

**CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE
OVARIENNE:
Enjeux et conséquences**

**Hervé MIGNOTTE
Centre Léon Bérard
Unité de sénologie
LYON**

- En premier lieu, changer de terminologie !
 - Chirurgie des annexes et pas seulement des ovaires
 - SALPINGO OVARIECTOMIE BILATERALE OU ANNEXECTOMIE BILATERALE

Quels enjeux ?

- Le risque de cancer ovarien
- La gravité du cancer ovarien
- L'insuffisance du dépistage
- Le problème de la chémoprévention
- Les effets de la chirurgie ovarienne préventive sur le risque génital et mammaire

Risque et gravité du cancer ovarien

Risques de cancer dans les syndromes héréditaires sein - ovaire

→ Le risque de cancer de l'ovaire augmente après 40 ans

	BRCA1	BRCA2
Sein chez la femme	65% [44 - 78]	45% [31 - 56]
Sein avant 45 ans	25%	7%
Sein controlatéral	3,8 - 6,4% / an	2,1 - 4,2% / an

Ovaire	39% [18 - 54]	11% [2,4 - 19]
---------------	----------------------	-----------------------

versus 1% en population générale

Gravité des cancers ovariens

- Rare diagnostic au stade 1
 - Fréquence des atteintes péritonéales
- **80 % des cas sont diagnostiqués à un stade avancé.**
- La survie à 5 ans chez ces patientes est de 35 %.
- Or, la survie des cancers au stade I est de 90 %.
- Résultat souvent décevants des traitements proposés à ces stades, même si les médianes de survie se sont améliorées

Caractéristiques et pronostic des cancers

→ Le pronostic du cancer de l'ovaire « héréditaire » est encore mal connu.

Caractéristiques de ces cancers de l'ovaire "héréditaires"

- plus précoces (55 ans vs 65 ans)
- plus d'adénocarcinome séreux
- tumeurs de stades avancés

Calender (bull div frse de l'AIP, 2006) Hogg (JCO 2004)



Pronostic identique?

La prévention est-elle possible?

- Dépistage
- chemoprévention

Un dépistage est-il possible?

- **Les insuffisances du dépistage**
 - CA 125, même avec des dosages séquentiels
 - Etudes suédoises : Zurawski(*Int J cancer 1988*)
 - Et nord américaines: Helzsouer (*JAMA 1993*)
 - Taux de faux négatifs élevés, endométriose,
 - Echo endo vaginale: Van Nagell (*gynecol oncol 2000*)
 - 14 000 femmes asymptomatiques => 5 cancers Stade 1
 - Examens couplés : Hermsen (*Br J cancer 2007*): « *No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutations carriers* »
 - Algorithmes décisionnels: Skates (*cancer 1995*) ?
 - Profil protéique sérique : Petricoin (*Lancet 2002*) => Ovachek®
 - Autres tests en cours d'expertise type Ovasure®
- Risque de gestes chirurgicaux inutiles pour très peu de cas de Kc ovariens dépistés
- **Techniques non recommandées (INSERM 2004, rev 2006: *pathol biol 2006*)**

L'espoir de la chemoprévention ?

■ Revue de la littérature: (Deffieux *j gynecol obstet biol reprod* 2007)

- Contraception orale (Narod, Whitemore)
- Dérivés de la vitamine A
- Vit D
- Paracétamol
- AINS
-

Données trop parcellaires: techniques non recommandées
(INSERM 2004)

La chirurgie ovarienne prophylactique

- Quel impact de la SOB sur la survenue
 - D'un cancer « ovarien » (coelomic carcinoma) ?
 - D'un cancer du sein ?

Diminution de l'incidence des cancers « ovariens » après annexectomies (coelomic carcinoma)

- 3 études récentes
 - Diminution du risque de cancer ovarien
 - Diminution du risque de cancers péritonéaux

- Diminution de l'incidence des cancers ovariens après annexectomies (coelomic carcinoma)

Rebbeck: <i>NEJM 2002</i>	Etude cas/témoins	259 SOB 292 témoins 551 mutées	OR = 0.04	0.01 – 0.16
Kauff <i>JCO 2008</i>	Etude random.	11 centres 1079 mutées	Brca1 :OR = 0.15 Brca 2: OR= 0.28	0.04 - 0.56 0.08 – 0.92
Finch <i>JAMA 2006</i>	Etude rétrosp.	1828 mutées 32 centres	OR = 0.20	0.07-0.58

Réduction du risque de cancer du sein après annexectomies Trois études récentes

Rebbeck *JCO* 2005,

Etude prospective

462 femmes mutées BRCA1/2

155 annexectomies (suivi moyen 2.6 ans)

307 surveillances (suivi moyen 4.1 ans)

Réduction significative du risque de cancer du sein:

OR = 0.40 (0.18 - 0.92)

Réduction du risque de cancer du sein après annexectomies

- **Eisen JCO 2005**

Etude cas témoins multi centrique (41 centres)
1439 mutées avec Kc du sein dont 51 SOB
1866 témoins mutées dont 115 SOB

Réduction significative du risque de KS par la SOB:

BRCA 1: **OR = 0.44 (0.29 – 0.66)**

BRCA 2: **OR = 0.57 (0.28 – 1.15)**

Réduction influencée par **l'âge de la SOB**

avant 40 ans : OR = 0.36 (0.20-0.64)

après 40 ans: OR = 0.53 (0.30-0.91)

Réduction du risque de cancer du sein après annexectomies

- **Kauff JCO 2008**

Etude multicentrique (11 centres)

1079 femmes de plus de 30 ans

auto décision entre suivi VS SOB

Réduction du risque de cancer du sein:

suggérée pour BRCA1: **OR = 0.61 (0.30-1.22)**

Acceptée pour BRCA2: **OR = 0.28 (0.08-0.92)**

**La chirurgie prophylactique reste donc
la seule méthode vraiment efficace**

QUELLE TECHNIQUE ?

- Salpingo ovariectomie bilatérale ++++
- En règle générale par coelioscopie
 - Mortalité quasi nulle
 - (1/ 17000 coelio: Chapron 1992)
 - et morbidité faible

Technique rigoureuse

- Cytologie péritonéale
- Exploration de toute la cavité péritonéale
- Ablation des ovaires ET des trompes
- Protection de l'extraction par sac endoscopique

QUELLE TECHNIQUE ?

Le problème utérin

- Pas d'hystérectomie de principe associée
- Attitude controversée en cas d'HNPCC
 - (Non recommandée en France: rec. HNPCC 2004)
- Curetage discuté selon les auteurs ?
- En cas de CI à la coelioscopie:
 - la voie vaginale
 - Hystérectomie nécessaire
 - La voie abdominale

Un examen anatomo-pathologique précis

- **Coupes sériées des ovaires et des trompes**
- POWELL (*JCO 2005*)
 - 67 SOB → 4 cancers tubaires et 3 cancers ovariens occultes
- FINCH (*JAMA 2006*)
 - 1828 mutées dont 490 SOB préventive → 2.2 % de cancers occultes
 - 7 cancers ovariens
 - 3 cancers tubaires
 - 1 cancer péritoneal (cyto +)
- Série de CALLAHAN (*JCO 2007*)
 - 122 SOB préventive
 - 7 Kc tubaires distaux dont deux occultes (6%)
 - (pas d'exérèse du segment intra-mural de la trompe)

EST-CE FINALEMENT UNE TECHNIQUE FIABLE ?

- **Les Carcinoses intra péritonéales après SOB!**
 - PIVER *Cancer 1993*
 - 324 ovariectomies bilatérales chez des femmes mutées
 - 6 carcinoses péritonéales (recul 1 à 27 ans)
 - LEVINE *JCO 2003*, OLIVIER *Br J Cancer 2004.....*
 - **CASEY *Gyn oncol 2005***
 - 238 mutées avec annexectomies (et 3 hystérectomies)
 - Recul médian: 9.3 ans
 - 5 carcinomatoses => BRCA1
 - Relecture des lames de la SOB: 2 k ovariens occultes
 - Risque cumulé à 20 ans : 3.5 % (0.001 – 0.077)
 - (préconise une hystérectomie associée, coelio-préparée!)

Quelle pathogénie pour ces carcinoses après SOB ?

- Ovariectomies incomplètes
- Résidus tubaires
- Cancers occultes lors de la SOB et/ou migration per-op de cellules malignes
- Tissu ovarien ectopique

Qui et quand?

A quel âge ?

- **Consensus du NIH: jamais avant 35 ans**
(*gynecol oncol 1994*)
- **En France, INSERM 2004 (rev 2006)**
 - Rôle décisionnel de la patiente (décision partagée)
 - Indication validée en RCP
 - Information sur les alternatives et leurs risques
 - Projet parental
 - Espérance de vie > 15 ans
 - Après 40 ans, jamais avant 35 ans
 - Pour BRCA 2, discussion après 45 ans
 - Consultation recommandée auprès d'un psychologue

Quelles « candidates »?

- Patiente ayant une mutation prouvée BRCA 1/2
 - Annexectomie recommandée
- HNPCC: CHEN (*obstet gynecol 2007*)
 - Hystérectomie non conservatrice
 - Non indiquée dans les recommandations françaises de 2004 (*Olschwang, Bull cancer 2004*)

Patientes ayant un cancer du sein

- Si mutation +, annexectomie proposée
 - Rôle positif de la castration pour le cancer du sein
- CI théorique de la chirurgie ovarienne si le cancer du sein est de mauvais pronostic ??

Prise en charge en cas de recherches initiales négatives

- **Pas de prise en charge établie**
- **discussion au cas par cas en réunion pluridisciplinaire**
- **selon le contexte familial de cancers :**
 - **si fortement évocateur d'un risque** en relation avec BRCA1 et BRCA2 (familles « sein-ovaire » ou « sein précoce multiple »)
 - attitude identique à BRCA1/2 muté
 - discussion bénéfice/risque avec patiente
 - **si peu évocateur d'un risque** en relation avec BRCA1 et BRCA2
 - attitude non chirurgicale à privilégier : risque cancer de l'ovaire non prouvé
 - BRCA 3 ?

Et après la chirurgie prophylactique?

- Suivi gynécologique
- Suivi psychologique si besoin
- Une qualité de vie pouvant être altérée
 - Sexualité, ménopause « agressive »
- Le problème du THS
 - Symptômes souvent plus importants si SOB à 40 ans
 - Quel risque pour le cancer du sein?

Le problème du THS

Un THS de courte durée ne réduit pas l'effet bénéfique de l'OBP sur le risque de cancer du sein

REBBECK (*JCO 2005*):

Etude prospective : 462 femmes mutées BRCA1/2 (PROSE study group)

155 OBP + , 60% THS (suivi moyen 2.6 ans)

307 OBP - , 7% THS (suivi moyen 4.1 ans)

THS - ; OR = 0.38 (0.09 - 1.59)

THS + ; OR = 0.37 (0.14 - 0.96)

INSERM 2004 / 2006 : *"La plupart des experts souhaitent une prudence particulière concernant la prescription d'un THS et ce d'autant plus que la probabilité d'avoir une mutation délétère est élevée"*

Récemment: **Prescription possible, fonction de la symptomatologie, pour une courte période (< 5 ans)** [Kauff ND, Barakat R, JCO, 2007]

conclusion

- La chirurgie ovarienne prophylactique
 - est une méthode efficace
 - Qui est très recommandée en cas de mutation
 - Qui doit impliquer la patiente dans la décision
 - Qui doit respecter la pluridisciplinarité
- Mais qui reste un geste agressif même si cette chirurgie est mieux acceptée que la chirurgie mammaire prophylactique

remerciements

- Christine LASSET
- Valérie BONADONA
- Christelle FAURE
- Catherine BOUTEILLE