

Chirurgie annexielle prophylactique des femmes à risque héréditaire : vers de nouvelles pistes ?

Prophylactic Adnexectomy in Women at Hereditary Risk for Ovarian Carcinomas: towards New Tracks?

E. Leblanc · P. Vennin† · F. Narducci · B. Merlot · L. Bresson · I. Farré · M. Salzet · O. Bertrand · A. Maillez · C. Adenis

Reçu le 11 juillet 2014; accepté le 22 septembre 2014
© Lavoisier SAS 2014

Résumé Les carcinomes ovariens héréditaires représentent environ 10 % des 4 500 nouveaux carcinomes ovariens annuels. Ils sont généralement liés à des mutations sur les gènes *BRCA* (1 ou 2) ou, à un moindre degré, sur ceux impliqués dans le syndrome HNPCC. En raison d'un dépistage insuffisamment efficace à ce jour, et du haut risque pour ces femmes de développer cette redoutable maladie, il est recommandé, après consultation d'oncogénétique, de procéder dès que possible à une annexectomie bilatérale prophylactique. Toutefois, certaines n'acceptent pas les conséquences de cette castration précoce, spécialement dans les cas où le traitement substitutif ne peut être délivré. Ce faisant, elles s'exposent à un risque croissant avec le temps de voir se développer cette maladie. Des données récentes, issues de l'examen précis des spécimens d'annexectomie prophylactique, ont révélé une fréquence anormale d'anomalies histologiques développées au niveau des trompes alors que les ovaires sont normaux. Une compréhension nouvelle de la pathogenèse des carcinomes ovariens fait désormais jouer un rôle central à la trompe de Fallope, en particulier à son

extrémité terminale le pavillon ou fimbria, dans la survenue des carcinomes de haut grade séreux pelviens, de loin les plus fréquents chez ces femmes à risque héréditaire. D'où l'idée de tester dans le cadre d'une étude contrôlée, pour celles qui seraient réticentes à la réalisation de l'annexectomie bilatérale dans la crainte des effets secondaires d'une ménopause précoce, l'efficacité d'une chirurgie prophylactique limitée dans un premier temps à l'exérèse des deux trompes, en attendant la ménopause naturelle pour effectuer l'ovariectomie bilatérale complémentaire.

Mots clés Chirurgie prophylactique annexielle · Mutation *BRCA* · Pathogenèse des carcinomes ovariens · Carcinome séreux pelvien · Trompe de Fallope · Fimbriectomie radicale

Abstract Hereditary ovarian carcinomas represent 10% of cases of the around 4,500 yearly ovarian cancers in France. They principally consist of high-grade serous carcinomas. They are especially observed in mutation carriers on genes *BRCA1* or *2* and, at a lesser degree, on genes of the hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. Due to the absence of an effective screening method for this highly lethal disease, laparoscopic prophylactic adnexectomy is strongly recommended as soon as possible, after a genetic counselling session. However, not all women accept the outcomes of an early menopause, especially if a substitutive treatment is contra-indicated. Recent data obtained from the thorough examination of risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) specimens highlight the pivotal role of the Fallopian tube in the pathogenesis of most ovarian carcinomas, especially its fimbrial end for the high-grade serous subtype, so frequent with mutation carriers. Thus, for these at-risk women, reluctant to RRSO, the idea of a temporary prophylactic surgery, limited to a bilateral radical fimbriectomy until oophorectomy at menopause, is being

E. Leblanc (✉) · F. Narducci · B. Merlot · L. Bresson
Département de cancérologie gynécologique,
centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale,
F-59000 Lille, France
e-mail : E-Leblanc@o-lambret.fr

P. Vennin† · O. Bertrand · A. Maillez · C. Adenis
Unité d'oncogénétique, centre Oscar-Lambret,
3, rue Frédéric-Combemale, F-59000 Lille, France

I. Farré
Département d'anatomopathologie,
centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale,
F-59000 Lille, France

M. Salzet
Laboratoire de spectrométrie de masse et d'imagerie moléculaire,
université Lille-I, F-59000 Lille, France

assessed in a prospective study. Meanwhile, due to these informations, it is advocated as well to perform salpingectomies in non-at-risk patients, candidates for a conservative hysterectomy or a surgical tubal ligation, as a primary prophylaxis of this dreadful disease.

Keywords Prophylactic adnexectomy · BRCA mutation carriers · Ovarian carcinoma pathogenesis · Pelvic serous carcinoma · Fallopian tube · Radical fimbriectomy

Le cancer de l'ovaire est la septième cause de cancer chez la femme : en 2012, on a dénombré 4 615 nouveaux cas, soit une incidence de 7,6 pour 100 000. Avec 3 140 décès, soit un taux standardisé de mortalité de 3,8/100 000, c'est la quatrième cause de décès par cancer chez la femme [1].

Les formes héréditaires de cancers ovariens représentent environ 10 % des cas. Elles sont généralement liées à des mutations délétères sur les gènes *BRCA1* ou 2 (syndrome sein-ovaire) ou à une moindre fréquence sur les gènes impliqués dans le syndrome de Lynch ou HNPCC (gènes *MSH1*, *MLH2* en particulier). Si dans la population générale le risque de développer un cancer ovarien au cours de la vie est estimé à 1,1 % [1], il se situe entre 25–47 % en cas de mutation du gène *BRCA1*, 10–20 % pour *BRCA2* [2] et 6–8 % en cas de syndrome HNPCC [3]. Au plan histologique, les tumeurs épithéliales ou carcinomes sont de loin les plus fréquentes (90 % des cas), et les carcinomes de haut grade, séreux en particulier, représentent plus de 50 % des cas dans la population générale et plus de 75 % des cas en cas de contexte héréditaire [4].

Le pronostic de cette maladie reste sombre malgré les progrès de la chirurgie et de la chimiothérapie, même si, à stade évolutif égal, les patientes mutées semblent avoir un meilleur pronostic que les patientes non mutées [5]. En effet, elle est trop souvent diagnostiquée (75 % des cas) à un stade évolué de dissémination péritonéale ou carcinose.

Malheureusement, il n'existe pas, à ce jour, de méthode de dépistage précoce suffisamment fiable des lésions ovariennes, en particulier chez ces femmes à risque [6]. Or, c'est dans cette population que le risque de cancer annexiel augmente significativement avec l'âge, passant de moins de 5–10 % avant 50 ans à 20–40 % au-delà [7]. Certes, l'utilisation d'une contraception orale prolongée a montré son efficacité dans la prévention du cancer de l'ovaire mais aussi de l'endomètre [3,8,9]. Toutefois, elle n'est pas administrable en cas d'antécédent de cancer du sein, et l'accroissement du risque de cancer du sein lors de prise prolongée de contraceptifs oraux est encore controversé [10]. Pour toutes ces raisons, la chirurgie prophylactique annexielle apparaît encore à l'heure actuelle comme le moyen le plus efficace pour protéger ces femmes bien avant la ménopause, dès que leur projet de grossesses est accompli.

Intérêt et limites de l'annexectomie prophylactique

C'est l'observation au début des années 2000 de fréquentes anomalies histologiques tubaires (> 50 % pour Piek et al. [11]) sur des pièces d'annexectomies prophylactiques chez des femmes mutées BRCA — anomalies allant parfois jusqu'à la découverte de réels carcinomes invasifs occultes (2–30 % des cas [12,13]) — qui a confirmé la nécessité de l'ablation des trompes avec les ovaires et a remis en question l'étiopathogénie de ces tumeurs.

Techniquement, c'est un geste simple qui consiste en l'exérèse bilatérale des trompes et des ovaires, après hémostase-section de leurs pédicules vasculaires, infundibulo-pelviens et utéroannexiels. Il est désormais recommandé de le réaliser, sauf contre-indication ou impossibilité technique, par chirurgie laparoscopique [14]. L'utilisation d'instruments permettant à la fois la coagulation des pédicules vasculaires et leur section a grandement simplifié et sécurisé cette technique..., mais ils ont un coût. De plus, le développement de la chirurgie laparoscopique à travers un unique trocart a réduit la rançon cicatricielle à une petite incision de 10–15 mm dans ou autour de l'ombilic, à peine visible pour ces patientes jeunes, soucieuses de leur esthétique [15]. Il est enfin tout à fait possible de réaliser ce geste en conditions ambulatoires [16]. À noter que l'hystérectomie ne doit pas être systématiquement associée à l'annexectomie prophylactique, sauf dans le cadre du syndrome HNPCC, en raison de la fréquente association à des anomalies histologiques endométriales pré- ou déjà néoplasiques [17]. En revanche, elle pourra être discutée au cas par cas s'il existe une pathologie utérine associée (par exemple une léiomyomatose symptomatique) [18] ou en cas de traitement par le tamoxifène, facteur de risque de dégénérescence ultérieure [19].

En accord avec les recommandations nationales en vigueur, ce geste est donc envisagé à partir de 40 ans et après réalisation du projet de maternité. Toutefois, on prendra aussi en compte dans ces limites le type de mutation, l'âge du premier cancer ovarien dans la famille, le nombre de cancers ovariens observés... et bien évidemment les désirs de la patiente [14].

À ce jour, la mortalité de l'annexectomie prophylactique par voie laparoscopique est nulle, et la morbidité périopératoire très faible, de l'ordre de 3 %, et toujours mineure [20].

Au plan des résultats à long terme, la littérature confirme la réelle protection apportée par ce geste sur la survenue d'un carcinome séreux pelvien, avec une réduction du risque atteignant 96 % (il persiste un risque résiduel, d'environ 3–4 %, de carcinome péritonéal primitif) [21]. De surcroît, l'annexectomie bilatérale protège également du risque de survenue d'un cancer du sein ou sa récurrence (surtout chez les femmes mutées BRCA2) [4].

Mais malgré ces progrès et ces bons résultats, la castration n'est pas sans altérer significativement la qualité de vie au quotidien de ces femmes jeunes [22,23], et le traitement substitutif, lorsqu'il est possible, ne compense qu'incomplètement ces effets secondaires, en particulier au plan sexuel (libido) [24]. Par ailleurs, il a été montré sur de grandes cohortes qu'une ménopause précoce favorise l'apparition d'autres pathologies (coronarienne, neurologique) et réduit l'espérance de vie [25]. Enfin, l'annexectomie bilatérale prophylactique induit une infertilité qui peut constituer, chez les femmes mutées les plus jeunes, un frein à sa réalisation.

Ces faits expliquent qu'une proportion non négligeable de femmes à risque — entre 25 et 50 %, selon la catégorie d'âge [26] préfère se soustraire ou, tout au moins, retarder l'âge de cette ménopause précoce chirurgicale, surtout si un traitement substitutif ne peut être prescrit. Cela concerne surtout les femmes ayant déjà été traitées d'un cancer du sein et qui ont vécu les effets d'une privation hormonale induite par la chimiothérapie. Échappant rapidement à tout suivi [26], elles s'exposent ainsi au risque croissant avec le temps de voir se développer un carcinome séreux pelvien [27].

Apport des données récentes sur l'oncogenèse ovarienne

Les données récentes de la littérature permettent d'éclairer d'un jour nouveau l'approche prophylactique chez ces femmes mutées et la rendre plus « acceptable ».

C'est l'étude précise des pièces opératoires d'annexectomie prophylactique chez des femmes mutées BRCA qui a attiré l'attention sur la fréquence anormale d'anomalies histologiques au niveau de leurs trompes plutôt que l'ovaire [11], avec 3–6 % de carcinomes tubaires occultes [28]. Ces lésions se focalisent à la partie toute terminale de la trompe appelée pavillon ou fimbria, qui est en contact étroit et permanent avec l'ovaire.

En utilisant un protocole d'étude anatomopathologique spécifique de cette région (ou SEE-FIM, pour Serial Extended Examination of the FIMbria) associant histologie standard et immunohistochimie [13,29], on a découvert, au niveau des franges de cette fimbria, des lésions cellulaires dont certaines apparaissent aujourd'hui comme de véritables précurseurs des carcinomes séreux de haut grade. Au plan mécanistique, les cellules transformées au niveau de la fimbria gagnent la surface de l'ovaire juste adjacent, sur laquelle elles vont ensuite proliférer puis disséminer sans limites dans la cavité péritonéale. Elles peuvent aussi se retrouver dans la cavité péritonéale et déterminer un carcinome séreux primitif de haut grade péritonéal, ou rester dans la trompe et donner naissance à un carcinome tubaire. Comme ces carcinomes de haut grade séreux ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs ont le même profil génétique et partant la même pathogénie,

on les regroupe sous le terme générique de carcinomes séreux pelviens. En accord avec les recommandations de la World Health Organization, c'est la situation anatomique de la masse tumorale la plus importante qui définira le diagnostic d'origine de cette tumeur.

D'une manière générale, en oncologie, tous les carcinomes se développent après une série d'événements génétiques qui transforment une cellule bénigne en cellule maligne. Pour l'ovaire, les événements biomoléculaires diffèrent selon le type histologique considéré et permettent d'isoler cinq formes de carcinomes ovariens : les carcinomes séreux de haut et bas grade, carcinomes endométrioïdes, à cellules claires et carcinomes mucineux [30]. Toutefois, la similitude de certaines particularités cliniques et biomoléculaires permet avec Shih-Ie [31] et Kurman [32] de les regrouper en deux grands types.

Ainsi, le type 1 regroupe les carcinomes de bas grade séreux, endométrioïdes, à cellules claires et les mucineux. En effet, ces types histologiques partagent une évolution lente, un meilleur pronostic global et des anomalies biomoléculaires spécifiques de chaque type, mais qui se situent toutes sur les voies de transmission du signal mitotique (KRAS, PTEN, PI3K, bêta-caténine, etc.). Enfin, ils présentent tous peu d'instabilité génomique. En effet, les produits des gènes *p53* et *BRCA* ne sont pas altérés (ou seulement tardivement dans l'évolution). Au plan mécanistique, ces tumeurs seraient liées au transit par la trompe de cellules tubaires, endométriales ou endocervicales qui déterminent des lésions cancéreuses après développement dans des kystes d'inclusion postovulation pour les formes de bas grade séreux ou dans des kystes endométriosiques ovariens pour les formes endométrioïdes et cellules claires. Cette hypothèse semble corroborée par le fait que ces types histologiques sont bien retrouvés en excès dans les populations de femmes avec endométriose [33] et que la ligature tubaire contraceptive en réduit significativement l'incidence [34]. Les carcinomes mucineux ont quant à eux une pathogénie encore imparfaitement élucidée.

Les tumeurs de type 2 sont les plus fréquentes. Elles regroupent essentiellement les carcinomes de haut grade séreux auxquels on associe les formes endométrioïdes de haut grade, les formes indifférenciées et les carcinosarcomes. En effet, tous partagent une évolution rapide, un mauvais pronostic et des anomalies biomoléculaires similaires, on y retrouve peu ou pas d'atteinte des voies de transduction du signal mitotique, mais une présence quasi constante et précoce de mutations sur *p53* et *BRCA* avec, de ce fait, une grande instabilité génétique [35]. Ces éléments ont été confirmés par la grande analyse génomique récente de 464 carcinomes de haut grade séreux par le Cancer Genome Atlas Network [36].

L'étude histologique précise par technique SEE-FIM des fimbriae des femmes mutées, qui présentent surtout des

tumeurs de type 2, a identifié des anomalies morphologiques elles-mêmes conséquences des anomalies génétiques décrites plus haut. Une séquence évolutive a été avancée [35] qui est encore en discussion. L'anomalie observée la plus précoce serait l'hypercroissance de cellules sécrétoires tubaires (appelées SCOUT pour Secretary Cell OUTgrowth). Au plan immunohistochimique, ces cellules partagent une diminution de l'expression de PAX2 (*paired box 2*), mais peu de prolifération (MIB1/Ki-67 bas) et pas d'anomalie de la protéine TP53 (expression du gène *p53*, gardien de l'intégrité du génome cellulaire). Puis apparaissent des zones présentant une surexpression de cette protéine TP53. Lorsque 12 cellules consécutives au moins présentent cette particularité au sein d'un épithélium normal, on parle de « signature p53 ». À noter que cet aspect n'est observé que dans 10–20 % des trompes de femmes mutées BRCA et se rencontre dans les mêmes proportions dans les trompes de femmes non mutées ! Comme les SCOUTs, la signature p53 ne constitue pas un état précancéreux.

Toutefois, c'est surtout en présence de « signature p53 » qu'apparaissent les lésions dysplasiques intraépithéliales tubaires d'abord transitionnelles (TILT), puis lorsque la prolifération augmente (Ki-67 devient nettement surexprimé), on parle alors de carcinome intraépithélial séreux ou STIC (*serous tubal intraepithelial carcinoma*) [37]. Cette dernière lésion constitue cette fois un véritable état précancéreux. En effet, au plan biomoléculaire, les STICs comme le cancer invasif adjacent présentent des anomalies clonales identiques de *p53* [38], elles expriment les mêmes marqueurs épithéliaux müllériens tubaires (comme PAX8) et non les marqueurs mésothéliaux du péritoine ou de la corticale ovarienne (comme la calrétinine). Enfin, les deux lésions présentent le même raccourcissement des télomères [39]. Il semblerait enfin que ces anomalies pourraient se localiser aux jonctions entre épithélium müllérien de la muqueuse tubaire et mésothéliome du péritoine tubaire ou de la surface ovarienne faisant finalement de cette néoplasie tubaire une possible pathologie de jonctions épithéliales, à l'instar des carcinomes observés au niveau du col utérin, œsogastriques ou anorectaux [40,41]. Cette hypothèse reste toutefois encore à confirmer.

Mais les STICs, qui semblent bien être des précurseurs des tumeurs de haut grade séreux, ne sont pas systématiquement observés autour du carcinome séreux invasif, laissant suspecter l'existence d'un autre mécanisme de développement. On ne les rencontre que dans 20 % des carcinomes ovariens (essentiellement séreux) et 28 % des carcinomes péritonéaux primitifs [42]. On ne connaît pas non plus précisément le délai entre l'apparition de ces lésions et le développement d'une tumeur invasive.

Au final, il apparaît maintenant que les carcinomes ovariens ne seraient, pour la plupart des tumeurs de type 2, que la localisation métastatique de tumeurs nées dans la trompe,

et pour les carcinomes de type 1, le résultat du développement cancéreux dans un environnement ovarien favorable, de cellules ayant transité par la trompe. Seuls les tumeurs germinales ou des cordons sexuels mériteraient donc l'appellation de cancer de l'ovaire.

Ces résultats ne sont pas sans conséquence sur la prévention de ces maladies. En effet, ils conduisent à désigner la trompe et sa fimbria comme cibles principales d'une chirurgie prophylactique précoce.

Fimbriectomie radicale : nouvelle option de prophylaxie chirurgicale du carcinome séreux pelvien ?

Ces données physiopathologiques ont conduit à imaginer une prophylaxie moins délétère pour les femmes à risque qui redoutent les effets secondaires de l'annexectomie [43]. La fimbriectomie radicale s'inscrit dans ce contexte [44].

L'idée est de réaliser une prophylaxie temporaire en deux temps dont le premier consiste en l'ablation complète des deux trompes, organe le plus à risque de dégénérer, ainsi que le fragment d'ovaire auquel elles sont attachées. On laisse en place une grande partie des ovaires, afin de maintenir un climat hormonal naturel jusqu'à la ménopause. Cette procédure garantit la résection complète du pavillon tubaire et des zones de jonction mésothélio-müllérienne. Le second temps sera l'ovariectomie bilatérale après la ménopause afin de compléter la prophylaxie, maintenant que la fonction hormonale s'est éteinte.

Une étude nationale a donc été initiée en 2012 pour tester l'efficacité de cette intervention fondée sur ces nouvelles données, chez des femmes à risque héréditaire documenté par oncogénétique et qui refusent l'annexectomie bilatérale proposée de façon systématique (ClinicalTrial.gov : NCT01608074). Au plan technique, le geste consiste en la résection complète de la trompe et son pavillon à partir de l'utérus (Fig. 1) ainsi que le petit fragment d'ovaire attaché à la trompe (Fig. 2). On laisse ainsi en place l'utérus et au moins les quatre cinquièmes de chaque ovaire, vascularisés par leurs pédicules utéro-ovariens laissés intacts.

Ce geste est effectué par laparoscopie et, si possible, à travers un unique trocart et en conditions ambulatoires. Afin de préserver au maximum le capital ovocytaire de ces femmes, la section ovarienne s'effectue aux ciseaux froids (Fig. 3), et l'hémostase de la tranche de section est obtenue par des coagulations bipolaires brèves et précises (Fig. 4).

Les pièces opératoires sont ensuite examinées selon le protocole SEE-FIM et interprétées par des pathologistes habitués à rechercher ces lésions. En cas de découverte de STICs, l'ovariectomie est recommandée. En cas de découverte d'un carcinome invasif, le protocole de prise en charge de référence sera mis en route.

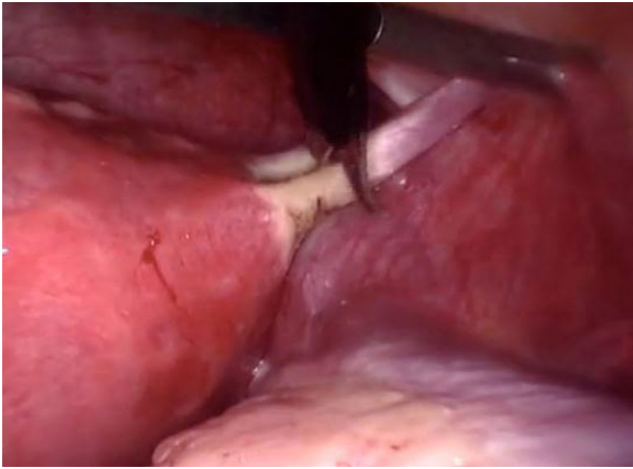


Fig. 1 Section de la trompe au ras de l'utérus

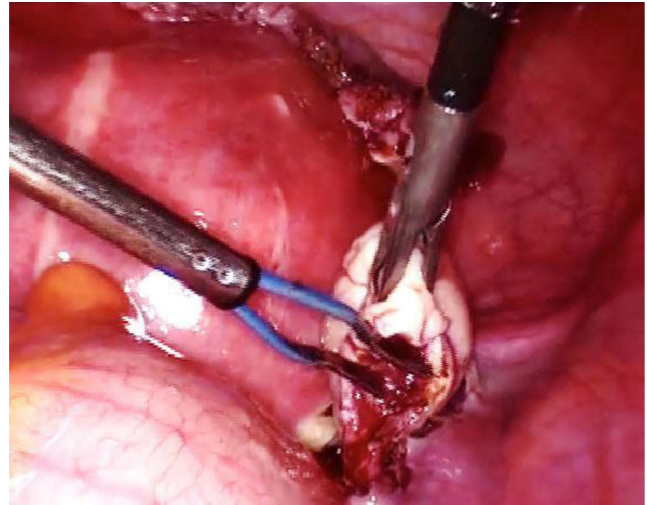


Fig. 4 Hémostase de la tranche ovarienne

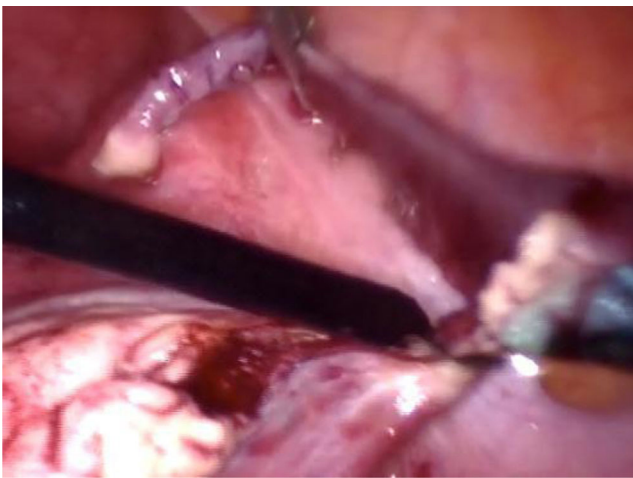


Fig. 2 Section de la portion d'ovaire



Fig. 3 Spécimen de fimbriectomie radicale

Dans le cadre de cette étude, le protocole de surveillance se résume à un examen clinique annuel mammaire et gynécologique, assorti du dosage du CA125 et des marqueurs hormonaux de ménopause et de réserve ovarienne. L'imagerie pelvienne n'est déclenchée qu'en cas d'anomalie vérifiée du CA125 et/ou de signes cliniques. Cette surveillance est maintenue jusqu'aux 50 ans des opérées, ou plus tôt en cas de ménopause naturelle prouvée ; ce qui correspond dans les deux cas au moment de l'ovariectomie complémentaire. Ce second geste est réalisé sous les mêmes conditions opératoires que la fimbriectomie et constitue la sortie d'étude. Il peut être anticipé à tout moment à la demande de la patiente.

L'objectif premier est de déterminer le nombre de carcinomes séreux pelviens apparus dans le temps de l'étude et au-delà des trois ans postopératoires de la dernière patiente. Des règles d'interruption de l'étude ont été définies [45]. Ainsi, si au final plus de huit carcinomes séreux pelviens ont été diagnostiqués jusqu'à trois ans après l'inclusion de la dernière patiente, la méthode sera déclarée insuffisamment efficace et toutes ces femmes seront rappelées pour réaliser rapidement l'ovariectomie secondaire.

L'avantage principal attendu de ce geste temporaire est donc une prophylaxie du carcinome séreux pelvien similaire à l'annexectomie prophylactique mais avec maintien d'une fonction hormonale satisfaisante (maintien des menstruations, absence de troubles climatiques). Ce bénéfice permettrait de récupérer ces femmes à risque qui auraient refusé l'annexectomie et auraient ainsi échappé à toute forme de protection. Cela peut concerner en particulier celles qui ont connu de façon temporaire les effets d'une ménopause chimio-induite lors du traitement d'un cancer du sein, et pour lesquelles un traitement hormonal substitutif n'est pas souhaitable, si une annexectomie prophylactique était réalisée.

Un autre intérêt, en apparence secondaire mais important pour les femmes plus jeunes, est la possibilité de préserver leur fertilité, au prix toutefois d'une assistance à la procréation (type fécondation in vitro).

Les inconvénients potentiels méritent aussi d'être soulignés. Les candidates doivent comprendre la nécessité actuelle d'envisager deux interventions au lieu d'une à ce niveau, ce qui peut constituer un obstacle important. Enfin, on ne connaît pas précisément l'étendue du risque résiduel concernant le cancer du sein ou sa récurrence, jusqu'au moment de l'ovariectomie [4]. Aussi dans ce contexte, la réalisation de la mastectomie bilatérale prophylactique prend-elle un intérêt tout particulier, en réduisant ce risque potentiel.

Ainsi, à ce jour, en l'absence de résultats de cette étude prospective, attendus à partir de 2017, la fimbriectomie radicale ne saurait se substituer à l'annexectomie bilatérale, qui reste le geste prophylactique de référence. Si son efficacité est démontrée, elle constituera à terme une alternative intéressante vers une prophylaxie « à la demande » en deux temps. De surcroît, si l'étude des pièces ne révèle en fait aucune anomalie au niveau des jonctions mülléro-mésothéliales sur lesquelles on fonde des hypothèses sur l'origine anatomique de ces tumeurs, il ne sera peut-être plus nécessaire d'ôter le moindre fragment d'ovaire. Enfin, l'intérêt de l'ovariectomie secondaire systématique à la ménopause sera une autre étape à discuter dans le futur.

Au final, la salpingectomie bilatérale pourrait finalement devenir le geste prophylactique alternatif que l'on pourrait pratiquer plus facilement en routine aux femmes à risque héréditaire, désireuses de préserver leur féminité et/ou leur fertilité [46].

En attendant, sa pratique est d'ores et déjà largement encouragée pour les femmes non mutées, candidates à une chirurgie utérine pour pathologie bénigne pour lesquelles une conservation ovarienne ou une contraception chirurgicale est souhaitée [47,48]. Elle a de surcroît un effet favorable sur les suites opératoires, sans compromettre la fonctionnalité des ovaires restants [49]. Il serait d'ailleurs intéressant que toutes ces femmes préventivement salpingectomisées soient enregistrées dans un registre national, afin d'évaluer l'impact de ce geste, comme prophylaxie primaire des cancers ovariens dans la population générale.

Conclusion

Au final, la compréhension de la cancérologie ovarienne subit des changements profonds, qui vont sûrement impacter sur la prévention de ces maladies, de traitement si difficile, une fois déclarées. Si l'annexectomie bilatérale reste à ce jour le standard de la prophylaxie chirurgicale du cancer sévère pelvien, pour les femmes à risque familial, des évolu-

tions vers une prophylaxie plus individualisée sont en train d'émerger, qui sont déjà étendues, de façon « opportuniste », aux femmes sans risque héréditaire.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Trétarre B, Remontet L, Ménégoz F, et al. (2013) Ovaire. In: Binder-Foucard F, et al. (eds) Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. InVS, Francim, Inserm, hôpitaux de Lyon, INCa, pp. 66–9
- Domchek SM, Stopfer JE, Rebbeck TR (2006) Bilateral risk-reducing oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Compr Canc Netw* 4: 177–82
- Lu K, Daniels M (2013) Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Fam Cancer* 12: 1–7
- Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. (2013) Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 105: 812–22
- Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al. (2000) Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 283: 2260–5
- van der Velde NM, Mourits MJE, Arts HJG, et al. (2009) Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *Int J Cancer* 124: 919–23
- Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. (2010) Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 304: 967–75
- Narod S, Dube M, Klijn J (2002) Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 94: 1773–9
- McLaughlin J, Rish H, Lubinski J (2007) Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 8: 26–34
- Brohet R, Goldgar D, Easton DF, et al. (2007) Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 25: 3831–6
- Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, et al. (2001) Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 195: 451–6
- Powell CB, Kenley E, Chen L, et al. (2005) Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 23: 127–32
- Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. (2006) The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 30: 230–6
- Institut national du cancer (INCa) (2009) Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique - Cancer de l'ovaire. www.e-cancer.fr
- Escobar PF, Starks DC, Fader AN, et al. (2010) Single-port risk-reducing salpingo-oophorectomy with and without hysterectomy: surgical outcomes and learning curve analysis. *Gynecol Oncol* 119: 43–7
- Figurelli J, Bresson L, Narducci F, et al. (2014) Single-port access laparoscopic surgery in gynecologic oncology: outcomes and feasibility. *Intern J Gynecol Cancer* 24: 1126–32

17. Lynch HT, Drescher K, Knezetic J, Lanspa S (2014) Genetics, biomarkers, hereditary cancer syndrome diagnosis, heterogeneity and treatment: a review. *Curr Treat Options Oncol* 15: 429–42
18. Villella JA, Parmar M, Donohue K, et al. (2006) Role of prophylactic hysterectomy in patients at high risk for hereditary cancers. *Gynecol Oncol* 102: 475–9
19. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, et al. (2013) The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecol Oncol* 130: 127–31
20. Kenkhuis MJ, de Bock GH, Elferink PO, et al. (2010) Short-term surgical outcome and safety of risk reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers. *Maturitas* 66: 310–4
21. Gadducci A, Biglia N, Cosio S, et al. (2010) Gynaecologic challenging issues in the management of BRCA mutation carriers: oral contraceptives, prophylactic salpingo-oophorectomy and hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 26: 568–77
22. Benschushan A, Rojansky N, Chaviv M, et al. (2009) Climacteric symptoms in women undergoing risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy. *Climacteric* 12: 404–9
23. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. (2009) Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 113: 1027–37
24. Finch A, Narod SA (2011) Quality of life and health status after prophylactic salpingo-oophorectomy in women who carry a BRCA mutation: a review. *Maturitas* 70: 261–5
25. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, et al. (2013) Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 121: 709–16
26. Garcia C, Wendt J, Lyon L, et al. (2014) Risk management options elected by women after testing positive for a BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 132: 428–33
27. Finch APM, Lubinski J, Møller P, et al. (2014) Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 32: 1547–53
28. Powell CB (2006) Occult ovarian cancer at the time of risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 100: 1–2
29. Lee Y, Medeiros F, Kindelberger D, et al. (2006) Advances in the recognition of tubal intraepithelial carcinoma: applications to cancer screening and the pathogenesis of ovarian cancer. *Adv Anat Pathol* 13: 1–7
30. Prat J (2012) Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virch Arch* 460: 237–49
31. Shih-Ie M, Kurman RJ (2004) Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 164: 1511–8
32. Kurman RJ, Shih-Ie M (2010) The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 34: 433–43
33. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. (2012) Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 13: 385–94
34. Cibula D, Widschwendter M, Majek O, et al. (2011) Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 17: 55–67
35. Botwell D (2010) The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Canc* 10: 803–8
36. Network TCGA (2011) Integrated genomic analysis of ovarian carcinoma. *Nature* 474: 609–15
37. Folkins AK, Jarboe EA, Roh MH, Crum CP (2009) Precursors to pelvic serous carcinoma and their clinical implications. *Gynecol Oncol* 113: 391–6
38. Kuhn E, Kurman RJ, Shih IM (2012) Ovarian cancer is an imported disease: fact or fiction? *Curr Obstet Gynecol Rep* 1: 1–9
39. Kuhn E, Meeker A, Wang TL, et al. (2010) Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 34: 829–36
40. Auersperg N (2010) The origin of ovarian carcinoma: a unifying hypothesis. *Int J Gynecol Pathol* 30: 12–21
41. Seidman JD, Yemelyanova A, Zaino RJ, Kurman RJ (2011) The Fallopian tube-peritoneal junction: a potential site of carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 30: 4–11
42. Tang S, Onuma K, Deb P, et al. (2012) Frequency of serous tubal intraepithelial carcinoma in various gynecologic malignancies: a study of 300 consecutive cases. *Int J Gynecol Pathol* 31: 103–10
43. Greene MH, Mai PL, Schwartz PE (2011) Does bilateral salpingectomy with ovarian retention warrant consideration as a temporary bridge to risk-reducing bilateral oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers? *Am J Obstet Gynecol* 204: 19e1-6
44. Leblanc E, Narducci F, Farre I, et al. (2011) Radical fimbriectomy: a reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ line mutation of *BRCA1* or 2 genes? Rationale and preliminary development. *Gynecol Oncol* 121: 472–6
45. Kramar A, Bascoul-Mollevis C (2009) Early stopping rules in clinical trials based on sequential monitoring of serious adverse events. *Med Decis Making* 29: 343–50
46. Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G, et al. (2013) Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *Obstet Gynecol* 121: 14–24
47. Kamran MW, Vaughan D, Crosby D, et al. (2013) Opportunistic and interventional salpingectomy in women at risk: a strategy for preventing pelvic serous cancer (PSC). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 170: 251–4
48. Vorwerk J, Radosa MP, Nicolaus K, et al. (2014) Prophylactic bilateral salpingectomy (PBS) to reduce ovarian cancer risk incorporated in standard premenopausal hysterectomy: complications and re-operation rate. *J Cancer Res Clin Oncol* 140: 859–65
49. Dietl J, Wischhusen J, Hausler SF (2011) The post-reproductive Fallopian tube: better removed? *Hum Reprod* 26: 2918–24