

Prévention primaire du cancer de l'ovaire

Pr Henri Marret

Tours 2009



Pole de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction
Hôpital Bretonneau 37044 Tours Cedex

Facteurs de risque de cancer de l'ovaire

Sont considérés comme associés à un risque relatif augmenté :

- - **L'âge précoce aux premières règles** (avant 12 ans) ou une ménopause tardive.
- - **La nulliparité.** Une diminution du risque est observée avec l'augmentation du nombre d'enfants.
- - **Un âge tardif à la première grossesse** (mais ce facteur n'est pas retrouvé dans toutes les études).
- - **L'infertilité, surtout si elle a été traitée.** Le risque est plus marqué si le traitement n'a pas été suivi de la survenue d'une grossesse.
- - **Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause.**
- **Endométriose** : RR: 1.32 Modugno Am J Gyn Obst 2004

Facteurs de risque de cancer de l'ovaire

- - Alimentation riche en graisses et pauvre en légumes et en fibres? Le bêta carotène diminue le risque.
- - Obésité et grande taille.
- - Utilisation du talc sur le périnée ou pour conserver les diaphragmes.
- - Risques professionnels : triazine en particulier (herbicide).

Un risque majeur

- Mutation génétique : 1/500 population générale
- BRCA1 : 20 à 40 % de risque de cancer de l'ovaire
- BRCA2: 10 à 20%
- Syndrome de Lynch HNPCC: 10-12%
- Pénétrance variable 60% à 70 ans pour 4 ATCD
- Risque de cancer avant 35 ans faible
- Augmente avec l'âge

Facteurs protecteurs

- Les contraceptifs oraux oestroprogestatif
- La castration, la ligature des trompes et même l'hystérectomie avec conservation ovarienne.
- Grossesse et allaitement maternel
- Environnementaux?



Rôle de la contraception oestroprogestative

- Diminution globale de 50 % du risque de cancer de l'ovaire
- Risque cumulatif , diminution de 5-10% du risque par année d'utilisation avec max 80%
- Effets dose dépendant les pilules les moins dosées sont moins efficaces
- Pas de données prospectives randomisées et pas d'âge pour débiter : attention surrisque thrombo-embolique (3/10 000/an) et de cancer du sein à 10 ans (1/100 000 par an). Multiparité protège.
- Incidence du cancer de l'ovaire 17/100 000

Contraception

Nurses' Health Study

Am J Epidemiol 2007;166:894-901

TABLE 2. Multivariate relative risk* of invasive epithelial ovarian cancer for Nurses' Health Study participants between 1976 and 2004 (United States), according to duration of oral contraceptive use and years since last oral contraceptive use

	No. of cases	No. of person-years	Age-adjusted RR†	Multivariate adjusted		p value‡
				RR	95% CI‡	
Duration of use						
Nonuser	400	1,403,441	1.00 (ref)	1.00 (ref)		
≤3 years	126	554,191	1.14	1.12	0.90, 1.38	
>3-5 years	31	168,054	0.99	0.97	0.66, 1.41	
>5-10 years	40	254,328	0.76	0.75	0.54, 1.05	
>10 years	15	99,479	0.63	0.62	0.37, 1.04	0.02
Years since last use§						
Nonuser	400	1,403,441	1.00 (ref)	1.00 (ref)		
Current user or past user for ≤5 years	15	122,686	1.05	1.05	0.60, 1.83	
>5-10 years	13	173,865	0.53	0.53	0.30, 0.94	
>10-15 years	30	195,980	0.90	0.90	0.61, 1.33	
>15-20 years	34	172,610	0.89	0.88	0.61, 1.27	
>20-25 years	40	134,237	1.17	1.15	0.81, 1.63	
>25-30 years	36	105,694	1.27	1.24	0.86, 1.80	
>30 years	22	67,221	1.17	1.13	0.71, 1.80	0.57
Years since last use, according to duration						
Nonuser	400	1,403,441	1.00 (ref)	1.00 (ref)		
≤5 years of use, ≤20 years since last use	64	409,738	1.06	1.05	0.78, 1.40	0.77
≤5 years of use, >20 years since last use	93	312,507	1.14	1.11	0.86, 1.43	0.41
>5 years of use, ≤20 years since last use	28	251,676	0.59	0.58	0.39, 0.87	0.008
>5 years of use, >20 years since last use	27	102,131	0.94	0.92	0.61, 1.39	0.69

Durée et Délai

Table VI. Distribution of ovarian cancer cases and controls according to selected measures. Odds ratios (OR) mean value and 95% confidence interval (CI) according to duration and time since last OC use (Bosetti *et al.*, 2002)

	Cases	Controls	OR (95% CI)
OC use			
Never	2.476	5.444	1
Ever	255	830	0.66(0.56–0.79)
Duration of OC use (months)			
Never	2.347	5.251	1
<60	202	539	0.83 (0.69–1.01)
≥60	46	242	0.42 (0.30–0.59)
Time since last OC use (years)			
Never	1.876	4.492	1
<10	95	288	0.74 (0.57–0.98)
10–14	44	138	0.75 (0.52–1.08)
15–19	38	113	0.77 (0.51–1.16)
≥20	27	52	0.86 (0.50–1.47)

TABLE 3. Multivariate relative risk* of invasive ovarian cancer among premenopausal Nurses' Health Study participants† between 1976 and 2004 (United States), according to history of contraceptive method, other than oral contraceptive pills, and history of infertility

	No. of cases	No. of person-years	Age-adjusted RR‡	Multivariate adjusted	
				RR	95% CI‡
Contraceptive type§					
No tubal ligation	566	2,041,819	1.00 (ref)	1.00 (ref)	
Tubal ligation	59	457,308	0.83	0.66	0.50, 0.87
No rhythm method	608	2,395,815	1.00 (ref)	1.00 (ref)	
Rhythm method	17	103,313	0.86	0.77	0.47, 1.26
No diaphragm	601	2,410,111	1.00 (ref)	1.00 (ref)	
Diaphragm	24	88,016	1.50	1.27	0.83, 1.92
No condoms	588	2,340,962	1.00 (ref)	1.00 (ref)	
Condoms	37	158,165	1.27	1.10	0.78, 1.55
No IUD‡	607	2,434,281	1.00 (ref)	1.00 (ref)	
IUD	18	64,847	1.95	1.76	1.08, 2.85
No foam	609	2,408,854	1.00 (ref)	1.00 (ref)	
Foam	16	90,273	0.92	0.82	0.50, 1.36
No vasectomy	579	2,237,864	1.00 (ref)	1.00 (ref)	
Husband's vasectomy	46	261,264	0.97	0.87	0.63, 1.19
Infertility¶					
No	487	1,870,756	1.00 (ref)	1.00 (ref)	
Yes (female)	75	196,506	1.50	1.36	1.07, 1.75
Yes (male)	11	29,815	1.39	1.23	0.68, 2.25

Hystérectomie protectrice

Hystérectomie pour lésion bénigne seule sans ovariectomie permet de réduire le risque de cancer de l'ovaire par :

- Diminution de la vascularisation
- Diminution des ovulations
- Arrêt d'exposition aux carcinogènes extérieurs
- Visualisation des ovaires et ablation si doute

Hystérectomie protectrice

- Eviter 10% des cancers de l'ovaire

Grundsell 1981, Schwartz 1992

- 2.7% de cancer de l'ovaire dans le groupe sans hystérectomie versus 2.1% si Hystérectomie

étude danoise Loft 1997

- RR: protecteur entre 0.6 et 0.7
- Malgré cela on retrouve 3-15% d'atcd d'hystérectomie avant cancer de l'ovaire
- mais ce cancer survient 10-15 ans plus tard



Perturbation hormonale après hystérectomie

Taux de stéroïdes sexuel diminués après hystérectomie conservatrice

Jusqu'à 30% des femmes ont des symptômes de ménopause pendant les 24 mois suivant la chirurgie

Certains ont montré une ménopause plus précoce après hystérectomie mais cela reste controversé

Il y a des effets sexuels secondaires après hystérectomie non conservatrice chez les femmes ménopausées

Risque ovarien après Hystérectomie

- 2 à 5 % de pathologie ovarienne bénigne ou de dystrophie ovarienne résiduelles
- 3% de cancer de l'ovaire après hystérectomie conservatrice (étude d'Amiens)
- Mais il faut réaliser 5000 hystérectomies pour éviter 2 cancers de l'ovaire

Ovariectomies

- 50% d'annexectomie pour lésion bénigne lors d'hystérectomie en France 55% aux USA sur 600 00 hystérectomies. Ce taux a doublé en 30 ans
- En France 75 % de conservation avant 50 ans, 62% aux USA avant 44 ans et 22% entre 45 et 65 ans
- 57% si voie basse 90 % si voie haute

Plus long , plus difficile en voie basse ,

Si l'on essaye 95 % de réussite , 23 minutes en plus

1/700 lâchage du lombo-ovarien

Mortalité après ovariectomie

- « Women with oophorectomy before age 55 have 8.58% excess mortality by age 80, and those with oophorectomy before age 59 have 3.92% excess mortality. » WH Parker 2005

Table 1. Model Data Input and Data Source

Condition	5-Year Probability of Death by Age Groups (%)								Source/ Reference
	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-80	
Ovarian cancer	0.015	0.032	0.055	0.082	0.120	0.156	0.193	0.236	SEER ¹³
Coronary heart disease*	0.100	0.100	0.210	0.410	0.790	1.340	2.340	4.000	CDC/NCHS ¹⁴
Hip fracture*	0.012	0.012	0.019	0.028	0.267	0.508	1.224	2.108	Huang ¹⁵ Karagas, ¹⁶ Keene ¹⁷
Stroke*	0.050	0.050	0.090	0.140	0.230	0.400	0.760	1.510	CDC/NCHS ¹⁸
Breast cancer	0.075	0.128	0.190	0.250	0.309	0.367	0.428	0.528	SEER ¹³
Other causes*	1.020	0.950	1.340	2.030	2.940	4.390	5.980	8.580	Arias ¹⁹

* Formula used to convert the annual rates to 5-year probabilities: $P = 1 - e^{-R \times 5}$ (P = 5-year probability; R = annual rate).

Ovariectomie

- Si pas de surrisque de cancer de l'ovaire
- Pour 10 000 femmes avec hystérectomie entre 50-55 ans avec annexectomie sans THM
- 838 mourront en plus de maladie cardiovasculaire comparé à une cohorte sans ovariectomie
- 158 mourront d'une fracture du col du fémur pour 47 qui ne mourront pas d'un cancer de l'ovaire.

Confirmer par la Nurse Health Study

122 700 femmes suivi prospectivement depuis 1976

En 2002 50400 hystérectomies 55% d'ovariectomie

Moins de cancer du sein surtout si moins de 50 ans RR: 0.75 (0.68-0.84)

Moins de cancer de l'ovaire RR: 0.04

Mais plus de cancer du poumon : RR: 1.26(1.02-1.56)

Plus de cancer du colon mais NS RR1.23(0.98-1.54)

Plus de maladie coronarienne RR 1.17(1.02-1.35)

Plus de fracture du fémur RR: 0.89 (0.71-1.12) NS

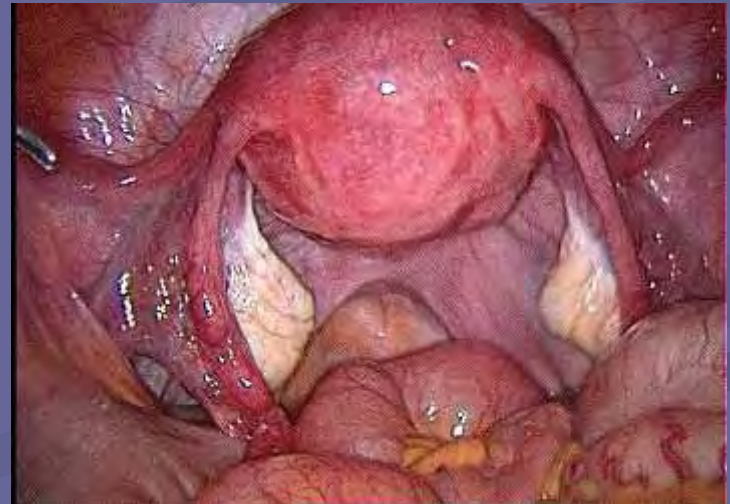
Plus d'embolie pulmonaire et d'AVC RR: 1.14 NS

Nurse Health Study

- Plus de décès toute cause confondue
RR:1.12 (1.03-1.21)
- Surtout par cancer et par maladie coronarienne
- L'ovariectomie prophylactique n'améliore pas la survie quelque soit l'âge de la chirurgie
- Sur 13000 femmes avec conservation 34 (0.26%) sont décédées d'un cancer de l'ovaire
- 1 femme sur 24 décède prématurément si ovariectomie

Ovariectomie délétère

- W Rocca a montré que l'ovariectomie prophylactique avant 45 ans sans THS multipliait par deux le risque de décès , le traitement hormonal le compensant
- Au total avant 45 ans ne pas enlevé les ovaires , sans THS ,
entre 45 et 65 ans
plutôt ne pas les enlever
si pas de facteur de risque
majeur sein ou ovaire .



Activité physique et alimentation

- Plusieurs études américaines , une néerlandaise, peu de modification du taux de cancer de l'ovaire en fonction de l'activité physique, une tendance pour l'hypersédentarité et les bas niveaux d'activité physique

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16:2321-30.

- Plusieurs études alimentaires: pas de réduction du taux de cancer par les fruits et légumes ni l'alcool ni la viande , un doute sur les produits laitiers .

SC Larsson Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:2160-7.

Alimentation

- 61 000 femmes de 40 -76 ans suédoises sur 20 ans
- Thé vert ou noir : Antioxydant polyphénols
- Plusieurs études , pas toutes dans le même sens

Table 2. Hazard Ratios (HRs) and 95% Confidence Intervals (CIs) of Invasive Epithelial Ovarian Cancer According to Tea Consumption

Tea Consumption, Cups/d	Cases, No.	Person-Years of Follow-up	Age-Adjusted HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)*
Never/seldom†	111	289 686	1.00	1.00
<1‡	102	319 064	0.84 (0.63-1.11)	0.82 (0.62-1.08)
1	72	235 091	0.79 (0.57-1.06)	0.76 (0.56-1.04)
≥2	16	76 566	0.58 (0.34-0.99)	0.54 (0.31-0.91)
P value for trend			.04	.03

*Adjusted for age in months (continuous); body mass index (quartiles); education (<high school, high school, university); parity (nulliparous, 1-2 children, ≥3 children); oral contraceptive use (ever, never); intake of total energy (continuous); and consumption of fruit (quartiles), vegetables (quartiles), milk (quartiles), liquor (2 categories), beer (3 categories), wine (3 categories), and coffee (4 categories).

†Seldom indicates less than or equal to 1 cup/mo.

‡Less than 1 indicates 1 to 3 cups/mo and up to 5 to 6 cups/wk.

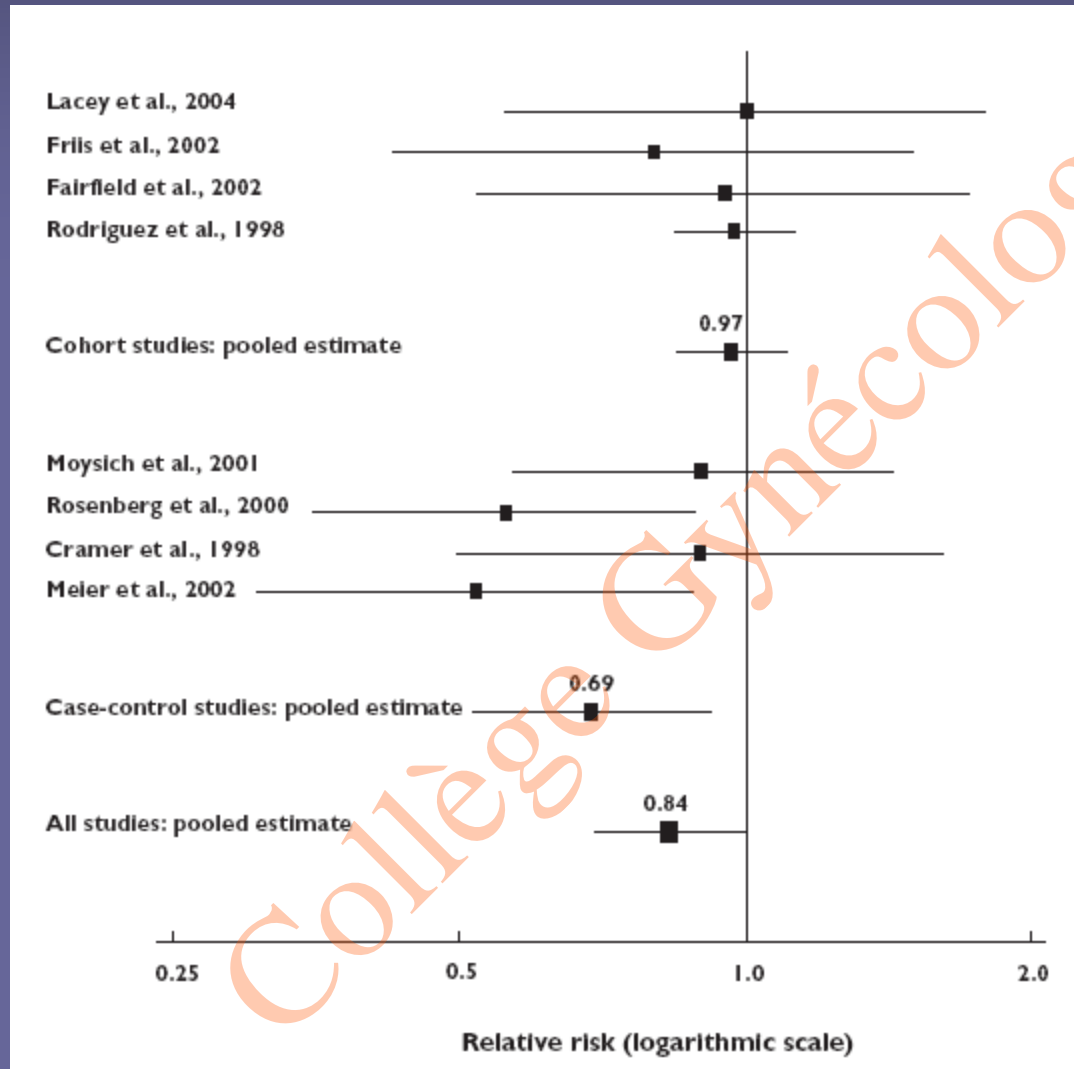
Autres traitements

- Dérivés de vit A pas démontré
- Vit D et exposition UVB : plutôt protecteur mais pas d'essai en préventif
- Analogues de la LHRH non trop lourds
- Pas d'effets protecteurs de l'aspirine ou des AINS
- Paracétamol: Bonovas S 2006:

Utilisation régulière entraîne une réduction de 30% du risque , pas d'étude prospective

Met les ovaires au repos

Paracétamol



Mutation génétique

- BRCA1 : 20 à 40 % de risque , BRCA2 10 à 20%
- Prévention par la CO : Dose et durée dépendant
- Narod et al 1998 RR: 0,5 (IC 95 % : 0,3–0,9) si utilisation de CO pour les sœurs des BRCA1.
- Mc Laughlin 2007 Lancet oncol RR: 0.56
- Prévention apparaît à 3 ans et se majore avec la durée de la prise .
- Amélioration pour BRCA1 : OR : 0,37 ; [IC 95 % : 0,21–0,63] si ligature tubaire Narod et al Lancet 2001

Ovariectomie prophylactique si mutation génétique

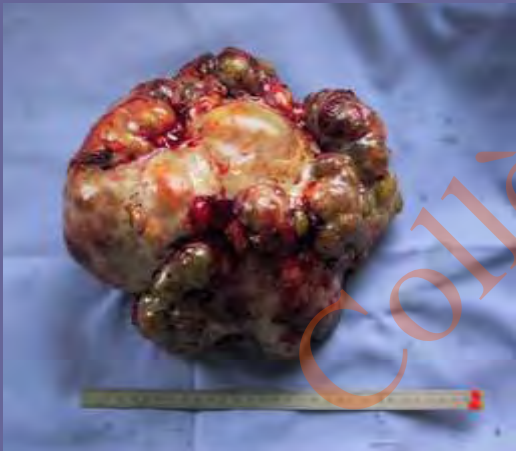


- 871 porteuses de mutations le suivi moyen a été de 40 mois.
- 352 femmes porteuses de la mutation **BRCA1** ont choisi de subir une salpingo-ovariectomie avec 3 cancers du péritoine.
- 198 femmes ont refusé la chirurgie prophylactique

10 cancers ovariens et 1 cancer des trompes.

une réduction du risque de 87%.

- Chez les femmes **BRCA2**, 194 ont accepté la chirurgie et on n'a identifié aucun cancer gynécologique ; 127 ont refusé l'intervention et deux cancers de l'ovaire ont été diagnostiqués.



Annexectomies prophylactiques

- Etude Finch et al Jama 2007
- 1800 femmes BRCA non randomisées
- Réduction à 3.5 ans du risque de cancer de l'ovaire trompe péritoine de 80%
- Grann et al 2002 ont montré un gain en survie chez les patientes, même si 4% de cancer du péritoine restant , mais parfois salpingectomie insuffisante (reste 12mm sur l'hystérectomie)
- Il y a aussi dans ce groupe à risque la modification d'incidence pour le cancer du sein des femmes RH+ et non ménopausées.

Annexectomies prophylactiques

Consensus J Clin Oncol 2006: annexectomie bilatérale prophylactique avec lombo-ovarien sectionné à deux cm au dessus de l'ovaire et résection complète de la trompe.

aux femmes porteuses d'une mutation BRCA1 à partir de l'âge de 35-40 ans. Par extension, une telle prophylaxie est également à proposer aux femmes porteuses d'une mutation BRCA2

Si Espérance de vie d'au moins 15 ans

A décider en RCP

Pour le syndrome de Lynch

Pour le syndrome de Lynch pas de recommandation ,

Le cancer de l'ovaire apparaît en moyenne dans les 5 ans après celui du colon

Si hystérectomie alors annexectomie

Si annexectomie alors hystérectomie car cancer de l'endomètre associé dans 20% des cas .

Conclusion

Beaucoup d'études , de cohorte ou cas témoins , peu d'essai prospectifs ou d'études randomisées.

Si pas de FDR de cancer de ovaire ou du sein : conserver les ovaires avant la ménopause et probablement après la ménopause jusqu'à 5 ans après et plus après 65 ans

Si chirurgie : annexectomie complète à partir de 35-40 ans si FDR surtout BRCA1

Ok pour THS si avant 50 ans

Contraception, paracétamol et thé vert si FDR et pas de surrisque spécifique