



Chirurgie gynécologique prophylactique en fonction du risque oncologique

L Bresson, F Caquant

4 juillet 2017

ONCOMEL



Une patiente mutée BRCA1 vous consulte
au sujet de l'annexectomie bilatérale
préventive
Vous lui expliquez que:

1. Que la chirurgie permet une réduction de risque de cancer de l'ovaire, de la trompe et du péritoine de 98% .
2. Que la chirurgie est la seule prévention du cancer de l'ovaire, des trompes et du péritoine et vous lui conseillez de la faire dès que possible.
3. Que cette chirurgie préventive n'a pas d'intérêt avant la ménopause.
4. Que le dépistage annuel est une alternative prudente si on associe les dosages d'HE4 et CA 125 à une échographie pelvienne.



Une patiente mutée BRCA1 vous consulte
au sujet de l'annexectomie bilatérale
préventive
Vous lui expliquez que:

1. Que la chirurgie permet une réduction de risque de cancer de l'ovaire de la trompe et du péritoine de 98% .
2. Que la chirurgie est la seule prévention du cancer de l'ovaire, des trompes et du péritoine et vous lui conseillez de la faire dès que possible.
3. Que cette chirurgie préventive n'a pas d'intérêt avant la ménopause.
4. Que le dépistage annuel est une alternative prudente si on associe les dosages d'HE4 et CA 125 à une échographie pelvienne.



Risque
oncologique

Pathogénèse
cancer ovaire

Quelle
prophylaxie?

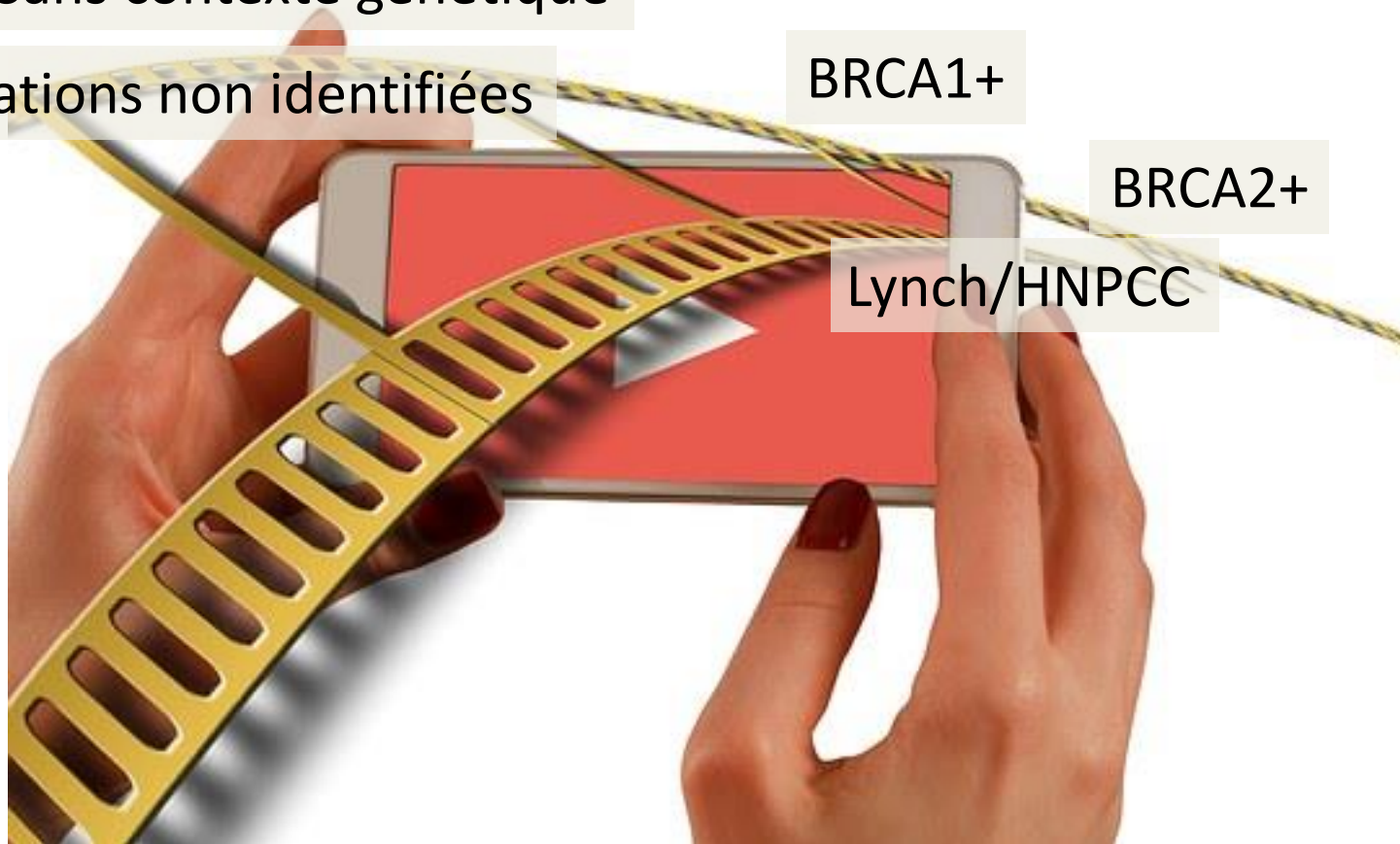
Sans contexte génétique

Mutations non identifiées

BRCA1+

BRCA2+

Lynch/HNPCC



Risque
oncologique

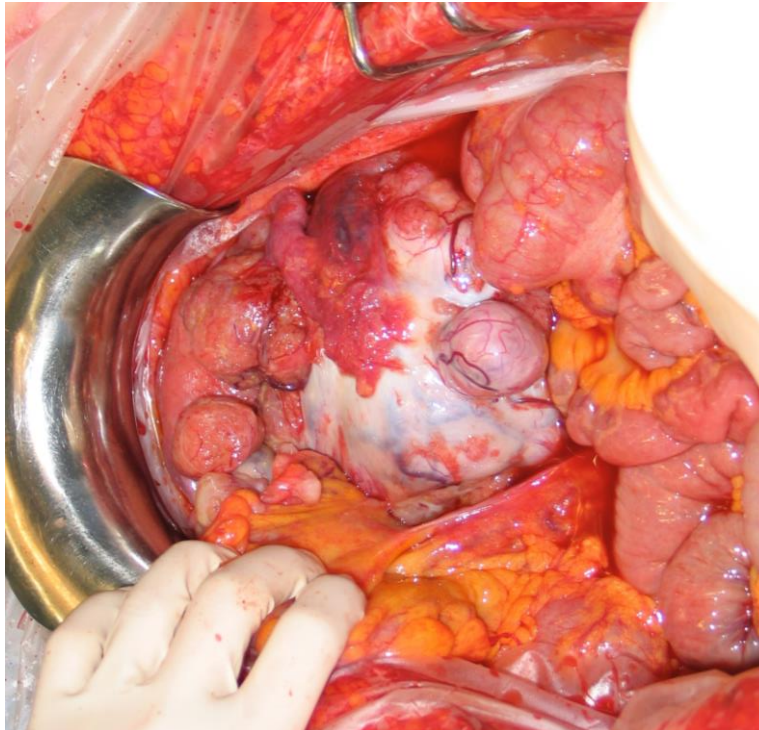
Pathogénèse
cancer ovaire

Quelle
prophylaxie?

	Risque à 70 ans	Age médian	Pathologie	Survie à 5 ans
Sans contexte génétique	1,4%	60-65	30% non séreux haut grade 70% séreux haut grade	40% (INCa 2009)
BRCA1+	40%	45-50	> 75% séreux haut grade	50-60%
BRCA2+	15-20%	50-65		
Lynch/HNPC C	5-10%	42-49	65% non haut grade séreux (endométriode, CCC)	58-64%

Mavaddat et al Canc Epid Biom 2012
Nakamura et al Mol Clin Oncol 2014

- Embryologiquement, ovaire d'origine urogénitale / trompe müllérienne
- Pas de lésions précurseurs ovariennes connues
- Le stade tumoral (FIGO et WHO classifications) se basent sur la localisation de la plus grosse masse pour définir l'origine du cancer: ovaire, trompe, péritoine.



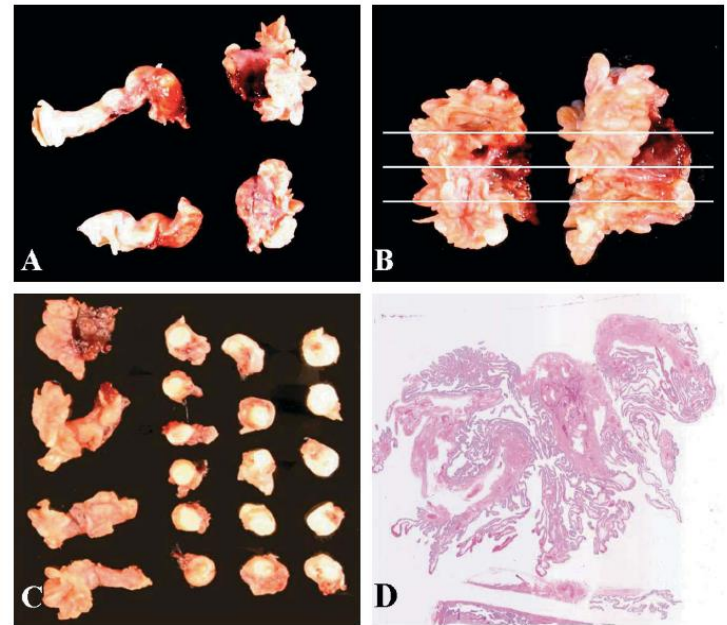
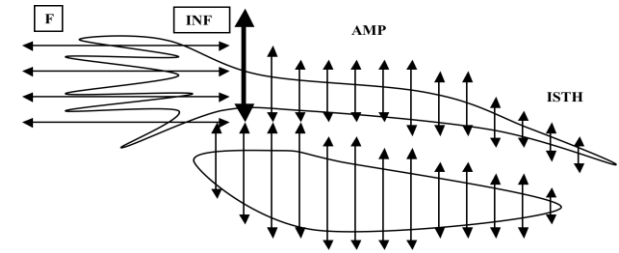
Kindelberger D et al AJSP 2007

« the largest tumor mass
involves... »

Arguments pour une origine tubaire des cancers ovariens

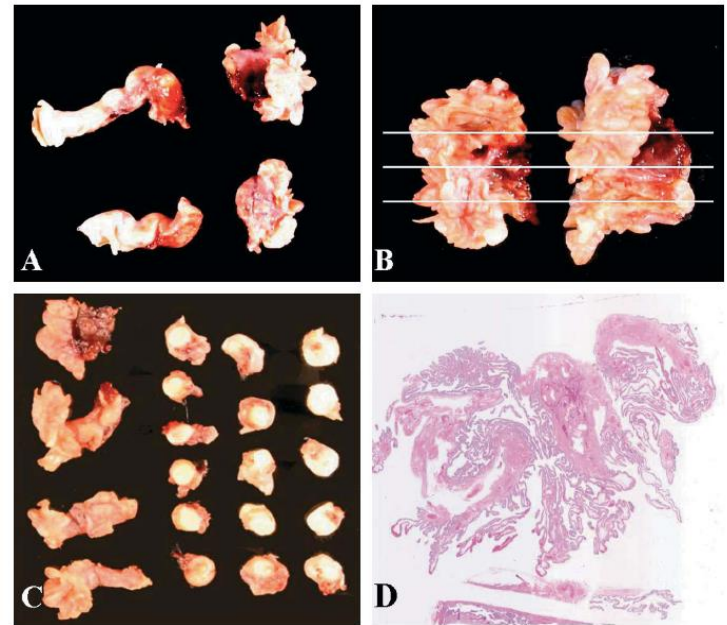
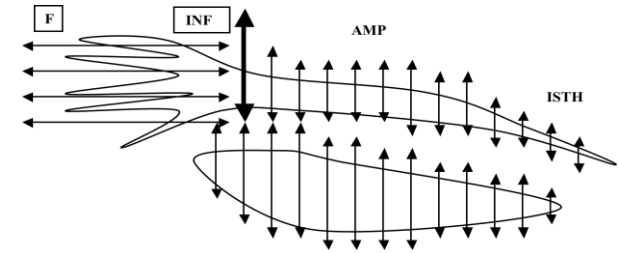
1. Sur les pièces d'anexectomies prophylactiques: anomalies **tubaires** > 50% des cas (Piek 2001))

Donc on a établi un protocole anapath pour Examen sérié systématique des trompes: protocole SEE-FIM, Meideros 2006

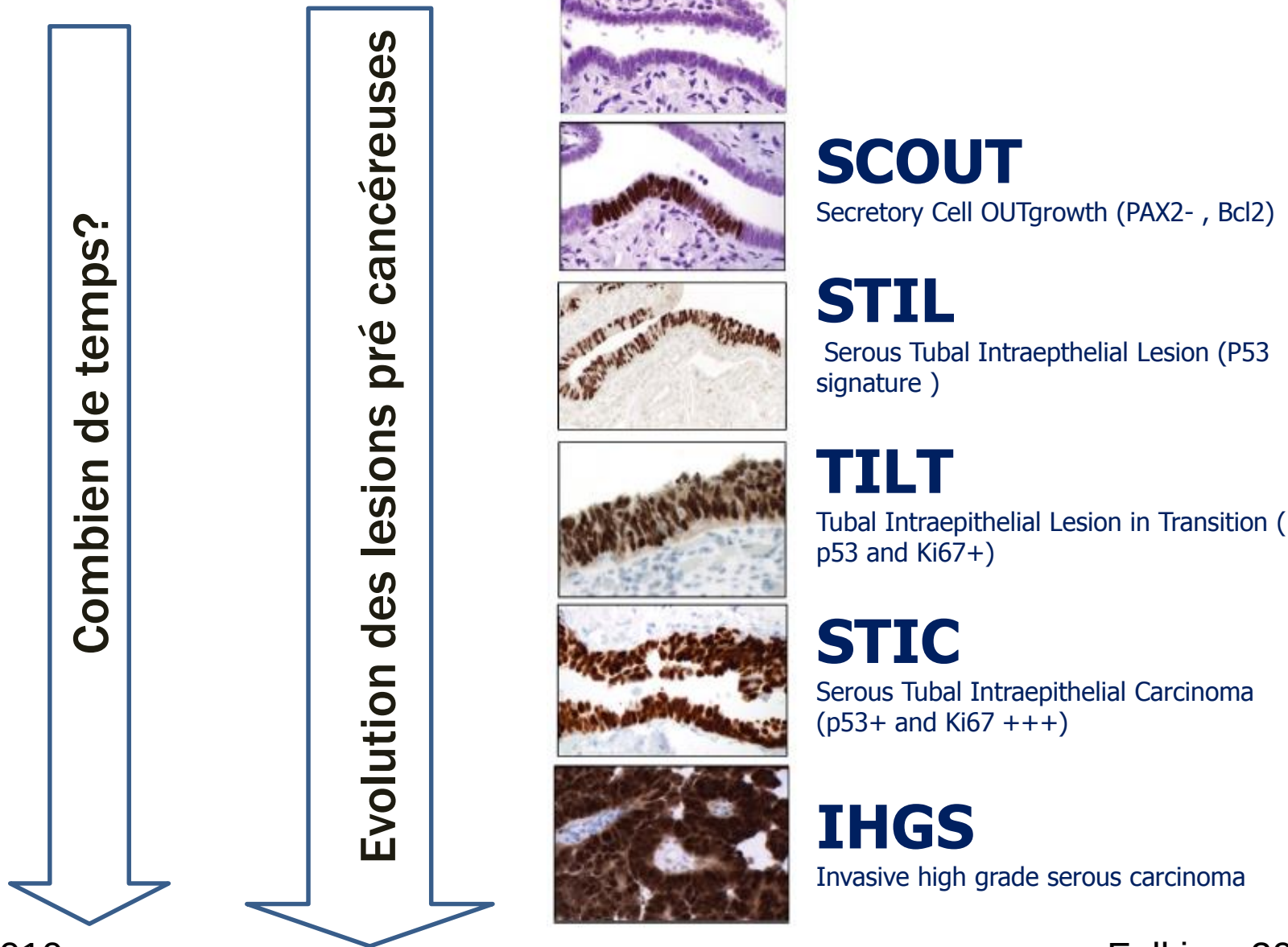


Arguments pour une origine tubaire des cancers ovariens

2. La ligature tubaire protège des carcinomes séreux, cellules claires et endométrioïdes
(Cibula IJGC 2011, Gaitskell BJC 2016)



Génèse et Evolution des carcinomes séreux de haut grade

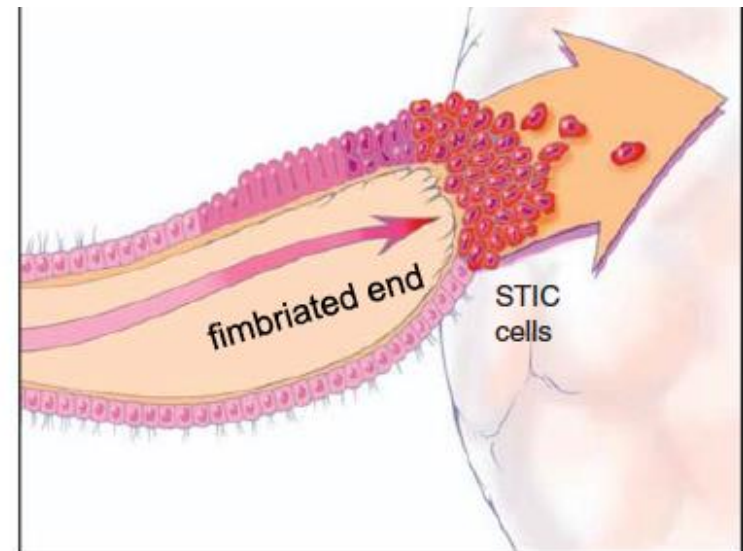
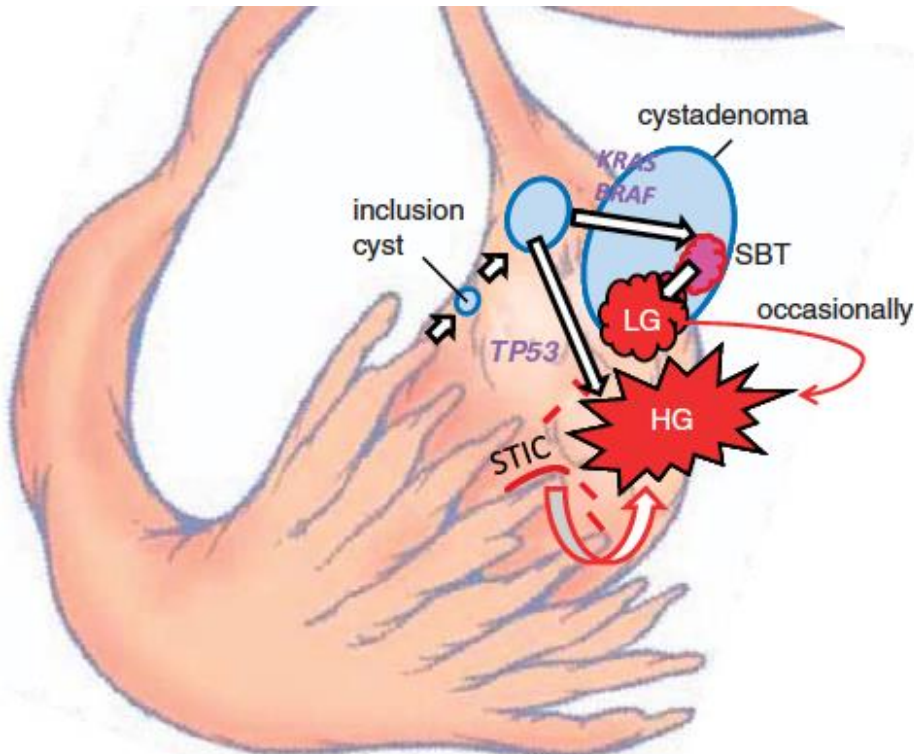


Progression des anomalies dans le temps et l'espace

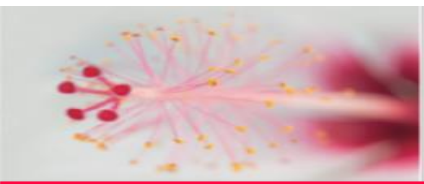
les lésions de **STIC** s'implantent à la surface ovarienne et forment ensuite une masse tumorale.

The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer: A Proposed Unifying Theory

Robert J. Kurman, MD and Ie-Ming Shih, MD, PhD



(*Am J Surg Pathol* 2010;34:433–443)



Risque
oncologique

Pathogénèse
cancer ovaire

Quelle
prophylaxie?

Choisir le moment

BRCA1	BRCA2	Lynch/HNPCC	Mutations non identifiées
Entre 35 et 40 ans	Entre 40 et 50 ans		
À adapter à l'âge du cancer de l'ovaire de l'apparentée (10 ans avant)	À adapter à l'âge du cancer de l'ovaire de l'apparentée (10 ans avant)	Post ménopause ou après le désir d'enfant	À adapter à l'histoire familiale
Risque de cancer occulte sur pièce d'AB chez les patientes BRCA 1 (Finch at al., 2014): 1.5 % avant 40 ans 3,8 % entre 40 et 49 ans 14, 2 % après 50 ans	Risque cancer occulte à 60 ans en cas de mutation BRCA2: 6 % (Finch at al., 2014)	Mutation MLH1 et MSH 6 Variable selon les pays	

Quelles options de prévention dans ce contexte?

DEPISTAGE :

- Pas de réduction de la mortalité dans la population générale selon les résultats de la large étude randomisée du PLCO (Buys et al JAMA 2011),
- Etudes de screening en cours chez BRCA+ (non randomisées) : GOG 199 impact RRSO et ROCA ; UK-FOCSS2 utilise ROCA/4 mois + TVUS/an : résultats finaux en attente

CONTRACEPTIFS ORAUX

- Réduisent de 40-50% le risque de CO, tous types sauf les car. mucineux (Havrilesky et al OG 2013) durable même 15 ans après arrêt
- OP mini-dosés aussi efficaces que normo-dosés (Schildkraut et al JNCI 2002)
- Léger sur-risque de cancer du sein (Gierish et al CEBP 2013)

LIGATURE TUBAIRE

- Réduit risque CO de 34% (RR= 0.4 si endometrioïde ; 0.7 si séreux) (Cibula et al AOGS 2011), mais réduction de 57% si BRCA+ (Antoniou et al CEBP 2009)

ANNEXECTOMIE BILATERALE PROPHYLACTIQUE



Risque
oncologique

Pathogénèse
cancer ovaire

Quelle
prophylaxie?

annexectomie prophylactique SPL



Quel(s) geste(s)?

BRCA1/ 2	Lynch/HNPCC	Mutations non identifiées
Annexectomie bilatérale + Inspection cavité + cytologie peritonéale, + extraction protégée des pièces opératoires	Annexectomie bilatérale + Hystérectomie	Selon l'histoire familiale Idem BRCA 1 ou Lynch
Options Fimbriectomie radicale * Hystérectomie**		Selon l'histoire familiale Idem BRCA 1/2 ou Lynch

* Fimbrictomie radicale: radicale: femmes jeunes refusant AB et si possibilité de traitement hormonal substitutif (donc sans antécédent personnel de cancer du sein) à compléter par ovariectomie dès la ménopause.

** Hystérectomie: risque de cancer de l'endomètre $\times 2.6$ si mutation BRCA 1, $\times 11$ si mutation BRCA et ttt par Tamoxifène®. Cependant pas plus de cancer gynéco après AB versus AB+ hystérectomie.

Quel(s) geste(s)?

BRCA1/ 2	Lynch/HNPCC	Mutations non identifiées	Population générale
Annexectomie bilaterale Inspection cavité, cytologie péritonéale, extraction protégée des pièces opératoires	Annexectomie bilaterale	Selon l'histoire familiale Idem BRCA 1 ou Lynch	Salpingectomie simple lors d'une chirurgie annexielle ou utérine après le projet parental, proposition ESGO 2015
Option Fimbriectomie radicale * Hystérectomie**	Hystérectomie	Selon l'histoire familiale Idem BRCA 1/2 ou Lynch	

Quel que soit le risque oncologique, analyse anatomo-pathologique détaillée des annexes, protocole SEE-FIM *(Meideros 2006)*

Effets de la prophylaxie chirurgicale

- Diminue le risque de survenue d'un cancer d'ovaire, de trompe ou de péritoine < 4% pour BRCA1 et < 2% pour BRCA2, dans les 20 ans suivant la chirurgie. Kauff et al. 2002 & Rebbeck et al., 2009
- Diminue la mortalité globale de ces patientes 3 vs 10% à 3 ans, Domchek et al., JAMA, 2010.

Mais... la ménopause

Effets de la ménopause précoce dans la population générale: 2 cohortes de **Nurses'Health Study** et **Women's Health Initiative Observationnal Study**

Coronary hearth disease	HR 1.17 (1.02-1.35)	HR 1.00 (0.85-1.18)
Stroke	HR 1.14 (0.98-1.33)	HR 1.04 (0.87-1.24)
Hip fracture	HR 0.89 (0.71-1.12)	HR 0.83 (0.63-1.10)
Total mortality	HR 1.12 (1.03-1.21)	HR 0.98 (0.87-1.10)

- Facteurs influençant une altération de la QdV, de la sexualité et la survenue de troubles de la ménopause= **< 50 ans** lors de la chirurgie
Touboul et Al., ASCO, 2016
- Cohorte californienne. 305 femmes mutées BRCA,
26% refusent/retardent l'annexectomie prophylactique
Plutôt non si: Age jeune, parité faible, pas d'atcd perso de cancer du sein, contraception orale. (Suivi échographique diminue très vite avec le temps)
Garcia et Al., Gynecol Oncol, 2014

Risque
oncologique

Pathogénèse
cancer ovaire

Quelle
prophylaxie?



- Info, avis oncogénétique, discussion avec le chirurgien, décision pluridisciplinaire,
- Age, désir d'enfant,
- Niveau d'éducation
- Histoire familiale: atcd de cancer de l'ovaire dans la famille et vécu de cette histoire
- En parallèle de la prophylaxie mammaire
- Prise en charge 100 % par l'assurance maladie

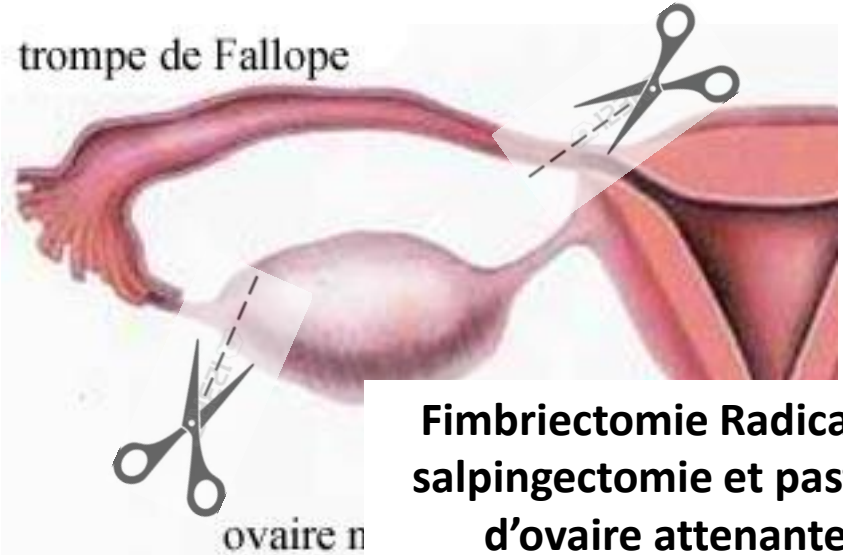
Arguments pour une origine tubaire des cancers ovariens

trompe de Fallope



Annexectomie

trompe de Fallope



Fimbriectomie Radicale=
salpingectomie et pastille
d'ovaire attenante

ovaire n

C'est MOI le boss!
JE décide où,
quand
et
comment!
Compris?



Pourrait on remplacer l'annexectomie par la Fimbriectomie

Radicale= salpingectomie et pastille d'ovaire attenante?

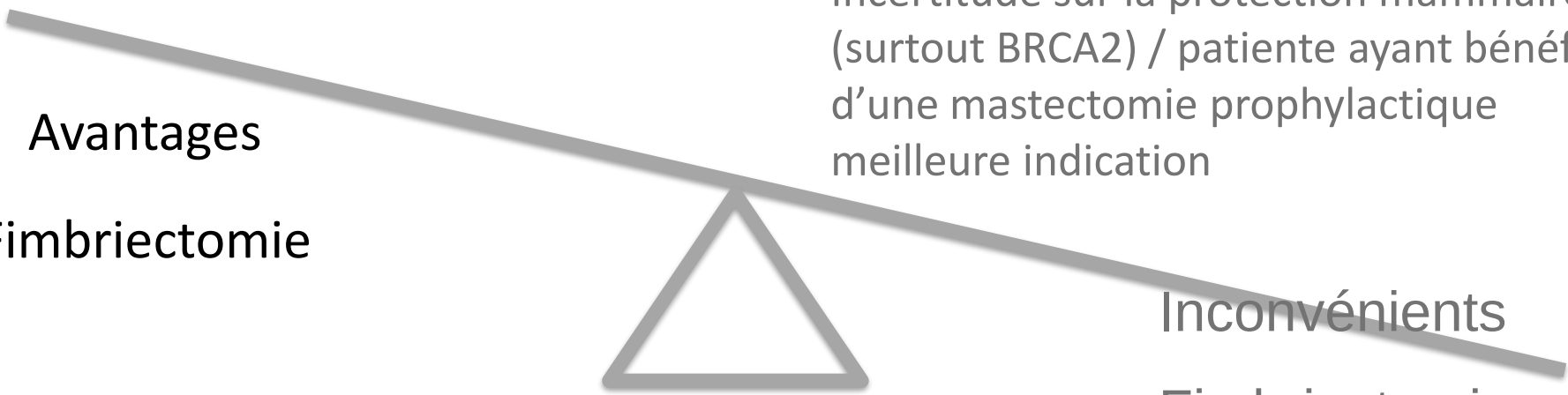
- Protège des carcinomes de type 2 (nés de la trompe) mais aussi ceux de type 1 (véhiculés par la trompe)
- Préserve féminité -> fonctionnement ovarien prolongé
- Préserve la fertilité (avec PMA) -> intérêt chez femme jeune
- A mettre en balance avec CO
- Nécessité d'une surveillance et d'un 2ème geste d'ovariectomie (morbidité propre possible) / vérifier avec le temps si nécessaire
- Doute sur l'utilité de réséquer un fragment d'ovaire (avec altération possible de sa vascularisation) / mais vérification du concept zone transitionnelle
- Incertitude sur la protection mammaire (surtout BRCA2) / patiente ayant bénéficié d'une mastectomie prophylactique meilleure indication

Avantages

Fimbriectomie

Inconvénients

Fimbriectomie



Peut on déjà faire cette salpingectomie radicale en routine?

Radical fimbriectomy: A reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ line mutation of BRCA 1 or 2 genes? Rationale and preliminary development

Eric Leblanc ^{a,*}, Fabrice Narducci ^a, Isabelle Farre ^b, Jean-Philippe Peyrat ^c, Sophie Taieb ^d, Claude Adenis ^e, Philippe Vennin ^e

PHRC 2012

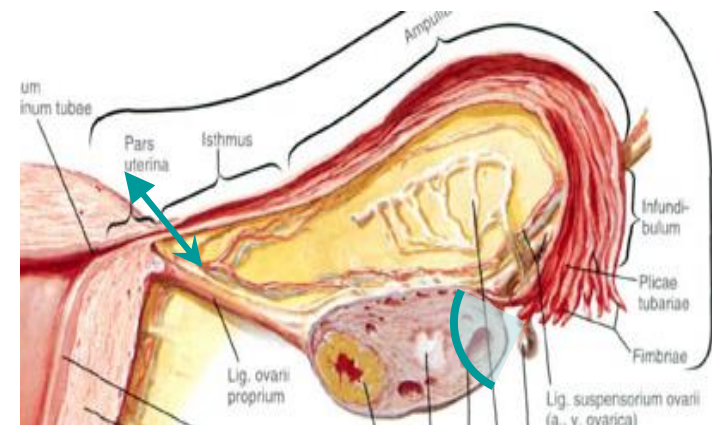
Femmes > 35 ans à risque héréditaire (BRCAm ou risque documenté), qui refusent l'ABP: en l'absence d'anomalie ovarienne, réalisation d'une FR laparoscopique, suivie de castration à 50 ans/ménopause clinique

120 femmes

PO: % de HGSC pelvien < 3% en 3 ans

SO: % ménopause, complications chir, ovariectomies secondaires, cancers du sein

Clos Juin 2014, résultats finaux 2017-2019



étude cloturée résultats en attente!!! Pas encore
Recommandée



Risque
oncologique

Pathogénèse
cancer ovaire

Quelle
prophylaxie?

1. Identifier les femmes à risque héréditaire de cancer de l'ovaire, de la trompe, du péritoine
2. Proposer une chirurgie préventive en fonction de l'histoire personnelle et familiale, de l'âge, du projet parental,
3. L'annexectomie bilatérale reste le geste recommandé
4. En attendant d'avoir les résultats (2017) de la prévention par salpingectomie radicale...Radicalité?...Ovariectomie secondaire?
5. Salpingectomie simple recommandée pour les femmes non à risque