

19

Les marqueurs tumoraux dans le cadre du dépistage du cancer de l'ovaire

M. ESPIÉ

Le cancer de l'ovaire est une maladie relativement rare mais grave et mortelle en raison de son diagnostic le plus souvent tardif. En effet moins de 30 % des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués au stade 1. Il est donc important d'avoir un outil diagnostique précoce permettant probablement ainsi d'améliorer le pronostic. Avec une incidence en Europe du Nord et aux Etats-Unis d'Amérique de 40/100 000 par an il faut être conscient qu'un test de dépistage du cancer de l'ovaire qui aurait 100 % de sensibilité nécessiterait une spécificité de 99,6 % pour obtenir une valeur prédictive positive de 10 % (Jacobs et coll., 1992). Ce qui signifie que cette technique permettrait de découvrir un cancer de l'ovaire toutes les dix interventions chirurgicales. Il est très vraisemblable que ni les patients, ni les cliniciens n'accepteraient un test de dépistage moins performant.

Avec la caractérisation des prédispositions génétiques et la possibilité d'identifier avec davantage de certitudes les sujets à risque, nous avons, au niveau de la prise en charge, soit l'alternative de la chirurgie préventive mais mutilante : ovariectomies, mastectomies, soit la surveillance régulière aussi rapprochée que possible mais avec le risque d'un diagnostic tardif à un stade trop avancé. Un marqueur tumoral idéal serait fondamental dans le cadre du suivi de cette population.

Le CA 125 est actuellement le marqueur le plus utilisé pour le bilan et le suivi du cancer de l'ovaire. Quelle est sa valeur pour différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes en cas de masse pelvienne ? Di Xia et coll. (1988) ont montré que parmi une population de 153 patientes avec des tumeurs pelviennes le CA 125 était élevé au-dessus de 35 UI dans 82,8 % des cas, au-dessus de 65 UI dans 77,6 % et supérieur ou égal à 194 UI dans 65,5 % des cas. Cette étude suggère donc que la barre de 35 UI n'est pas d'un intérêt clinique majeur car elle s'accompagne de 39,9 % de faux positifs chez les patientes ayant des masses pelviennes bénignes. En mettant le seuil à 65 UI il

existe également un fort taux de faux positifs et Di Xia propose la valeur seuil de 194 UI comme critère discriminant. Mais avec cette valeur la sensibilité du CA 125 n'est plus que de 80 %, la spécificité s'élevant par contre à 94,8 %.

Einhorn et coll. (1992) ont par ailleurs mis en évidence que la spécificité du CA 125 était meilleure chez les femmes ménopausées. Dans son étude de dépistage portant sur 5 550 femmes, il a été noté 155 élévations anormales du CA 125 et six cancers de l'ovaire ont été diagnostiqués chez des femmes toutes âgées de plus de 50 ans. 5 375 femmes avaient des taux normaux de CA 125 et parmi elles six avaient un cancer de l'ovaire. On peut donc espérer améliorer la spécificité de ce marqueur, dans le cadre d'un dépistage, en limitant son emploi pour les femmes de plus de 50 ans. La faible incidence de ce cancer avant cet âge va dans ce sens ; mais ceci n'est pas le cas dans les familles à risque où la survenue du cancer de l'ovaire est souvent plus précoce que pour les cas sporadiques.

Jacobs et coll. (1993) ont étudié l'efficacité du dosage du CA 125 associé à l'échographie dans le cadre d'une étude de dépistage où 22 000 femmes volontaires ont été enrôlées. Le dosage du CA 125 a été effectué pour chacune et s'il était supérieur à 35 UI une échographie était pratiquée. En cas d'anomalie à l'échographie une intervention chirurgicale était proposée. 41 femmes ont eu un dépistage positif et ont été opérées : 11 avaient un cancer de l'ovaire. Parmi les 21 959 dépistages négatifs, 8 cancers de l'ovaire se sont révélés. Les cancers de l'ovaire dépistés l'ont malheureusement été à un stade parfois avancé (3 stades I, 1 stade II et 7 stades III ou IV). Il n'est donc pas du tout certain que ce dépistage permette d'améliorer la survie des patientes.

Bourne et coll. (1994) ont également étudié la valeur du dosage du CA 125 en association avec l'échographie pour dépister le cancer de l'ovaire dans le cadre de familles à risque. Un prélèvement de sérum a été effectué chez 1 502 femmes asymptomatiques ayant dans leurs antécédents au moins un cas proche de cancer de l'ovaire. Toutes les femmes ont bénéficié d'une échographie endovaginale de dépistage. Lorsqu'il existait une anomalie il leur était proposé une intervention chirurgicale. 28 % des femmes avaient soit au moins deux antécédents proches de cancer de l'ovaire et une histoire évoquant une transmission autosomique dominante, soit semblaient appartenir à une famille de type Lynch II. 7 cancers de l'ovaire, 4 infiltrants et 3 à malignité atténuée ont été dépistés. 5 stades Ia, 1 stade IIa et un stade III. Les auteurs ont essayé de jouer sur différents seuils de CA 125 pour apprécier les répercussions qu'un pré-test par le CA 125 aurait eu sur le nombre de femmes auxquelles l'échographie aurait été proposée ainsi que sur le taux de détection et de faux positifs de la procédure globale. Si un seuil de 20 UI avait été choisi, 380 femmes auraient eu une échographie et 5 des 7 cancers auraient été dépistés avec 1,1 % de faux positifs. A un seuil de 30 UI 8,7 % des femmes auraient eu une échographie et le taux de détection n'aurait été que de 43 % et seul 2 des 5 stades I mis en évidence (Tableau 19-I). Pendant le suivi, 6 cancers d'intervalle sont apparus. Au total il a donc été noté 13 cancers de

l'ovaire parmi 1502 femmes. huit étaient des adénocarcinomes séreux et deux des maladies péritonéales. Dix d'entre eux se sont développés chez des femmes semblant plus particulièrement à risque (site spécifique ou Lynch II).

Tableau 19-1 Effet de la variation de la valeur seuil du CA 125 sur le dépistage échographique du cancer de l'ovaire

CA 125 U/ml	% de patientes convoquées pour échographie %	Taux de détection %	Faux positifs %
2	100	100	3,68
10	72,1	86	2,88
15	43,4	71	2,07
20	25,3	71	1,07
25	16,2	57	0,87
30	8,7	43	0,69
35	5,6	43	0,47

Modifié d'après Bourne (1994).

Nous ne savons donc pas quelle est la bonne valeur-seuil pour le CA 125 dans le cadre d'une politique de dépistage chez les familles à risque. Ce dépistage sera peut-être plus efficace si le CA 125 n'est dosé que dans des familles réellement à risque ou une mutation de type BRCA1 a été mise en évidence. Pour être cependant efficace un programme de dépistage doit améliorer la survie des patientes et donc détecter des cancers de l'ovaire à un stade précoce les études publiées à ce jour avec le CA 125 ne semblent malheureusement pas le permettre.

Il sera peut-être utile de doser d'autres marqueurs complémentaires du CA 125. Le CA 15.3 et le TAG 72.3 (Antoine et coll., 1994) semblent parmi les plus prometteurs pour différencier les lésions bénignes des lésions malignes. D'autres marqueurs sont en cours d'étude tel le MCSF, l'inhibine, le CASA et l'OVX1 (Meisel et coll., 1995 ; Ward et coll., 1993 ; Guadagni et coll., 1994 ; Cooke et coll., 1995).

A l'heure actuelle, il est important de stocker les sérums des femmes présentant des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire pour pouvoir effectuer des études rétrospectives et prospectives afin de tester de nouveaux marqueurs plus efficaces que le CA 125.

En ce qui concerne le cancer du sein, il n'existe actuellement aucun marqueur pouvant permettre d'effectuer un dépistage y compris en cas de cancer du sein familial. En effet le CA 153 ou le CA 549 qui sont les marqueurs les plus spécifiques et les plus sensibles ne s'élèvent dans la très grande majorité des cas qu'en situation métastatique (Porter-Jordan et Lippman, 1994 ; Hayes, 1994 ; Antoine et coll., 1994).

Il n'y a donc actuellement aucun marqueur sérologique utilisable pour le dépistage des cancers du sein familiaux et tout comme pour le cancer de l'ovaire, il est fondamental de prélever et de conserver des sérums.

BIBLIOGRAPHIE

ANTOINE E, KAYITALIRE L, SPIELMANN M : CA 15.3 et cancer du sein. *Rev Méd Interne* 1994 **15** : 650-662

BOURNE T, CAMPBELL S, REYNOLDS K : The potential role of serum CA 125 in an ultrasound-based screening program for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 **52** 379-385

COOKE I, O'BRIEN M, GROOME N. Inhibin as a marker for ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995 **71** : 1046-1050

DI-XIA C, SCHWARTZ P, XINGUO LI. Evaluation of CA 125 levels in differentiating malignant from benign tumors in patients with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988 **72** : 23-27

EINHORN N, SJÖVALL K, KNAPP R. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 14-18

GUADAGNI F, MARTH C, ZEIMET AG. Evaluation of tumor-associated glycoprotein-72 and CA 125 serum markers in patients with gynecologic diseases. *Am J Obstet Gynecol* 1994 **171** : 1183-91

HAYES D. Tumor markers for breast cancer, current utilities and future prospects. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1994 **8** (3) : 485-506

JACOBS I, PRYS DAVIES A, BRIDGES J. Prevalence screening for ovarian cancer in post-menopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *Br Med* 1993 **306** : 1030-1034

JACOBS IJ, ORAM DH, BAST RC. Strategies for improving the specificity of screening for ovarian cancer with tumor-associated antigens CA 125, CA 15.3, and TAG 72.3. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 396-9

MEISEL M, STRAUBE W, WEISE J. A study of serum CASA and CA 125 levels in patients with ovarian carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 1995 **256** : 9-15

PORTER-JORDAN K, LIPPMAN M. Overview of the biologic markers of breast cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1994 **8** (1) : 73-100

WARD BG, MCGUCKIN, RAMM LE. The management of ovarian carcinoma is improved by the use of cancer-associated serum antigen and CA 125 assays. *Cancer* 1993 **71** : 430-8