pas d'examen permettant de remplir les conditions d'un dépistage telles que préalablement définies pour le cancer de l'ovaire.

1. Examens complémentaires proposés pour le dépistage du cancer de l'endomètre

1.1. Frottis cervico-vaginal

Chez une patiente asymptomatique, la cytologie cervico-vaginale ne peut en aucun cas être considérée comme une méthode de dépistage fiable, ce qui est explicable par la pauvreté du matériel cellulaire prélevé à distance des lésions endométriales, et par la faible exfoliation des cellules endométriales.

Les frottis cervico-vaginaux doivent donc être considérés comme une méthode complémentaire particulièrement intéressante en cas d'envahissement endocervical mais ne pouvant constituer la base d'un dépistage [5, 6].

1.2. Prélèvements endo-utérins

Ils peuvent être cytologiques ou histologiques. Différentes méthodes ont été décrites (technique d'exfoliation par abrasion de la muqueuse, lavage utérin, aspiration endométriale). Quelle que soit la méthode utilisée, les taux de positivité se situent aux alentours de 75 à 80 % [5, 7]. Dans l'étude historique de Koss et coll. [8] portant sur 2500 femmes dont 80 % étaient ménopausées, 4 cancers de l'endomètre sur 17 sont passés inaperçus. Par ailleurs, il faut penser que chez la femme ménopausée, ce prélèvement peut être douloureux, voire impossible en cas de sténose. (20 % d'échecs après 70 ans dans la série de Koss) [8].

1.3. Ca 125

Si l'intérêt du Ca 125 a pu être évoqué lorsque le diagnostic de carcinome endométrial est porté [9], son rôle dans le dépistage des cancers de l'endomètre est très controversé. Dans la série récente de Vuento [10] à partir d'un programme de dépistage associant mesure du Ca 125 et échographie endovaginale pour dépister les tumeurs de l'endomètre et de l'ovaire et en choisissant une valeur seuil de 30 U/ml, aucune des trois patientes ayant présenté un carcinome de l'endomètre n'avait un Ca 125 pathologique.

L'explication provient peut-être du fait que le Ca 125 est élevé seulement chez 13 à 22 % des patientes au stade I [11, 12].

Ainsi, on peut à ce jour conclure que le dosage isolé du Ca 125 n'est pas une méthode de dépistage fiable chez les patientes asymptomatiques en période post-ménopausique.

1.4. Échographie endo-vaginale

Le développement de l'échographie endo-vaginale et les programmes de dépistage du cancer de l'ovaire ont relancé l'intérêt d'un éventuel dépistage du cancer de l'endomètre chez les patientes asymptomatiques au cours des dix dernières années [13, 14]. L'épaisseur de la muqueuse endométriale est estimée en moyenne à $3,4 \pm 1,2$ mm chez les femmes présentant une atrophie, $9,7 \pm 2,5$ mm chez les femmes présentant une hyperplasie et $18,2 \pm 6,2$ mm chez celles porteuses d'un cancer de l'endomètre [14].

La limite la plus couramment admise dans la littérature est celle de 5 mm. Dans une étude multicentrique conduite en Europe du Nord, Karlsson [15] colligeant 1168 dossiers de patientes présentant des métrorragies post-ménopausiques rapporte 100 % des 114 patientes présentant un carcinome de l'endomètre et 95 % des 112 patientes présentant une hyperplasie, avec une muqueuse supérieure ou égale à 5 mm, mais il ne s'agit pas de dépistage mais de diagnostic sur signe d'appel.

Bien sûr, la spécificité de l'examen augmente si l'on décide d'adopter comme limite 10 ou 15 mm, mais la sensibilité du test va diminuer [16].

Dans une série récente de dépistage de masse chez des patientes asymptomatiques [17], 827 patientes ont été recrutées dont 559 étaient ménopausées et 183 prenaient un traitement substitutif. Lorsque l'endomètre mesurait moins de 4 mm de diamètre, aucune autre investigation n'était proposée. Pour les endomètres mesurant entre 5 et 7 mm d'épaisseur ou non mesurables, une nouvelle échographie était pratiquée un an plus tard. Pour les patientes présentant un endomètre supérieur à 8 mm, une hystérocopie-curetage était pratiquée. Un cas de carcinome endométrial (épaisseur de la muqueuse = 19 mm) et 23 polypes furent retrouvés dans ce programme soit une prévalence du cancer de l'endomètre à 0,2 %.

De même Schulman [18] étudiant 1086 patientes ménopausées sans signes d'appel par échographie endovaginale avec Doppler couleur, a retrouvé trois carcinomes endométriaux en prenant comme valeur seuil 5 mm. Par ailleurs, une étude récente montre que cette limite de 5 mm ne serait pas applicable chez les patientes d'origine asiatique chez lesquelles il faudrait appliquer un « *cut off* » de 3 mm [19].

Enfin, un certain nombre d'auteurs ont comparé l'échographie endo-vaginale et les prélèvements endo-utérins (cytologie) [20] ou biopsies endométriales [21]. Dans les deux cas, l'échographie endovaginale était plus

sensible (97,4 % vs 78;9 %) [20] et 80 vs 30 % [21]. Par ailleurs, il est certain que l'échographie endovaginale est plus facile à pratiquer que les prélèvements endo-utérins.

Ainsi, si l'intérêt de l'échographie endovaginale chez les femmes symptomatiques en post-ménopause est clairement établi, le dépistage systématique de masse chez des patientes asymptomatiques ne semble pas justifié. En effet, l'analyse de la littérature confirme que l'échographie endovaginale est une technique très sensible mais pas assez spécifique, avec une valeur prédictive positive basse et un taux élevé de faux positifs. Afin d'améliorer la spécificité et le taux de faux positifs, Tsuda [22] propose une limite d'épaisseur modulée en fonction de la distance par rapport à la ménopause. Ainsi une épaisseur endométriale de 4 mm pour les patientes ménopausées depuis moins de cinq ans et de 3 mm pour les patientes ménopausées depuis plus de cinq ans, pourrait être considérée comme optimale pour dépister les cancers de l'endomètre par échographie endovaginale.

1.5. Hystéro-sonographie

L'utilisation de l'hystéro-sonographie peut apporter un complément d'informations pour diagnostiquer les petites lésions intra-utérines [23, 24, 25]. Par contre, aucun programme de dépistage du cancer de l'endomètre utilisant l'hystéro-sonographie n'a été rapporté à ce jour.

1.6. Hystérocopie

Le développement de l'hystérocopie de consultation a posé la question d'un éventuel dépistage sélectif s'adressant à des populations à haut risque par hystérocopie. Si l'on connaît l'importance des états précurseurs des cancers de l'endomètre (hyperplasie atypique et carcinome in situ), il n'est pas concevable à l'heure actuelle d'envisager un dépistage de masse (problème de coût, de formation, d'acceptation — méthode invasive —) et il n'y a pas à ce jour de séries publiées recommandant un dépistage hystérocopique.

2. Faut-il dépister le cancer de l'endomètre dans certains cas particuliers ?

2.1. En cas de facteurs de risque

Les facteurs de risque étant bien connus pour le cancer de l'endomètre (obésité, diabète, hypertension artérielle, ménopause tardive, etc.), il pourrait sembler séduisant de proposer un dépistage ciblé dans ce sous-groupe de patientes [26].

La série rapportée par Gronroos [27] proposant un dépistage chez 597 patientes âgées de 45 à 69 ans présentant une hypertension et un diabète, n'a pas permis de mettre en évidence de cancer de l'endomètre et seulement six patientes présentaient une hyperplasie atypique.

2.2. Patientes traitées par tamoxifène

Le traitement par tamoxifène augmente l'épaisseur de l'endomètre ($10,4 \pm 5$ mm de moyenne comparée au $4,2 \pm 2,7$ mm pour le groupe contrôle; $p < 0,001$ [28]). *Le risque potentiel annuel* de cancer de l'endomètre chez les femmes traitées par tamoxifène *est d'environ 2 pour 1000 (0,2 %) comme défini par l'essai B-14 du NSABP [29], qui a par ailleurs démontré que :*

1. Le risque cumulatif de récurrence dû au cancer du sein est diminué de 38 % à cinq ans pour les patientes traitées par tamoxifène, justifiant la poursuite du traitement;

2. Les cancers de l'endomètre diagnostiqués ne sont pas plus agressifs en termes de stade et de facteurs histopronostiques que ceux d'une population générale, notion confirmée par Barakat [30].

Une étude récente [31] a démontré que les cancers de l'utérus chez les patientes traitées par tamoxifène n'étaient diagnostiqués que chez les patientes symptomatiques (c'est-à-dire présentant des métrorragies).

L'étude de Barakat [32] rapportant un programme de dépistage chez 126 patientes traitées par tamoxifène utilisant un *prélèvement endométrial* en consultation retrouvait les résultats suivants : 95 % des patientes ont pu bénéficier d'une biopsie (mais l'âge moyen n'était que de 51 ans), les 5 % restants présentant une sténose cervicale. 6 % des patientes ont nécessité un curetage pour saignement persistant. 2 % des patientes ont bénéficié de la biopsie (une hyperplasie atypique et une hyperplasie complexe diagnostiquées). La valeur de la biopsie comme moyen de dépistage chez des patientes sous tamoxifène est actuellement en cours d'évaluation par le *Breast Cancer Prevention Trial* [33].

En ce qui concerne l'évaluation de *l'échographie endovaginale*, plusieurs publications rapportent l'intérêt de l'échographie endovaginale chez les patientes traitées par tamoxifène [34, 35] même si certains auteurs ont mis l'accent sur l'existence de faux positifs dans ce sous-groupe de patientes [36, 37].

Par ailleurs, l'étude Doppler semble peu contributive chez ces patientes [38] alors que l'hystéro-sonographie pourrait être intéressante. Tepper [39], à propos d'une série de 68 patientes présentant une épaisseur endométriale supérieure à 8 mm, retrouve une valeur prédictive positive de 95,5 % et une valeur prédictive négative de 0 %. Des études ultérieures sont nécessaires mais il semble s'agir d'un examen particulièrement intéressant dans ce sous-groupe de patientes.

La justification du dépistage chez les patientes traitées par tamoxifène peut se justifier de la façon suivante : aux États-Unis, environ 80 000 patientes sont traitées chaque année par tamoxifène auxquelles il faut rajouter les 500 000 patientes en cours de traitement. Si l'on admet qu'un tiers de ces femmes ont eu préalablement une hystérectomie, environ 400 000 patientes sont à risque de cancer de l'endomètre. Si le risque de cancer de l'endomètre est de 2 pour 1 000 par an, cela représente environ 812 cas de cancer de l'endomètre par an. L'analyse des cancers de l'endomètre traités par tamoxifène révèle qu'environ 15 % de ces patientes vont décéder de leur maladie [40]. Ainsi, si la campagne de dépistage pouvait diagnostiquer le cancer de l'endomètre plus tôt et par là même prévenir le décès de ces patientes, 122 morts pourraient potentiellement être évitées en supposant que le dépistage soit efficace à 100 %. Il faudrait bien sûr, a contrario, évaluer le coût de ce dépistage chez ces 400 000 patientes, que ce soit par biopsie d'endomètre, échographie ou les deux.

Dans l'immédiat, et en l'absence de réponse formelle, le Collège Américain [33] recommande pour toute patiente traitée par tamoxifène pour cancer du sein, un examen clinique annuel avec frottis (Tableau II). Il est précisé également que, en raison de l'incidence plus élevée du cancer de l'endomètre, « les tests de dépistage doivent être employés par le praticien en charge de la patiente » sans que la méthode de dépistage soit spécifiée. Pour notre part, nous pensons qu'il est *raisonnable de réaliser une échographie endovaginale annuelle chez les patientes traitées par tamoxifène*.

Tableau II.
Recommandations pour les patientes traitées par tamoxifène
(Collège Américain de Gynécologie-Obstétrique) [33]

1. Examen gynécologique annuel avec frottis cervico-vaginal et touchers pelviens.
2. Explication des risques potentiels de carcinome endométrial et des signes cliniques devant alerter la patiente (*spotting*, métrorragies, etc.).
3. Biopsie d'endomètre devant tout saignement anormal.
4. Curetage biopsique en cas de biopsie révélant au minimum une hyperplasie.
5. Si le traitement par tamoxifène doit être poursuivi, l'hystérectomie doit être proposée en cas d'hyperplasie atypique. Le tamoxifène peut être continué après l'hystérectomie pour hyperplasie atypique ou carcinome, après avoir rediscuté avec le médecin responsable du traitement du cancer du sein.

3. Risque colique

Le dépistage spécifique du cancer de l'endomètre chez les patientes présentant un cancer colo-rectal n'est pas défini dans la littérature de façon précise. Mecklin [41] recommande un dépistage par examen clinique et curetage tous les trois ans qui a conduit, dans sa série, au diagnostic d'un carcinome endométrial chez une patiente asymptomatique.

Holston [42] recommande l'examen clinique et l'échographie endovaginale annuelle à partir de l'âge de 25 ans.

Conclusion

Il n'y a pas actuellement de consensus concernant le dépistage du cancer de l'endomètre. Chez les patientes asymptomatiques, le dépistage systématique de masse ne semble pas justifié dans la population générale que ce soit par biopsie ou échographie endovaginale en raison du taux élevé de faux positifs et d'une spécificité encore trop basse. Par contre il paraît raisonnable de pratiquer une échographie endovaginale annuelle chez toutes les patientes traitées par tamoxifène.

Résumé

1. Dépistage des cancers de l'ovaire

Alors que le taux de survie des cancers de l'ovaire à 5 ans tous stades confondus n'est que de 35 %, celui des stades I est de 90 %, ce qui rend séduisant le concept de dépistage.

Malheureusement, et malgré l'amélioration des performances de l'échographie endovaginale et du doppler couleur, les résultats des différents programmes actuellement rapportés (essentiellement nord-américains et anglais) sont très décevants en raison du taux de faux positifs encore élevé et de la faible spécificité de ces techniques, qui conduit à un taux de vérifications chirurgicales encore inacceptable, et ce, même dans les sous-groupes de patientes à haut risque.

2. Dépistage du cancer de l'endomètre

Alors que le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent, il n'y a pas actuellement de consensus concernant son dépistage. Un certain nombre d'explications peut justifier cette attitude :

- Il s'agit d'un cancer à évolution lente et le retard au diagnostic n'affecte pas de façon significative la survie des patientes;*
- Il s'agit d'un cancer classiquement de bon pronostic (75 à 80 % de survie dans les stades I);*

– *Le dépistage systématique dans une population asymptomatique par biopsie d'endomètre ou échographie endovaginale présente encore un taux élevé de faux positifs et une spécificité trop basse. Les patientes sous tamoxifène doivent par contre bénéficier d'une échographie endovaginale annuelle.*

Bibliographie

I. Dépistage des cancers de l'ovaire

1. Hill C, Koscielny S, Doyaon D, Benhamou E. Évolution de la mortalité par cancer en France 1950-1990. Mise à jour 1986-1990. Les Éditions INSERM, Paris, 1993.

2. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancers - results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322 : 1021-7.

3. Van Nagell Jr. Ovarian Cancer Screening. *Cancer* 1991; 68 : 679-680.

4. Vuento MH, Stenman UK, Pirhonen JP, Makinen JI Laippala PJ, Salmi T. Significance of a single CA 125 assay combined with ultrasound in the early detection of ovarian and endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64 : 141-146.

5. Campbell S, Bhan V, Royston P et al. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *BMJ* 1989; 299 : 1363-1367.

6. Karlan BY, Platt LD. The Current Status of Ultrasound and Color Doppler Imaging in Screening for Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 55 : S28-S33.

7. Higgins RV, Van Nagell JR, Donaldson ES et al. Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34 : 402-406.

8. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KIM et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood imaging. *Br Med J* 1993; 306 : 1025-9.

9. Muto MG, Cramer DW, Brown DL et al. Screening for ovarian cancer : the preliminary experience of a familial ovarian cancer center.

Gynecol Oncol 1993; 51 : 12-20.

10. Weiner Z, Beck D, Steiner M et al. Screening for ovarian cancer in women with breast cancer with transvaginal sonography and color flow imaging. *J Ultrasound Med* 1993; 12 : 387-93.

11. Kurjak A, Shalan H, Kupesic S et al. An attempt to screen asymptomatic women for ovarian and endometrial cancer with transvaginal color and pulsed doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1994; 13 : 295-301.

12. Vuento MH, Pirhonen JP, Makinen JI, Laippala PJ, Gronroos M, Salmi TA. Evaluation of ovarian findings in asymptomatic postmenopausal women with color doppler ultrasound. *Cancer* 1995; 76 : 1214-8.

13. De Priest PD, Gallion HH, Pavlik EJ, Kryscio RJ, Van Nagell JR. Transvaginal sonography as a screening method for the detection of early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 65 : 408-414.

14. Descamps P, Crvenkovic G, Greene N, Lopez E, Barbutto D, Platt LD, Karlan BY. Comparative study of ovarian ultrasound and histopathology from a screening trial for ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997 (submitted).

15. Dorum A, Kristensen GB, Abeler VM, Trope CG, Moller P. Early detection of familial ovarian cancer. *Eur J Cancer*, 1996; 32 A(10) : 1645-51.

16. Schwartz PE, Chambers JT, Taylor KJ. Early detection and screening for ovarian cancer. *J Cel Biochemistry, Sup*, 1995; 23 : 233-7.

17. De Priest PD, Shenson D, Fried A et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51 : 7-11.

18. Kurjak A, Zalud I. Transvaginal color doppler in the differentiation between benign and malignant ovarian masses. In Sharp F, Mason WP, Creasman W, eds. Ovarian cancer. London, England : Chapman Hall 1992; 249-64.
19. Granberg S, Wikland M, Jansson I. Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis : criteria to be used for ultrasound evaluation. Gynecol Oncol 1989; 35 : 139-44.
20. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A et al. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease : evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. Obstet Gynecol 1991; 78 : 70-76.
21. Bourne TH, Campbell S, Steer C et al. Transvaginal color flow imaging : a possible new screening technique for ovarian cancers. BMJ 1989; 299 : 1367-1370.
22. Kurjak A, Zalud I, Jurkovic D et al. Transvaginal color Doppler assessment of pelvic circulation. Acta Obstet Gynecol Scand 1989; 68 : 131-135.
23. Kurjack A, Zalud I, Alfirevic Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. J Ultrasound Med 1991; 10 : 295-297.
24. Carter JR, Lau M, Fowler JM, Carlson JW, Carson LF, Twigg LB. Blood flow characteristics of ovarian tumors : Implications for ovarian cancer screening. Am J Obstet Gynecol 1995; 172 : 901-7.
25. Jain KA. Prospective evaluation of adnexal masses with endovaginal gray-scale and duplex and color doppler US : Correlation with pathologic findings. Radiology 1994; 191 : 63-7.
26. Stein SM, Laifer-Narin S, Johnson MB et al. Differentiation of benign and malignant adnexal masses : Relative value of gray-scale, color doppler, and spectral doppler sonography. AJR 1995; 164 : 381-386.
27. Timor-Trisch IE, Lerner J, Montegudo A et al. Transvaginal sonographic characterization of ovarian masses using color-flow directed doppler measurements. Ultrasound Obstet Gynecol 1992; 2 (suppl) : 171-6.
28. Fleischer AC, Rodgers WH, Kepple DM, Williams LL, Jones HW. Color Doppler sonography of ovarian masses : a multiparameter analysis. J Ultrasound Med 1993; 12 : 41-18.
29. Bhan V, Amso N, Whitehead MI et al. Characteristics of persistent ovarian masses in asymptomatic women. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96 : 1384-1391.
30. Plaxe SC, Braly PS, Freddo JL, Mcclay E, Kirmani S, Howell SB. Profiles of women age 30-39 and age less than 30 with epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1993; 81 : 651-654.
31. Puls LE, Powell DE, De Priest PD et al. Transition from benign to malignant epithelium in mucinous and serous ovarian cystadenocarcinoma. Gynecol Oncol 1992; 47 : 53-7.
32. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly : an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. Am J Obstet Gynecol 1986; 154 : 639.
33. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994; 266 : 66-71.
34. Boyd J, Rubin SC. Hereditary ovarian cancer : molecular genetics and clinical implications. Gynecol Oncol 1997; 64 : 196-206.
35. Crvenkovic G, Karlan BY, Platt LD. Current role of ultrasound in ovarian cancer screening. Clin Obstet Gynecol 1996; 39 : 259-267.
36. Campbell S, Bhan V, Royston P, Whitehead MI, Collins WP. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. BMJ 1989; 299 : 1363-1367.
37. Kramer BS, Gohagan J, Prorok PC, Smart C. A national Cancer Institute sponsored screening trial for prostatic, lung, colorectal, and ovarian cancers. Cancers, 1993; 71 : 589-593. Gynecol Oncol 1994; 55 : 34-7.
38. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Ovarian cancer : screening, treatment, and followup. JAMA. 1995; 273 : 491-497.

II. Dépistage des cancers de l'endomètre

1. Cachin Y, Dreyfus JL. Statistiques de

- mortalité en France en 1990. *Médecine/Sciences* 1992, 8 : 863-67.
2. Abeler VM, Kjorstad KE. Endometrial adenocarcinoma in Norway : a study of a total population. *Cancer* 1991 ; 67 : 3093-103
 3. Hawwa ZM, Nahhas WA, Copenhaver EH. Postmenopausal bleeding. *Lahey Clin Found Bull* 1970 ; 19 : 61-70.
 4. Menczer J, Krissi H, Chetrit A, Gaylor J, Lerner L, Ben-Baruch G, Modan B. The effect of diagnosis and treatment delay on prognostic factors and survival in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 173 : 774-78.
 5. Ritter J, Baldauf JJ, Philippe E. Le dépistage du cancer de l'endomètre. *Rev Fr Gynéc Obstét* 1987 ; 82 : 337-41.
 6. Koss LG, Schreiber K, Moussouris M, Oberlander SG. Endometrial carcinoma and its precursors : Detection and screening. *Clin Obstet Gynecol* 1982 ; 25 : 49-61.
 7. Shu YJ, Ikle FA. Review and evaluation on the technique for endometrial sample. In Shu YJ, Ikle FA (eds) : *Cytopathology of the endometrium : Correlation with histopathology*. New York : McGraw-Hill, 1992 : 16-31.
 8. Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, Moussouris HF, Lesser M. Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 1984 ; 64 : 1-11.
 9. Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, De Bruijn HWA. CA 125 : A useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986 ; 155 : 1097-1102.
 10. Vuento MH, Stenman UH, Pirhonen JP, Makinen JI, Laippala PJ, Salmi TA. Significance of a single CA 125 assay combined with ultrasound in the early detection of ovarian and endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1997 ; 64 : 141-46.
 11. Bast RC, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR, Knapp RC. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 883-887.
 12. Kenemans P, Yedema CA, Bon GG, Von Mersdorff-Pouilly S. CA 125 in gynecological pathology - A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993 ; 49 : 115-124.
 13. Fleischer AC, Kalemeris GC, Machin JE, Entman SS, James AE Jr. Sonographic depiction of normal and abnormal endometrium and histopathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1986 ; 5 : 445-52.
 14. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norstom A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 164 : 47-52.
 15. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding : A nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 172 : 1488-1494.
 16. Weigel M, Friese K et al. Measuring the thickness is that all we have to do for sonographic assessment of endometrium in postmenopausal women? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995 ; 6 : 97-102.
 17. Gull B, Karlsson B, Mirsom I, Wikland M, Granbere S. Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of post-menopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 ; 7 (5) : 322-7.
 18. Schulman H, Conway C, Zalud I, Farmakides G, Haley J, Cassata M. Prevalence in a volunteer population of pelvic cancer with transvaginal ultrasound and color flow doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994 ; 4 : 414-20.
 19. Tsuda H, Kawabata M, Kawabata K et al. Differences between Occidental and Oriental postmenopausal women in cutoff level of endometrial thickness for endometrial cancer screening by vaginal scan. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 172 : 1494-5.
 20. Tsuda H, Kawabata M, Yamamoto K, Inoue T, Umesaki N. Prospective study to compare endometrial cytology and transvaginal ultrasonography for identification of endometrial malignancies. *Gynecol Oncol* 1997 ; 65 : 383-386.
 21. Shipley CF, Simmons CL, Nelson GH. Comparison of transvaginal sonography with endometrial biopsy in asymptomatic postmenopausal women. *J Ultrasound Med* 1994 ; 13(2) : 99-104.
 22. Tsuda H, Kawabata M, Kawabata K,

- Yamamoto K, Umesaki N. Improvement of diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for identification of endometrial malignancies by using cutoff level of endometrial thickness based on length of time since menopause. *Gynecol Oncol* 1997; 64 : 35-37.
23. Cohen JR, Luxman D, Sagi J et al. Sonohysterography for distinguishing endometrial thickening from endometrial polyps in postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4 : 227-231.
24. Dubinsky TJ, Harvey HR, Gormaz G et al. Transvaginal hysterosonography in the evaluation of small endoluminal masses. *J Ultrasound Med* 1995; 14 : 1-5.
25. Widrich T, Bradley LB, Mitchinson AE, Collins RL. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 : 1327-334.
26. Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 29 : 640-649.
27. Gronroos M, Salmi TA, Vuento MH et al. Mass screening for endometrial cancer directed in risk groups of patients with diabetes and patients with hypertension. *Cancer* 1993; 71 : 1279-82.
28. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993; 81 : 660-4.
29. Fischer B, Costantino JP, Redmond CK et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients : Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 186 : 527-537.
30. Barakat RR, Wong G, Curtin JP et al. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecol Oncol* 1994; 55 : 164-168.
31. Gibson LE, Barakat RR, Venkatraman ES, Hoskins WJ. Endometrial pathology at dilatation and curettage in breast cancer patients : comparison of tamoxifen users and nonusers. *Cancer J Sci Am* 1996; 2 : 35-8.
32. Barakat RR, Gilewski TA, Saigo PE et al. The effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer : An interim analysis of a prospective study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 779.
33. Tamoxifen and endometrial cancer. ACOG Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion n° 169. Washington DC. *Am Col Obstet Gynecol* 1996.
34. Kedar RP, Bourne TH, Powler TJ et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994; 343 : 1318-1321.
35. Cohen I, Rosen DJD, Tepper R et al. Ultrasonographic evaluation of the endometrium and correlation with endometrial sampling in post-menopausal patients treated with tamoxifen. *J Ultrasound Med* 1993; 5 : 275-280.
36. Anteby E, Yagel S, Zacut D, Dalti S, Hochner-Celnikier D. False sonographic appearance of endometrial neoplasia in postmenopausal women treated with tamoxifen. (Letter). *Lancet* 1992; 340 : 433-434.
37. Anteby EY, Yagel S, Hochner-Celnikier D. Unusual ultrasonographic appearance of uterus in postmenopausal patients receiving tamoxifen (Letter). *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 : 717
38. Tepper R, Cohen I, Altaras MM et al. Doppler flow evaluation of pathologic endometrial conditions in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *J Ultrasound Med* 1994; 13 : 635-640.
39. Tepper R, Beyth Y, Altaras MM, Zalel Y, Shapira J, Cordoba M, Cohen I. Value of sonohysterography in asymptomatic postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1997; 64 : 386-391.
40. Barakat RR. The effect of tamoxifen on the endometrium. *Oncology* 1995; 9 : 129-139.
41. Mecklin P, Jarvinen H. Treatment and follow-up strategies in hereditary non polyposis colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1993; 36 : 927-29.
42. Houlston RS, Murday V, Harocopus C, Williams CB, Slack J. Screening and genetic counselling for relatives of patients with colorectal cancer in a family cancer clinic. *BMJ* 1990; 301 : 366-368. (Erratum, *BMJ* 1990; 301 : 446).

