

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique

CANCER DE L'OVAIRE

COLLECTION

Recommandations & référentiels

INDICATIONS ET ALTERNATIVES

TECHNIQUES CHIRURGICALES

RETENTISSEMENT POUR LES
PATIENTES

DESTINÉ À L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Cette publication fait partie de la collection :

Recommandations & référentiels

éditée par l'Institut National du Cancer, agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable gratuitement sur le site :

www.e-cancer.fr

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'INCa est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été édité en août 2009. Il peut être demandé à l'adresse suivante :

Institut National du Cancer (INCa)

Publication - Diffusion

52, avenue André Morizet - 92513 Boulogne-Billancourt Cedex

diffusion@institutcancer.fr

Tél. : 01 41 10 50 00 - Fax : 01 41 10 50 20

© 2009. Institut National du Cancer (INCa)

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	4
MÉTHODE	5
POINTS-CLÉS.....	6
INTRODUCTION	7
SYNDROME SEIN-OVAIRE	8
RECOMMANDATIONS.....	8
ARGUMENTAIRE.....	9
1. Les risques.....	9
2. La réduction du risque par la chirurgie prophylactique annexielle	10
3. Les alternatives à la chirurgie prophylactique annexielle complète	13
4. Conséquences psychosociales de la chirurgie prophylactique	16
5. Conclusion	17
SYNDROME HNPCC/LYNCH	18
RECOMMANDATIONS.....	18
ARGUMENTAIRE.....	19
1. Les risques.....	19
2. La réduction du risque par la chirurgie prophylactique	19
3. Les alternatives à la chirurgie prophylactique	20
4. Conséquences psychosociales de la chirurgie prophylactique	21
5. Conclusion	21
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	22
ANNEXE 1. GROUPE DE TRAVAIL.....	26
ANNEXE 2. NOMBRE DE TESTS D'ONCOGÉNÉTIQUE PRESCRIT ENTRE 2003 ET 2008.	28

AVANT-PROPOS

L'identification de gènes de prédisposition au cancer a permis l'introduction de nouvelles analyses génétiques destinées aux personnes dont les antécédents médicaux personnels et/ou familiaux sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer. Le Plan Cancer élaboré en 2003 a largement soutenu le développement du diagnostic des prédispositions génétiques en France. Quatre appels à projets ont été lancés entre 2003 et 2007 pour renforcer et structurer l'oncogénétique *via* un soutien global annuel de 13,1 millions d'euros.

En 2007, 102 sites de consultations étaient répartis dans 66 villes sur l'ensemble du territoire. Vingt-six mille consultations d'oncogénétique y ont été effectuées, dont 70 à 80 % sont liées aux cancers du sein et/ou de l'ovaire et aux cancers digestifs. Ces consultations ont débouché sur la prescription de tests génétiques pour 12 000 personnes en 2007, cas index et apparentés. Les personnes présentant une mutation génétique ou une histoire familiale évocatrice de prédisposition génétique se voient proposer une stratégie de prise en charge spécifique, basée sur la surveillance et/ou la chirurgie prophylactique, et adaptée aux différents risques tumoraux associés à l'altération génétique identifiée. Des recommandations ont été établies à ce sujet par des groupes d'experts réunis à la demande du Ministère de la santé en 2004¹.

La chirurgie prophylactique constitue un temps particulièrement fort du parcours médical de ces patients et de leur entourage. Une série de 6 recommandations est donc publiée en 2009. Quatre de ces guides ont une approche par organe (cancer du sein, cancer de l'ovaire, cancer médullaire de la thyroïde, cancer gastrique), les deux autres une approche par syndrome (polypose adénomateuse familiale et syndrome HNPCC/Lynch).

Ces recommandations complètent et actualisent les recommandations de 2004 afin de mieux cibler les indications de la chirurgie prophylactique, les éventuelles alternatives, les aspects techniques, les retentissements psychologiques voire sociaux – familiaux des interventions chirurgicales prophylactiques. La publication de 6 guides de recommandations distincts permet de mieux prendre en compte les différences de prise en charge liées notamment aux niveaux de risques et à l'âge d'apparition des cancers, au pronostic de l'éventuel cancer qui surviendrait en l'absence de chirurgie prophylactique, aux conséquences physiques et psychologiques d'une chirurgie survenant sur un organe *a priori* sain.

Quoiqu'il en soit, la prise en charge des patients pour lesquels se pose la question d'une intervention chirurgicale prophylactique implique fortement l'équipe médicale qui doit accompagner le patient dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale. La complexité et le poids de cette prise en charge a d'ailleurs conduit l'INCa à compléter ou à établir une documentation destinée aux patients.

¹ F. Eisinger *et al.* Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. Bulletin du Cancer 2004. 91(3) : 219-37.

S. Olschwang *et al.* Identification et prise en charge du syndrome HNPCC, prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. Bulletin du Cancer 2004. 91(4) : 303-15.

MÉTHODE

L'Institut National du Cancer (INCa) a missionné le Professeur Jean-Pierre Lefranc en avril 2007 pour piloter un groupe de travail sur la chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Quarante experts ont été réunis à partir de la fin 2007 pour élaborer des recommandations sur ce sujet à destination des médecins spécialistes avec un accompagnement méthodologique du département des recommandations de l'INCa.

Les travaux sur les différents chapitres (polypose adénomateuse familiale, syndrome HNPCC/Lynch, cancer gastrique diffus héréditaire, cancer du sein et de l'ovaire BRCA, néoplasies endocriniennes multiples de type 2) ont été conduits en sous-groupes selon les spécialités médicales des membres du groupe de travail. Compte tenu de la spécificité et de la relative rareté de l'expertise en France sur le thème abordé, le travail fourni par chacun des sous-groupes a ensuite été soumis à la relecture de l'ensemble du groupe de travail ainsi qu'à des relecteurs étrangers francophones chaque fois que possible.

La méthode d'élaboration utilisée pour ces recommandations est une adaptation de la méthode RPC publiée par la Haute autorité de santé². Elle repose sur l'analyse critique des données scientifiques disponibles et sur le jugement argumenté des experts au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des modes d'exercice et des disciplines concernées par la prise en charge des cancers avec prédisposition génétique.

Les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C (cf. tableau). Cette gradation repose sur le niveau de preuve scientifique de la littérature. Le niveau de preuve d'une étude caractérise la capacité de l'étude à répondre à une question posée. Il repose notamment sur l'adéquation du protocole de l'étude à la question posée, l'existence ou non de biais dans sa réalisation, la puissance de l'étude. Des accords professionnels sont également proposés. Un accord professionnel exprime une opinion quasi unanime des professionnels. Cet accord professionnel correspond à un fait d'observation.

La nécessité d'une actualisation de ces recommandations devra être évaluée dans les trois années suivant la publication.

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoin	C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

² Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Janvier 2000.

POINTS-CLÉS

Patiente avec mutation BRCA1/2 identifiée

1. Aucune stratégie de surveillance efficace ne peut être recommandée en l'absence de chirurgie prophylactique (accord professionnel).
2. L'annexectomie bilatérale est recommandée chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 (Grade B). L'âge de l'intervention se discute généralement après 40 ans avec la patiente, en concertation avec le chirurgien et l'oncogénéticien impliqués dans sa prise en charge (accord professionnel). Il est modulé en fonction de la demande de la patiente et du gène en cause (accord professionnel). En attendant que l'annexectomie soit réalisée, une contraception orale (hors contre-indication) doit être discutée (accord professionnel).
3. Après chirurgie prophylactique ovarienne, il n'y a pas lieu de proposer une surveillance gynécologique particulière (accord professionnel).

Patiente sans mutation BRCA1/2 identifiée

4. Pour les femmes appartenant à des familles sein-ovaire, l'attitude est la même que pour les femmes porteuses d'une mutation, à discuter au cas par cas.
Pour les familles sein seul, l'annexectomie n'est pas recommandée (accord professionnel)

Patiente atteinte d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré

5. L'indication d'une hystérectomie/annexectomie prophylactique est une option qui doit être systématiquement évoquée et discutée avec les patientes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré après accomplissement du projet parental (accord professionnel).

INTRODUCTION

L'incidence des cancers en France a été estimée à 333 000 nouveaux cas par an, dont 144 000 cas chez des femmes³. Le cancer de l'ovaire est la septième cause de cancer chez la femme en incidence derrière le cancer du sein, du côlon, du poumon, de la thyroïde, de l'endomètre et les lymphomes non hodgkiniens avec 4 430 nouveaux cas estimés en 2008.

Environ 10 % des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique. Ils sont alors le plus souvent liés à une mutation des gènes BRCA1/2 et surviennent avant 60 ans. La plupart des tumeurs de l'ovaire liées à BRCA1/2 sont épithéliales, de type séreux de haut grade [1-4], les cancers mucineux et les tumeurs *frontières* sont sous-représentés dans ce contexte génétique. La proportion de tumeurs à cellules claires et endométrioïdes est identique ou légèrement plus faible que dans les groupes sans contexte familial. Les tumeurs de l'ovaire liées à BRCA1/2 seraient de meilleur pronostic que les cancers sporadiques, en relation avec leur biologie et/ou avec leur sensibilité particulière à la chimiothérapie par les sels de platine [5].

Les femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch sont à risque accru de cancer de l'endomètre et de cancer de l'ovaire.

³ Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2008. Disponibles sur le site de l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) : <http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2008/default.htm>

SYNDROME SEIN-OVAIRE

RECOMMANDATIONS

Femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2

L'annexectomie bilatérale est recommandée (Grade B). Il n'existe à ce jour aucune autre prévention. L'âge de l'intervention se discute généralement après 40 ans avec la patiente, en concertation avec le chirurgien et l'oncogénéticien impliqués dans la prise en charge de la patiente (accord professionnel). Il est modulé en fonction de la demande de la patiente et du gène en cause (accord professionnel). Une consultation avec un psychologue doit systématiquement être proposée à la patiente (accord professionnel). On veillera à ce qu'une période de réflexion pour la patiente soit respectée.

En attendant que l'annexectomie soit réalisée, une contraception orale (hors contre-indication) doit être discutée (accord professionnel).

La voie laparoscopique est recommandée (Grade A).

En cas d'antécédent d'ovariectomie bilatérale, la salpingectomie complémentaire ne doit être discutée qu'au cas par cas (accord professionnel).

L'exploration du péritoine doit être systématique et complète (accord professionnel). En revanche, la cytologie péritonéale et les prélèvements péritonéaux systématiques ne sont plus recommandés en l'absence d'anomalie macroscopique (Grade C).

L'hystérectomie n'est pas systématiquement recommandée mais elle est présentée et discutée au cas par cas (accord professionnel).

Aucune stratégie de surveillance efficace ne peut être recommandée en l'absence de chirurgie prophylactique (accord professionnel, cf. recommandations 2004 [6]). Une surveillance clinique, échographique et biologique (CA125) est quand même régulièrement proposée (et correspond aux études en cours) pour les femmes qui ne sont pas prêtes à la chirurgie annexielle.

Après chirurgie prophylactique ovarienne, il n'y a pas lieu de proposer une surveillance gynécologique particulière (accord professionnel).

Famille sans mutation BRCA1/2 identifiée

Pour les femmes appartenant à des familles sein-ovaire, l'attitude est la même que pour les femmes porteuses d'une mutation, à discuter au cas par cas.

Pour les familles sein seul, l'annexectomie n'est pas recommandée (accord professionnel).

ARGUMENTAIRE

SYNDROME SEIN-OVAIRE

1. LES RISQUES

1.1. Les familles avec mutation de BRCA identifiée

Le risque de cancer de l'ovaire est associé au risque de cancer du sein pour les mutations BRCA1 et BRCA2. Le risque de cancer de l'ovaire dépend de l'âge et du gène en cause [7,8].

TABLEAU 1 : Risque annuel de cancer de l'ovaire pour BRCA1 et BRCA2 [7]

ÂGE	BRCA1	BRCA2
20-24 ans	0,001 %	0,001 %
25-29 ans	0,002 %	0,002 %
30-34 ans	0,18 %	0,004 %
35-39 ans	0,28 %	0,01 %
40-44 ans	0,87 %	0,08 %
45-49 ans	1,49 %	0,14 %
50-54 ans	0,96 %	0,60 %
55-59 ans	1,19 %	0,75 %
60-64 ans	2,26 %	0,38 %
65-69 ans	2,49 %	0,42 %

1.2. Les familles sans mutation de BRCA identifiée

Il est prudent de considérer les femmes appartenant à des familles comportant des cancers de l'ovaire comme étant à risque de cancer de l'ovaire même si la mutation n'est pas identifiée [9,10]. Le problème dans ces situations est souvent de s'assurer du diagnostic de tumeur primitive épithéliale de l'ovaire, ce qui peut être très difficile voire impossible lorsque le décès est ancien.

En revanche, dans les familles comportant uniquement des cancers du sein il n'y a pas d'augmentation significative du risque de cancer de l'ovaire. Parmi 199 femmes issues de 165 familles à risque de cancer du sein non BRCA, un cas est survenu contre 0,66 attendu d'après les registres américains du SEER (*surveillance epidemiology and end results*) [11].

L'analyse est la même pour Metcalfe *et al* [12]. Les femmes appartenant à des familles à risque de cancer du sein non BRCA1/2 sont à risque de cancer du sein (standard incidence ratio 3,9 IC95 % [3,1-5,0]), mais n'ont pas de risque augmenté d'autre cancer (ovaire, côlon ou autre) [12].

2. LA RÉDUCTION DU RISQUE PAR LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE ANNEXIELLE

Ovaire et trompe sont tous deux des organes cibles du cancer en cas de mutation des gènes BRCA1/2. La fréquence, la gravité de la maladie et les limites de la surveillance [13] justifient la proposition d'une chirurgie prophylactique en ce qui concerne le risque ovarien chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 ou appartenant à des familles d'hérédité sein/ovaire documentée par la généalogie.

L'annexectomie prophylactique réduit très efficacement l'incidence de ses pathologies mais n'évite cependant pas la survenue d'un carcinome péritonéal primitif [14]. L'annexectomie réduit aussi le risque de cancer du sein [15-17] et finalement augmente la survie globale [18].

2.1. Aspects techniques

L'annexectomie

Bien que plus rares, les cancers tubaires font partie des cancers gynécologiques associés à la mutation des gènes BRCA. L'annexectomie bilatérale constitue donc le geste de base à réaliser.

La laparoscopie transombilicale est devenue l'approche standard pour ce geste d'autant qu'il concerne des annexes normales dans la majorité des cas. La laparotomie, dont la patiente aura été informée de l'éventualité, ne sera réalisée qu'en cas d'échec, de complication per-opératoire grave ou de contre-indication à une laparoscopie. Dans tous les cas, l'extraction des spécimens, protégés par un sac endoscopique, évitera au maximum une diffusion pariétale d'éventuelles cellules cancéreuses.

Il n'y a pas à ce jour de publication sur la morbidité spécifique de la chirurgie prophylactique annexielle par laparoscopie. On sait qu'un tiers des accidents de laparoscopie surviennent à la mise en place aveugle de l'aiguille d'insufflation et/ou du premier trocart (plaie digestive, et surtout vasculaire). La mise en place à vue, par minilaparotomie, de ce premier trocart n'annule pas le risque de complications (plaies digestives, hématome, infection ombilicale) mais elles sont découvertes plus rapidement qu'après introduction aveugle. Les gynécologues-obstétriciens canadiens ont récemment édité, à la lumière d'une revue exhaustive de la littérature anglo-saxonne, des recommandations pour l'installation à risque minimal d'une laparoscopie [19].

Une étude a comparé dans une série appariée les résultats d'annexectomies pour lésion bénigne (douleurs ou kyste) réalisées par laparoscopie ou laparotomie [20] (niveau de preuve 4). Il en ressort que la laparoscopie est la méthode la plus rapide à réaliser et la moins coûteuse. Elle réduit également les séquelles cicatricielles et les durées de séjour hospitalier et d'absentéisme professionnel. En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les deux techniques pour ce qui concerne les complications majeures ou la formation d'adhérences (quoique moindres dans le groupe laparoscopie, pour laquelle l'hémostase des pédicules avait été obtenue par coagulation bipolaire).

L'évaluation histologique des spécimens : compte tenu de la fréquence des néoplasies occultes, il est recommandé d'étudier les trompes et ovaires en coupes fines de 2-3 millimètres sur tout leur trajet [21].

Les gestes associés

La pratique systématique des gestes associés doit être abandonnée au profit d'une discussion au cas par cas car ils exposent au double risque de surmorbidity et éventuellement de surtraitements. Les équipes du MD Anderson font, dans certains cas particuliers, des chirurgies prophylactiques coordonnées pelvienne et mammaire [22].

La cytologie péritonéale

Sans morbidité, ce geste est souvent réalisé en cas d'annexectomie prophylactique. Elle a permis de détecter dans 3 cas sur 35 patientes opérées pour annexectomie prophylactique, des cellules malignes en rapport avec un cancer de l'ovaire occulte dans 2 cas [23]. Dans une série récente de 102 cytologies pour chirurgie prophylactique annexielle 11 % présentaient une atypie mésothéliale. Aucun carcinome péritonéal n'a été détecté avec 20 mois de recul médian, remettant en cause l'intérêt de ce geste [24].

L'examen péritonéal et les prélèvements péritonéaux étagés

Ils ont pour but de rechercher une atteinte péritonéale car les carcinomes péritonéaux primitifs entrent également bien qu'à moindre degré dans le cadre des néoplasies dues à une mutation des gènes BRCA et plus spécialement BRCA1 [25]. Cela oblige aussi le chirurgien à vérifier soigneusement la cavité péritonéale. En effet, si toute zone suspecte doit être biopsiée, l'intérêt des prélèvements systématiques est en revanche tout à fait discutable puisqu'à ce jour aucun néoplasme péritonéal primitif n'a été rapporté par cette méthode.

L'hystérectomie

Si la réalisation technique d'une hystérectomie par voie laparoscopique et vaginale combinée est maintenant bien codifiée, son indication est plus ou moins facile à poser selon le type de mutation génétique et la situation clinique. L'hystérectomie concomitante à l'annexectomie est discutée. L'argument le plus puissant en faveur de l'hystérectomie est qu'elle permet de pratiquer l'ablation complète de la trompe y compris dans sa portion intra-utérine, de taille non négligeable [26]. Toutefois, il n'a pas été rapporté à ce jour de cancer tubaire développé spécifiquement à ce niveau. En effet, la quasi-totalité des cancers de la trompe surviennent dans leur portion médiane ou ampullaire [27,28] (niveau de preuve 4). Un autre argument est de pouvoir simplifier un traitement hormonal substitutif (THS) en n'apportant que des estrogènes seuls, ou de mettre les patientes sous tamoxifène à l'abri d'une néoplasie endométriale utérine. On sait en effet que la plupart des cancers de l'endomètre survenus chez des patientes mutées BRCA sont dus à la prise prolongée de tamoxifène [29] (niveau de preuve 2). Enfin, bien que ce risque soit controversé [30], ce geste permettrait d'éviter un carcinome papillaire séreux utérin déjà rapporté dans le cadre d'une mutation BRCA [31,32].

À noter également que, de façon tout à fait exceptionnelle, un cas d'adénocarcinome de l'endocol chez une patiente mutée BRCA2 a été rapporté [33]. On peut citer dans les avantages la disparition du risque de cancer sporadique du col et de l'endomètre et l'inutilité d'une surveillance pelvienne ultérieure.

Les arguments contre la pratique d'une hystérectomie sont aussi à prendre en compte. Elle entraîne un surcroît de morbidité par rapport à l'annexectomie bilatérale seule. On ne dispose pas à ce jour de résultats de morbidité spécifique des hystérectomies prophylactiques. La mortalité périopératoire d'une hystérectomie pour lésion bénigne, quelle que soit la voie d'abord est estimée entre 5-15/10 000 hystérectomies [34] (niveau de preuve 4). L'approche laparoscopique est la moins agressive. Une étude de 2001 sur la morbidité de 10 110 hystérectomies réalisées par laparotomie, voie vaginale et laparoscopie, retrouve un taux de complication, respectivement de 17,2 %, 23,3 % et 19 %. Les infections sont les

complications les plus fréquentes (10,5 %, 13 %, 9 %) [35] (niveau de preuve 2). Les accidents hémorragiques sont les plus graves (2,1 %, 3,1 %, 2,7 %). Dans une série française de 1 600 cas opérés par voie vaginale et laparoscopique prédominante, on n'a dénombré aucun décès, 0,9 % de plaies de vessie, 0,06 % de plaies urétérales, et 0,6 % de plaies digestives. La voie laparoscopique entraîne moins de pertes sanguines et de transfusions. Les taux de complications des deux voies laparoscopiques sont comparables [36] (niveau de preuve 2). Le taux de réinterventions/conversion pour une complication a été de 0,8 %, quelle que soit l'approche utilisée [37]. Des troubles psychologiques de la sexualité ont également été rapportés après hystérectomie totale [38-41]. Ces dernières complications restent cependant controversées et dépendent souvent de la situation précédant l'hystérectomie.

Si chez les patientes sous tamoxifène, le risque de cancer utérin « tamoxifène-induit » peut dépasser le risque d'une hystérectomie et donc en justifier la pratique [42], les nouvelles hormonothérapies du cancer du sein, dépourvues d'effets *estrogen-like* sur l'utérus risquent de rendre caduque cette indication.

Finalement ces données montrent qu'il n'y a pas d'indication absolue à associer une hystérectomie totale à une annexectomie prophylactique chez les patientes mutées BRCA. Cette décision prendra donc en compte le contexte génétique, oncologique (antécédent de cancer du sein), les comorbidités, la présence de fibromes compliqués, et enfin les souhaits de la patiente. Quoiqu'il en soit, une explication claire des principes et des risques ou effets secondaires spécifiques de l'hystérectomie sera donnée.

Deux variantes techniques concernent l'hystérectomie laparoscopique : l'hystérectomie vaginale cœlio-assistée, dans laquelle la section des pédicules annexiels et des ligaments ronds est laissée à la laparoscopie, le reste de l'intervention étant réalisé par voie basse, et l'hystérectomie entièrement laparoscopique, où seule l'extraction de la pièce opératoire est effectuée par le vagin. Le choix de l'une ou l'autre de ces techniques dépend des conditions locales et des habitudes de l'opérateur. La question de l'hystérectomie subtotale peut être soulevée. Des études randomisées n'ont pas montré d'avantage par rapport à une hystérectomie totale [43]. De plus, elle impose en laparoscopie de morceler l'utérus pour en permettre l'extraction à travers les orifices des trocars et laisse en place un col qui restera à surveiller.

2.2. Le moment de la chirurgie

Pour les femmes qui ont une mutation délétère BRCA1/2, lorsqu'elles ont l'expérience dans la famille du cancer de l'ovaire ou si elles ont compris les explications sur cette maladie, la question n'est pas tant celle de l'indication d'une chirurgie préventive que celle de son moment. Évidemment, l'ovariectomie ne se discute qu'en l'absence de souhait de grossesse ultérieure. Généralement, la discussion se situe après 40 ans, à moduler en fonction de la demande de la patiente et du gène concerné [44,45]. Le bénéfice d'une réduction du risque de cancer du sein liée à l'ovariectomie doit être pris en compte (cf. Recommandations de chirurgie prophylactique dans les cancers du sein avec prédisposition génétique). La balance bénéfices/risques n'est pas facile à établir avant la ménopause. Il faut ainsi envisager les conséquences immédiates et lointaines d'une ménopause brutale chez la femme jeune, la possibilité d'un traitement hormonal substitutif qui apparemment ne gomme pas le bénéfice attendu sur la réduction du risque de cancer du sein, du moins pour les durées courtes [46]. La substitution hormonale est théoriquement facile mais ne semble pas aussi simple en pratique, en particulier du point de vue des symptômes sexuels, dyspareunie et sécheresse vaginale [47]. Ces difficultés sexuelles ressortent encore davantage en cas d'antécédent de

cancer du sein [48]. Entrent aussi dans la discussion les modalités du traitement de substitution, estrogènes seuls en cas d'hystérectomie, association œstroprogestative si l'utérus est conservé. Le choix peut être particulièrement difficile chez une femme jeune atteinte d'un cancer du sein, situation où l'utilisation d'un traitement hormonal de substitution est classiquement contre-indiquée. Il peut alors être judicieux de prescrire pour quelques mois un traitement d'inhibition ovarienne (analogue LHRH) pour évaluer sur le plan fonctionnel les conséquences prévisibles et immédiates de la ménopause. Des systèmes d'aide à la décision se développent pour ces situations souvent très complexes incluant une part personnelle très importante [49,50].

2.3. Surveillance après chirurgie prophylactique des annexes⁴

Après la chirurgie prophylactique ovarienne, le risque de cancer ovarien est considérablement réduit. Mais des études récentes démontrent qu'il persiste un risque de carcinose péritonéale secondaire (de type « ovarienne ») d'environ 3 % à 5 % [14,51] (niveau de preuve 2). Cette carcinose secondaire peut être liée à un phénomène d'ovaire « rémanent » ou bien à un authentique carcinome primitif péritonéal. Ainsi, dans l'étude de Finch, le risque de carcinome péritonéal primitif a été estimé à 4,3 % à 20 ans (après la chirurgie prophylactique ovarienne) [14]. Ce risque est surtout observé chez les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1 mais une patiente dans cette série ayant eu un cancer péritonéal primitif était porteuse d'une mutation de BRCA2 [14]. Dans l'étude de Casey, ce risque cumulatif a été estimé à 3,9 % [51]. Toutes les patientes ayant eu dans cette série un carcinome péritonéal secondaire étaient porteuses d'une mutation de BRCA1 [51]. Le risque est donc plus important chez ces dernières patientes. D'un côté un risque théorique et observé mais faible, de l'autre une surveillance non validée...

Néanmoins, les modalités optimales de la surveillance chez des patientes à risque héréditaire (avant l'âge de l'annexectomie prophylactique) étant encore inconnues, il est difficile de proposer une stratégie de surveillance « idéale » chez les patientes ayant bénéficié d'une annexectomie prophylactique. Cependant, deux points peuvent être suggérés aux patientes après la chirurgie prophylactique : 1. de continuer un suivi gynécologique classique et 2. de consulter rapidement en cas d'apparition d'une symptomatologie inhabituelle (en particulier « intra-abdominale ») : distension, pesanteur, douleur ou autres.

3. LES ALTERNATIVES À LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE ANNEXIELLE COMPLÈTE

3.1. Chimioprévention

Une étude récente suggère une bonne compliance des patientes ayant une prédisposition héréditaire, à un essai concernant une « chimioprévention » éventuelle (dans cette étude c'était un inhibiteur de COX-2 qui était testé [52]). Néanmoins actuellement, aucune molécule n'a démontrée une fiabilité suffisante pour se substituer à l'annexectomie prophylactique. Cependant, certaines pourraient être intéressantes, en particulier chez des femmes « trop jeunes » (désireuses de maternité) pour bénéficier de cette chirurgie prophylactique.

⁴ Hors surveillance mammaire

3.1.1. Chimioprévention ayant fait l'objet d'études sur la population à risque

Concernant les patientes ayant une mutation BRCA, Narod et *al.* rapportent une étude cas témoins portant sur 207 femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire et porteuses d'une mutation de BRCA : BRCA1 (n= 179) ou BRCA2 (n = 28) [53] (niveau de preuve 3). L'effet protecteur de la contraception œstroprogestative est clairement apparu pour les porteuses de BRCA1 (Odd Ratio 0,5 IC95 % [0,3-0,9]). Les résultats sont plus discutables pour les porteuses de BRCA2 (Odd Ratio 0,4 IC95% [0,2-1,1]). L'intervalle de confiance large est lié au faible effectif de ce sous groupe. Cette étude a montré l'effet temps dépendant de cette protection : d'une part l'effet protecteur apparaît clairement au bout de 3 ans de traitement, et d'autre part plus la durée de la prise de contraception est importante, plus la diminution du risque est forte.

Une autre étude cas témoins publiée en 2007 montre une diminution significative du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes ayant une mutation BRCA1 (Odd Ratio 0,56 IC95 % [0,45-0,71]; $p < 0,0001$) ou BRCA2 (Odd Ratio 0,39 IC95% [0,23-0,66] ; $p = 0,0004$) et qui ont eu une contraception œstroprogestative [54].

Toutefois, les études actuelles ne permettent pas de déterminer à quel âge il faudrait débiter et arrêter cette contraception.

3.1.2. Chimioprévention (potentielle) n'ayant pas fait l'objet d'essais ou d'études sur la population à risque

Dérivés de la vitamine A et autres anti-oxydants

Certains auteurs ont proposé le fenretinide (rétinoïde synthétique dérivé de la vitamine A) dans la chimioprévention du cancer de l'ovaire. Récemment, une étude prospective de De Palo *et al.* ont comparé le taux de survenue de cancer primitif de l'ovaire chez des patientes traitées par fenretinide *versus* placebo [55] (niveau de preuve 2). Ces patientes avaient toutes eu un cancer du sein et dans l'étude princeps, c'est le taux de survenue d'une récurrence de cancer du sein qui était évaluée. Dans cette étude, le traitement par fenretinide permettait de réduire de façon significative le taux de survenue d'un cancer de l'ovaire dans les cinq premières années du traitement, mais cette différence n'était plus significative au-delà de cinq ans.

Analogues de la GnRH

Plusieurs auteurs ont avancé l'idée d'un effet potentiellement protecteur des analogues de la GnRH vis-à-vis du cancer de l'ovaire [56,57]. Hormis un phénomène de blocage de l'ovulation, plusieurs éléments pourraient expliquer cet effet protecteur des analogues de la GnRH. En effet, les récepteurs au GnRH sont exprimés dans beaucoup de tumeurs ovariennes. La GnRH pourrait même jouer un rôle carcinogène direct, en particulier dans l'infiltration tumorale [58]. Enfin, *in vitro*, les agonistes de la GnRH inhiberaient la prolifération des cellules carcinomateuses [59]. Toutefois, aucune étude clinique ne vient confirmer un éventuel effet protecteur des analogues du GnRH vis-à-vis du cancer de l'ovaire. Par ailleurs, leur utilisation s'accompagne d'inconvénients non négligeables, et en particulier de la nécessité d'une *add-back therapy* chez les femmes jeunes, et d'un coût très élevé.

Vitamine D

Les effets de l'exposition aux UVB et le traitement par vitamine D ont eux été corrélés à une diminution de l'incidence du cancer de l'ovaire. En 2006, une étude de cohorte multicentrique intéressant 75 pays a montré que l'exposition UVB était inversement corrélée à l'incidence du cancer de l'ovaire [60] (niveau de preuve 3). En revanche, il n'existe aucune étude disponible portant sur les populations à risque, ni aucune étude prospective interventionnelle utilisant la vitamine D ou l'exposition solaire.

3.2. Surveillance des patientes qui n'ont pas eu de chirurgie des annexes

Si la chirurgie prophylactique n'est pas envisagée par la patiente, ou bien lorsque la patiente est trop jeune, les modalités de la surveillance de l'ovaire sont basées sur un examen clinique, une imagerie (échographie) et un marqueur (CA 125). Des études « anciennes » (avant la découverte des mutations de BRCA 1 et 2) étudiant la pertinence de ces examens rapportaient des résultats difficiles à interpréter, car les effectifs étaient petits et les critères de sélection des patientes « considérés » comme « à risque » variaient d'une étude à l'autre [61].

Une publication importante a revu en 2004 les quelques séries de la littérature sur ce sujet [62] (niveau de preuve 4). Environ 6 000 patientes « à risque » (soit BRCA 1 ou 2 +, soit avec une histoire familiale évoquant une prédisposition héréditaire mais sans mutation connue ou recherchée) ont été incluses dans une dizaine de séries dont les modalités de surveillance étaient variables (échographie vaginale pour toutes les séries +/- marqueurs) [62]. Trente-huit ont eu une tumeur ovarienne (en y incluant les cancers de la trompe ou du péritoine) détectée lors de cette surveillance, dont 29 avaient une tumeur de stade supérieur à II.

Une étude plus récente de 2005, portant sur la surveillance annuelle par CA 125 et l'échographie de 1 110 patientes estimées à risque héréditaire de cancer de l'ovaire et suivies dans 3 centres britanniques, rapporte des résultats « décevants » (en termes de dépistage éventuel à un stade précoce) [63] (niveau de preuve 2). Dans cette étude, 553 patientes étaient considérées comme ayant un risque modéré (entre 4 et 10 % de risque de faire un cancer de l'ovaire) et 557 étaient considérées comme à haut risque (risque > 10 %). Toutes les patientes ont eu au moins une échographie annuelle (dès que cela a été possible par voie endovaginale) et la majorité d'entre elles ont bénéficié d'un CA 125 annuel [63]. Treize patientes ont développé un cancer épithélial (n = 12) ou une tumeur *borderline* de l'ovaire (n = 1) : 10 de ces tumeurs (9 cancers et la tumeur *borderline*) ont été dépistées grâce à la surveillance, mais en fait, seulement 3 d'entre elles étaient des tumeurs limitées de stade I (en y incluant la tumeur *borderline*) et 3 patientes avaient des examens normaux (l'une d'entre elles a eu sa tumeur diagnostiquée à l'occasion d'une chirurgie prophylactique réalisée deux mois après une échographie et un CA 125 qui était normal) et 2 patientes sont devenues symptomatiques (une 12 mois et l'autre 4 mois après les examens de surveillance). Par ailleurs, 26 patientes ayant eu soit une échographie suspecte soit un CA 125 élevé ont eu une exploration chirurgicale qui s'est révélée normale. L'échographie et le dosage annuel du CA 125 n'ont donc pas permis dans cette étude de dépister précocement les éventuels cancers de l'ovaire chez des patientes considérées à haut risque génétique et n'ayant pas bénéficié d'une chirurgie prophylactique. L'échographie a été particulièrement décevante dans ce contexte avec une sensibilité inférieure à 50 % et une valeur prédictive positive de 17 %.

Cette étude pose donc la question des modalités de surveillance chez les patientes ne souhaitant pas la chirurgie prophylactique ou étant trop jeunes pour bénéficier encore de celle-ci. Peut-être la réalisation d'un dosage de CA 125 plus fréquemment augmenterait-elle la pertinence de cette surveillance dans ce contexte ? D'autres modalités d'imagerie (IRM) ou biologique (protéomique) pourraient être intéressantes.

Les premières données de deux grandes études de dépistage annuel des cancers des annexes par CA 125 et échographie transvaginale en population générale ont été publiées en 2009 [64] [65]. Les résultats des quatre premiers tours annuels chez 34 261 femmes nord-américaines sont disponibles [65]. Sur 89 cas de cancer de l'ovaire (ou du péritoine) survenus pendant l'étude, 60 cas ont été découverts lors du dépistage. Le taux de détection (4,7 à 6,2 pour 10000) n'a pas tellement varié avec le nombre de tours, mais le nombre d'interventions pour découvrir un cancer a baissé avec le temps. Globalement, il a fallu près de 20 interventions pour trouver un cancer et 72 % des cancers découverts étaient de stade III ou IV. L'étude britannique (*UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*) est la plus importante jamais réalisée, puisque 202 638 femmes de 50 à 74 ans ont été concernées [64]. La randomisation a été faite dans un rapport 2 :1 :1 ; le groupe témoin, un groupe CA125 annuel et échographie en cas d'augmentation du marqueur (calculée selon un algorithme breveté) et un groupe échographie seule. Cinquante-huit cas de cancers ont été identifiés dans les groupes dépistés, 24 de stade I. Mais il a fallu 35,2 interventions pour trouver un cancer dans le groupe échographie et 2,9 dans le groupe CA125-échographie. Pour les cancers invasifs de l'ovaire et de la trompe, les sensibilités, spécificités et valeurs prédictives positives sont de 89,5 %, 99,8 %, 35,1 % pour l'association CA125-échographie et de 75 %, 98,2 % et 2,8 % pour l'échographie seule qui semble donc moins performante. Les résultats des 2 études sont concordants, mis à part le taux de détection des cancers de stade limité dans l'étude britannique qui est encourageant. Il n'y a pas pour l'instant de résultats sur la mortalité. La limite la plus importante de ces études est la rareté du cancer des annexes dans la population générale, nous aurons probablement assez rapidement quelques résultats en fonction du niveau de risque.

Dans l'état actuel des connaissances, les résultats « médiocres ou incertains », d'une part des modalités actuelles de surveillance, et d'autre part des alternatives « médicales » ou « chirurgicales » à l'annexectomie prophylactique, doivent inciter les praticiens à essayer de convaincre les patientes réticentes à l'idée de l'annexectomie prophylactique (lorsqu'elles ne souhaitent plus de grossesse et qu'elles ont atteint l'âge requis), car cette option reste la seule attitude de prévention validée, réduisant la mortalité des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 [18].

3.3. Salpingectomie bilatérale prophylactique

Les études anatomopathologiques des pièces d'annexectomie prophylactique chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 rapportent un taux élevé de lésions pré-invasives intéressant le pavillon tubaire [28,66]. Certaines équipes voient dans ces « STIC » (*Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma*) l'origine d'un nombre significatif des tumeurs séreuses pelviennes [67]. Dans ces conditions, chez les femmes refusant la castration ovarienne mais ne souhaitant plus de grossesse, une salpingectomie bilatérale pourrait constituer une procédure envisageable en attendant que ne soit réalisée dès que possible, l'ovariectomie. Compte tenu de l'absence de données sur son efficacité, une telle attitude ne saurait cependant constituer une recommandation.

4. CONSÉQUENCES PSYCHOSOCIALES DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE

Cf. texte sur la dimension psychologique du recours à la mastectomie prophylactique chez les personnes à risque familial d'une maladie cancéreuse.

5. CONCLUSION

Il n'existe pas à ce jour de modalités de surveillance avec une efficacité démontrée.

Les données de la littérature ont montré que la contraception orale est associée à une réduction importante et prolongée du risque de cancer de l'ovaire, y compris pour les populations BRCA1/2 (niveau de preuve 2).

Néanmoins, la très forte efficacité de la chirurgie prophylactique annexielle (niveau de preuve 2) et l'absence d'alternative réelle retiennent cette procédure comme la seule validée. De plus, l'annexectomie bilatérale en préménopause réduit le risque de cancer du sein d'environ 50 % (niveau de preuve 4).

La balance bénéfice/risque montre qu'il n'y a pas d'indication absolue à associer une hystérectomie totale à une annexectomie prophylactique chez les patientes mutées BRCA.

Les symptômes de privation hormonale peuvent être soulagés par un traitement de substitution, œstrogénique en cas d'hystérectomie associée, œstroprogestatif sinon. Chez les femmes jeunes, une prescription d'analogues de la LHRH sur une courte période (trois mois), avant la décision d'ovariectomie prophylactique, peut aider à prendre conscience du retentissement de la privation hormonale avant la décision de ce geste chirurgical irréversible.

SYNDROME HNPCC/LYNCH

RECOMMANDATIONS

L'hystérectomie est recommandée à la place du traitement conservateur en cas d'indication de chirurgie utérine (fibrome) (accord professionnel).

Lorsque l'indication d'une annexectomie est retenue, il est recommandé d'y associer une hystérectomie prophylactique (accord professionnel).

L'hystérectomie/annexectomie doit être envisagée en cas de chirurgie pour cancer colique « localisé » chez une femme ménopausée (accord professionnel).

L'indication d'une hystérectomie/annexectomie prophylactique est une option qui doit être systématiquement évoquée et discutée avec les patientes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré après accomplissement du projet parental (accord professionnel).

ARGUMENTAIRE

SYNDROME HNPCC/LYNCH

1. LES RISQUES

Les femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch sont à risque accru de cancer de l'endomètre et de cancer de l'ovaire. En effet, pour ces femmes le risque de développer un cancer de l'endomètre au cours de l'existence a été évalué globalement entre 40 et 60 % et serait plus élevé en cas de mutation du gène MSH6 qu'en cas de mutation des gènes MLH1 et MSH2 [68-70] ; celui de développer un cancer de l'ovaire, entre 10 à 12 % [68,71], ce qui est probablement proche du risque observé chez les femmes porteuses d'une mutation délétère du gène BRCA2. Il est cependant important de noter que les limitations méthodologiques déjà mentionnées pour l'évaluation du risque de lésions néoplasiques colorectales s'appliquent également à l'évaluation du risque de cancers gynécologiques et qu'une nouvelle évaluation du risque est actuellement en cours.

Comme pour les cancers colorectaux, l'âge médian de survenue des cancers gynécologiques dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch est inférieur (de l'ordre d'une dizaine d'année) à celui des cancers sporadiques et, à stade égal, le pronostic ne semble pas être significativement différent de ceux-ci [72-74].

2. LA RÉDUCTION DU RISQUE PAR LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE

Les données de la littérature concernant la chirurgie prophylactique pour la prévention des cancers gynécologiques au cours du syndrome HNPCC/Lynch sont extrêmement limitées. Schlemmer *et al.* ont évalué rétrospectivement le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire chez 271 femmes avec syndrome HNPCC/Lynch avéré (mutation germinale identifiée dans tous les cas), issues de 3 centres américains [75]. Une hystérectomie avait été réalisée chez 61 femmes (associée à une annexectomie bilatérale dans 47 cas), soit dans une stratégie de prévention du risque tumoral, soit pour une indication gynécologique. Aucun cas incident de cancer de l'endomètre, de l'ovaire, des trompes ou du péritoine n'a été observé chez ces femmes. Chez les 210 femmes non hystérectomisées incluses dans cette étude, l'incidence du cancer de l'endomètre était évaluée à 0,045 cas/femmes.annee, soit une incidence cumulée de 33 % à l'issue d'une durée médiane d'observation de 7,4 ans. Parmi les 69 cas incidents de cancers de l'endomètre, 4 cas ont été diagnostiqués à un âge inférieur à 35 ans. En l'absence d'annexectomie bilatérale (n = 223), l'incidence du cancer de l'ovaire était évaluée à 0,005 cas/femmes.annee, soit une incidence cumulée de 5 % à l'issue d'une durée médiane d'observation de 10,6 ans. Parmi les 12 cas incidents de cancers de l'ovaire, 2 cas ont été diagnostiqués à un âge inférieur à 35 ans. Dans le groupe de femmes sans antécédent de chirurgie pelvienne, 3 ont présenté un cancer de l'endomètre et un cancer de l'ovaire synchrones ; 3 décès par cancer de l'endomètre et 1 décès par cancer de l'ovaire ont été recensés. Aucun cas de cancer tubaire ou péritonéal primitif n'a été diagnostiqué. Les auteurs concluent à l'efficacité de la chirurgie pelvienne de prévention et suggèrent que l'hystérectomie avec annexectomie prophylactique devrait être systématiquement considérée après 35 ans ou après accomplissement du projet parental.

L'étude de Chen *et al.* est une étude de modélisation comparant l'impact sur la survie de deux modalités de dépistage des cancers gynécologiques (Modalité A = examen clinique gynécologique annuel exclusif ; Modalité B = examen clinique gynécologique annuel associé à

une échographie pelvienne, une biopsie endométriale et à un dosage de la concentration plasmatique du marqueur tumoral CA125) et l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale prophylactique dans une cohorte fictive de 10 000 femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch, âgées de 30 ans [76]. Avec les paramètres utilisés pour cette modélisation, la prévalence des cancers de l'endomètre identifiés fortuitement à l'examen des spécimen d'exérèse était évaluée à 0,0060 % en cas de chirurgie prophylactique d'emblée, alors que l'incidence du cancer de l'endomètre était évaluée à 18,4 % en cas de suivi clinique, échographique et biologique (modalité B) et à 48,7 % en cas de suivi clinique exclusif (modalité A). Pour le cancer de l'ovaire, la prévalence était évaluée à 0,0056 % en cas de chirurgie prophylactique, alors que l'incidence était évaluée à 3,7 % en cas de suivi clinique, échographique et biologique (modalité B) et à 8,3 % en cas de suivi clinique exclusif (modalité A). La chirurgie prophylactique était associée à l'espérance de vie la plus prolongée. Par rapport à l'option du dépistage clinique, échographique et biologique, la chirurgie prophylactique permettrait de sauver une vie « toutes les 75 interventions », de prévenir un cancer de l'ovaire « toutes les 25 interventions » et de prévenir un cancer de l'endomètre « toutes les 6 interventions ». La conclusion des auteurs était là encore que l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale prophylactique devait être considérée « au cours de la troisième décennie » après accomplissement du projet parental chez les femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch. Les conséquences de la chirurgie prophylactique et de la ménopause induite à un très jeune âge n'étaient pas prises en compte dans cette étude.

En pratique, les risques de cancer de l'endomètre et de l'ovaire associés au syndrome HNPCC/Lynch et l'absence de stratégie de surveillance satisfaisante justifient d'envisager systématiquement la possibilité d'une chirurgie prophylactique qui doit associer une hystérectomie à une annexectomie bilatérale. Les avantages et les inconvénients (morbidity opératoire, conséquences à moyen et long termes, en particulier de la ménopause induite) de cette chirurgie doivent être exposés de façon « loyale » aux femmes. Le statut ménopausique et, pour les femmes non ménopausées, l'accomplissement ou non du projet parental, sont des éléments essentiels à prendre en compte dans la discussion de l'indication opératoire et de l'âge auquel la chirurgie peut être proposée.

Par ailleurs, l'existence d'un syndrome HNPCC/Lynch doit être prise en compte chez des femmes ayant une indication de chirurgie gynécologique et interférer avec les modalités de celle-ci. Ainsi, l'hystérectomie est-elle recommandée à la place du traitement conservateur en cas d'indication de chirurgie utérine (fibrome) et en association à l'annexectomie lorsque l'indication de ce geste est retenue. Enfin, la réalisation, dans le même temps opératoire, d'une colectomie et d'une hystérectomie avec annexectomie pourrait être associée à une augmentation du risque de fistule rectovaginale, en cas de proximité de l'anastomose digestive et de la suture vaginale. L'interposition d'épiploon et la réalisation d'une dérivation transitoire pourraient diminuer ce risque et doivent être considérées.

3. LES ALTERNATIVES À LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE

À l'heure actuelle, il n'existe pas de stratégie de dépistage des cancers gynécologiques d'efficacité démontrée dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch. Différentes études soulignent l'insuffisance de l'association, sur un rythme annuel, d'un examen clinique et d'une échographie endovaginale attestée par la fréquence des cancers d'intervalle. La réalisation systématique annuelle d'une biopsie endométriale pourrait augmenter la performance du dépistage mais son acceptabilité et la compliance des femmes à ce dépistage n'est pas connue [77]. Enfin, les données actuellement disponibles suggèrent qu'il n'existe

pas de bénéfice à la pratique de l'hystéroscopie ambulatoire systématique pour le dépistage des lésions endométriales. L'évaluation de l'intérêt de cet examen est cependant toujours en cours [78,79]. En tout état de cause, les femmes doivent être averties que la survenue de méno-métrorragies doit conduire à une consultation spécialisée dans les meilleurs délais et à la réalisation d'une exploration diagnostique.

4. CONSÉQUENCES PSYCHOSOCIALES DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE

Cf. texte sur la dimension psychologique du recours à la mastectomie prophylactique chez les personnes à risque familial d'une maladie cancéreuse.

5. CONCLUSION

- Les femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch sont à risque accru de cancer de l'endomètre et de cancer de l'ovaire (niveau de preuve 3).
- L'âge médian de survenue de ces cancers dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch est inférieur (de l'ordre d'une dizaine d'année) à celui des cancers sporadiques, et à stade égal, leur pronostic ne semble pas être significativement différent.
- En 2008, il n'existe pas de stratégie de dépistage des cancers gynécologiques d'efficacité démontrée dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch.
- Il existe peu de données sur la chirurgie prophylactique pour la prévention des cancers gynécologiques au cours du syndrome HNPCC/Lynch. La chirurgie pelvienne de prévention semble néanmoins efficace (niveau de preuve 4).
- La réalisation dans le même temps opératoire d'une colectomie et d'une hystérectomie avec annexectomie pourrait être associée à une augmentation du risque de fistule recto-vaginale en cas de proximité de l'anastomose colorectale et de la suture vaginale (niveau de preuve 4). L'interposition d'épiploon et la réalisation d'une dérivation transitoire pourraient diminuer ce risque (niveau de preuve 4).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Berchuck A, Carney M, Lancaster JM, Marks J, Futreal AP. Familial breast-ovarian cancer syndromes: BRCA1 and BRCA2. Clin Obstet Gynecol 1998; 41 : 157-66
2. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. Clin Cancer Res 2004; 10 : 2473-81
3. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. N Engl J Med 1996; 335 : 1413-6
4. Sowter HM, Ashworth A. BRCA1 and BRCA2 as ovarian cancer susceptibility genes. Carcinogenesis 2005; 26 : 1651-6
5. Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Ben-David Y, Lubin F, Friedman E, Sadetzki S. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. J Clin Oncol 2008; 26 : 20-5
6. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). Bull Cancer 2004; 91 : 219-37
7. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003; 72 : 1117-30
8. Robson ME. Treatment of hereditary breast cancer. Semin Oncol 2007; 34 : 384-91
9. Evans DG, Shenton A, Woodward E, Lalloo F, Howell A, Maher ER. Penetrance estimates for BRCA1 and BRCA2 based on genetic testing in a Clinical Cancer Genetics service setting: risks of breast/ovarian cancer quoted should reflect the cancer burden in the family. BMC Cancer 2008; 8 : 155
10. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. Am J Hum Genet 1995; 57 : 1457-62
11. Kauff ND, Mitra N, Robson ME, et al. Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families. J Natl Cancer Inst 2005; 97 : 1382-4
12. Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, et al. International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Int J Cancer 2008; 122 : 2017-22
13. Oei AL, Massuger LF, Bulten J, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, de Hullu JA. Surveillance of women at high risk for hereditary ovarian cancer is inefficient. Br J Cancer 2006; 94 : 814-9
14. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. JAMA 2006; 296 : 185-92
15. Gotlieb WH, Barchana M, Ben-Baruch G, Friedman E. Malignancies following bilateral salpingo-oophorectomy (BSO). Eur J Surg Oncol 2006; 32 : 1231-4
16. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2002; 346 : 1609-15
17. Noruzinia M, Coupier I, Pujol P. Is BRCA1/BRCA2-related breast carcinogenesis estrogen dependent? Cancer 2005; 104 : 1567-74
18. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. Lancet Oncol 2006; 7 : 223-9
19. Vilos GA, Ternamian A, Dempster J, Laberge PY, The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Laparoscopic entry: a review of techniques, technologies, and complications. J Obstet Gynaecol Can 2007; 29 : 433-65
20. Pittaway DE, Takacs P, Bauguess P. Laparoscopic adnexectomy: a comparison with laparotomy. Am J Obstet Gynecol 1994; 171 : 385-9
21. Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. J Clin Oncol 2007; 25 : 2921-7
22. Batista LI, Lu KH, Beahm EK, Arun BK, Bodurka DC, Meric-Bernstam F. Coordinated prophylactic surgical management for women with hereditary breast-ovarian cancer syndrome. BMC Cancer 2008; 8 : 101

23. Colgan TJ, Boerner SL, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Peritoneal lavage cytology: an assessment of its value during prophylactic oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2002; 85 : 397-403
24. Eitan R, Soslow R, Lin O, et al. The significance of cytological mesothelial atypia diagnosed from peritoneal washings performed during risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2006; 102 : 315-8
25. Casey MJ, Bewtra C. Peritoneal carcinoma in women with genetic susceptibility: implications for Jewish populations. *Fam Cancer* 2004; 3 : 265-81
26. Gerritzen LH, Grefte JM, Hoogerbrugge N, Bulten J, Massuger LF, de Hullu JA. A substantial part of the fallopian tube is left after standard prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 : 1940-4
27. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 3985-90
28. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30 : 230-6
29. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 104 : 7-10
30. Goshen R, Chu W, Elit L, et al. Is uterine papillary serous adenocarcinoma a manifestation of the hereditary breast-ovarian cancer syndrome? *Gynecol Oncol* 2000; 79 : 477-81
31. Biron-Shental T, Drucker L, Altaras M, Bernheim J, Fishman A. High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32 : 1097-100
32. Lavie O, Ben-Arie A, Pilip A, et al. BRCA2 germline mutation in a woman with uterine serous papillary carcinoma--case report. *Gynecol Oncol* 2005; 99 : 486-8
33. Fruscalzo A, Damante G, Calcagno A, Di LC, Marchesoni D. Four primary malignancies successively occurred in a BRCA2 mutation carrier: a case report. *Cancer Invest* 2006; 24 : 611-4
34. Manyonda I, Sinthamoney E, Belli AM. Controversies and challenges in the modern management of uterine fibroids. *BJOG* 2004; 111 : 95-102
35. Makinen J, Johansson J, Tomas C, et al. Morbidity of 10 110 hysterectomies by type of approach. *Hum Reprod* 2001; 16 : 1473-8
36. David-Montefiore E, Rouzier R, Chapron C, Darai E. Surgical routes and complications of hysterectomy for benign disorders: a prospective observational study in French university hospitals. *Hum Reprod* 2007; 22 : 260-5
37. Cosson M, Lambaudie E, Boukerrou M, Querleu D, Crepin G. Vaginal, laparoscopic, or abdominal hysterectomies for benign disorders: immediate and early postoperative complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98 : 231-6
38. Forsgren C, Zetterstrom J, Lopez A, Nordenstam J, Anzen B, Altman D. Effects of hysterectomy on bowel function: a three-year, prospective cohort study. *Dis Colon Rectum* 2007; 50 : 1139-45
39. Goetsch MF. The effect of total hysterectomy on specific sexual sensations. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 : 1922-7
40. Gustafsson C, Ekstrom A, Brismar S, Altman D. Urinary incontinence after hysterectomy--three-year observational study. *Urology* 2006; 68 : 769-74
41. Thakar R, Sultan AH. Hysterectomy and pelvic organ dysfunction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19 : 403-18
42. Lu KH, Kauff ND. Does a BRCA mutation plus tamoxifen equal hysterectomy? *Gynecol Oncol* 2007; 104 : 3-4
43. Thakar R, Ayers S, Clarkson P, Stanton S, Manyonda I. Outcomes after total versus subtotal abdominal hysterectomy. *N Engl J Med* 2002; 347 : 1318-25
44. NCCN. Genetic/familial high risk assessment : Breast and ovarian [online]. 2009. Available: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf
45. NICE. Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care [online]. 2006. Available: URL:

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG41NICEguidance.pdf>

46. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 7804-10
47. Madalinska JB, van BM, Bleiker EM, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 3576-82
48. Robson M, Hensley M, Barakat R, et al. Quality of life in women at risk for ovarian cancer who have undergone risk-reducing oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2003; 89 : 281-7
49. Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, Rubin SC, Weber B. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 1045-54
50. Metcalfe K. Breast Cancer Prevention in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Open Medicine*; Vol 1, No 3 (2007) 2007;
51. Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, Watson P, Lynch HT. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol* 2005; 97 : 457-67
52. Barnes MN, Chhieng DF, Dreher M, et al. Feasibility of performing chemoprevention trials in women at elevated risk of ovarian carcinoma: initial examination of celecoxib as a chemopreventive agent. *Gynecol Oncol* 2005; 98 : 376-82
53. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339 : 424-8
54. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007; 8 : 26-34
55. De Palo G, Mariani L, Camerini T, et al. Effect of fenretinide on ovarian carcinoma occurrence. *Gynecol Oncol* 2002; 86 : 24-7
56. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science* 1993; 259 : 633-8
57. Pike MC, Ross RK, Lobo RA, Key TJ, Potts M, Henderson BE. LHRH agonists and the prevention of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989; 60 : 142-8
58. Cheung LW, Leung PC, Wong AS. Gonadotropin-releasing hormone promotes ovarian cancer cell invasiveness through c-Jun NH2-terminal kinase-mediated activation of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9. *Cancer Res* 2006; 66 : 10902-10
59. Kang SK, Cheng KW, Nathwani PS, Choi KC, Leung PC. Autocrine role of gonadotropin-releasing hormone and its receptor in ovarian cancer cell growth. *Endocrine* 2000; 13 : 297-304
60. Garland CF, Mohr SB, Gorham ED, Grant WB, Garland FC. Role of ultraviolet B irradiance and vitamin D in prevention of ovarian cancer. *Am J Prev Med* 2006; 31 : 512-4
61. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ* 1993; 306 : 1025-9
62. Hogg R, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 1315-27
63. Stirling D, Evans DG, Pichert G, et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 5588-96
64. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10 : 327-40
65. Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2009; 113 : 775-82
66. Hirst JE, Gard GB, McIlroy K, Nevell D, Field M. High rates of occult fallopian tube cancer diagnosed at prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 : 826-9

67. Folkins AK, Jarboe EA, Roh MH, Crum CP. Precursors to pelvic serous carcinoma and their clinical implications. *Gynecol Oncol* 2009; 113 : 391-6
68. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81 : 214-8
69. Goecke T, Schulmann K, Engel C, et al. Genotype-phenotype comparison of German MLH1 and MSH2 mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome: a report by the German HNPCC Consortium. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 4285-92
70. Vasen HF, van DP, Buskens E, et al. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut* 2001; 49 : 231-5
71. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6 : 105-10
72. Boks DE, Trujillo AP, Voogd AC, Morreau H, Kenter GG, Vasen HF. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102 : 198-200
73. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer* 2006; 106 : 87-94
74. Watson P, Butzow R, Lynch HT, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82 : 223-8
75. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354 : 261-9
76. Chen LM, Yang KY, Little SE, Cheung MK, Caughey AB. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol* 2007; 110 : 18-25
77. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007; 120 : 821-4
78. Lecuru F, Metzger U, Scarabin C, Le Frere Belda MA, Olschwang S, Laurent PP. Hysteroscopic findings in women at risk of HNPCC. Results of a prospective observational study. *Fam Cancer* 2007; 6 : 295-9
79. Lecuru F, Le Frere Belda MA, Bats AS, et al. Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsy for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polyposis colon cancer: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 : 1326-31

ANNEXES

ANNEXE 1. GROUPE DE TRAVAIL

Groupe de rédaction

Philippe Vennin, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille (coordonnateur)
Philippe Morice, chirurgien, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Eric Leblanc, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille
Bruno Buecher, gastroentérologue, Hôpital Georges Pompidou (AP-HP), Paris
Sylvia Giard, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille
Jean-Pierre Lefranc, chirurgien, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (AP-HP), Paris
François Eisinger, oncogénéticien, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
Catherine Noguès, oncogénéticienne, Centre René Huguenin, Saint-Cloud
Nicole Tubiana-Mathieu, oncologue médical, Hôpital Dupuytren, Limoges
Pascal Pujol, oncogénéticien, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier
Anne Lesur, oncologue médical, Centre Alexis Vautrin, Nancy
Richard Villet, chirurgien, Clinique Hartmann, Neuilly-sur-Seine

Les membres du groupe de travail ont effectué une déclaration afin d'identifier les conflits d'intérêts potentiels. Aucun membre du groupe de travail n'a déclaré d'intérêt majeur (définition des intérêts disponible dans le document « grille de dépistage des conflits d'intérêts » de l'Institut national du cancer, www.e-cancer.fr).

Groupe de lecture

Yan Ansquer, gynécologue-obstétricien, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Paris
Frédéric Bretagnol, chirurgien, Hôpital Beaujon (AP-HP), Clichy
Antoine Brouquet, chirurgien, Hôpital Ambroise Paré (AP-HP), Boulogne-Billancourt
Olivier Chabre, endocrinologue, Hôpital Michallon, Grenoble
Bruno Carnaille, chirurgien, Hôpital Claude Huriez, Lille
Chrystelle Colas, généticienne, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (AP-HP), Paris
Nidal Dehni, chirurgien, Hôpital la Cavale Blanche, Brest
Pascal Hammel, gastroentérologue, Hôpital Beaujon (AP-HP), Clichy
Medhi Karoui, chirurgien, Hôpital Henri Mondor (AP-HP), Créteil
Sylvain Kirzin, chirurgien, Hôpital Purpan, Toulouse
Jean-Louis Kraimps, chirurgien, Hôpital la Milettrie, Poitiers
Jean-Yves Mabrut, chirurgien, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon
Christophe Mariette, chirurgien, Hôpital Huriez, Lille
Guillaume Meurette, chirurgien, Hôpital Hôtel Dieu, Nantes
Patricia Niccoli-Sire, endocrinologue, Hôpital de la Timone, Marseille
Yann Parc, chirurgien, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Paris
Frédérique Penault-Llorca, anatomopathologiste, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Jean-Louis Peix, chirurgien, Hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite
Marc Pocard, chirurgien, Hôpital Lariboisière (AP-HP), Paris
Michel Prudhomme, chirurgien, Hôpital Caremeau, Nîmes
Pierre Saltel, psychiatre, Centre Léon Bérard, Lyon

Jean Christophe Saurin, gastroentérologue, Hôpital Lyon sud, Pierre-Bénite
Jacques Simard, Université Laval, Centre de recherche, Québec

Coordination du groupe de travail

Jean-Pierre Lefranc, chirurgien, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (AP-HP), Paris

Frédérique Nowak, responsable de la mission anatomopathologie et génétique, Direction de la qualité des soins, Institut National du Cancer

Lise Bosquet, responsable des méthodologistes et des documentalistes, département des recommandations, Institut National du Cancer

Valérie Mazeau-Woynar, médecin, responsable du département des recommandations, Institut National du Cancer

ANNEXE 2. NOMBRE DE TESTS D'ONCOGÉNÉTIQUE PRESCRIT ENTRE 2003 ET 2008.

CAS INDEX						
Nombre de prescriptions	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total cas index	3976	4738	6518	7045	8343	8740
BRCA	2088	2904	3458	3829	4574	5461
MMR	587	781	1018	957	955	937
APC	140	139	183	311	308	340
RET	303	195	185	215	170	137
APPARENTÉS						
Nombre de prescriptions	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total apparentés	1701	3035	2833	3886	3639	4003
BRCA	703	1284	1296	2011	1861	2163
MMR	308	441	690	806	745	806
APC	142	241	132	257	230	261
RET	131	109	119	162	112	143



52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
Fax : +33 (1) 41 10 50 20
www.e-cancer.fr



Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation : Institut National du Cancer
Tous droits réservés – Siren : 185 512 777
Impression : Comelli

Ce document est téléchargeable gratuitement sur
www.e-cancer.fr



Institut National du Cancer
Département des recommandations
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
Pour tout contact : **publications@institutcancer.fr**
