

Place de la fimbriectomie préventive chez les patientes mutées BRCA

**E Leblanc, P Vennin, F Narducci, L Bresson, C
Adenis, I Farre**

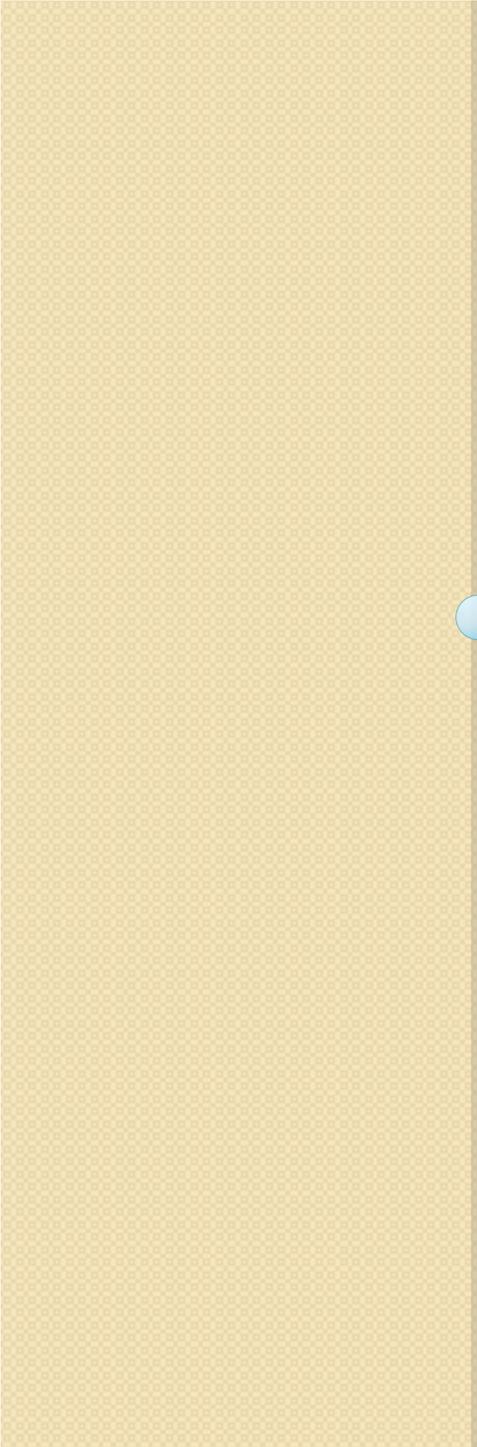
Centre Oscar Lambret Lille

Congrès SFCO Lyon 25-26 Oct 2013

Cancers héréditaires sein et ovaire

- **Mutation BRCA et risque de cancers:** 8488 femmes porteuses d'une mutation BRCA depuis 2003 (INCa 2009)
 - **Risque de cancer du sein**
Risque cumulatif vie entière 60-90% !
 - **Risque de cancer de l' ovaire**
 - BRCA1 : 40% (5-10% avant 50 ans)
 - BRCA2 : 20% (1-5% avant 50 ans)
 - Lynch (HNPCC): 10%
- **Dépistage/prévention**
 - **Cancer du sein**
Choix ++ dépistage spécifique par IRM => **mastectomie bilat prophylactique** (csq physiques et psychiques)
 - **Cancer de l'ovaire:** : Pas de dépistage spécifique efficace (Van der Velde IJC 2009, Taieb 2011) => **annexectomie préventive**

Risque variable selon nbre de cas et âge de survenue dans la famille
(Metcalf 2010)
Majorité de carcinomes séreux de haut grade
(Shi 2004)



**NOUVEAUX CONCEPTS DE
CANCEROGENESE
OVARIENNE ET IMPACTS
SUR LA CHIRURGIE
PROPHYLACTIQUE**

Tous les cancers de l'ovaire naissent-ils vraiment de l'ovaire ?

- Pas de lésion ovarienne précurseur clairement identifiée
 - Critères WHO de définition d'un cancer de l'ovaire

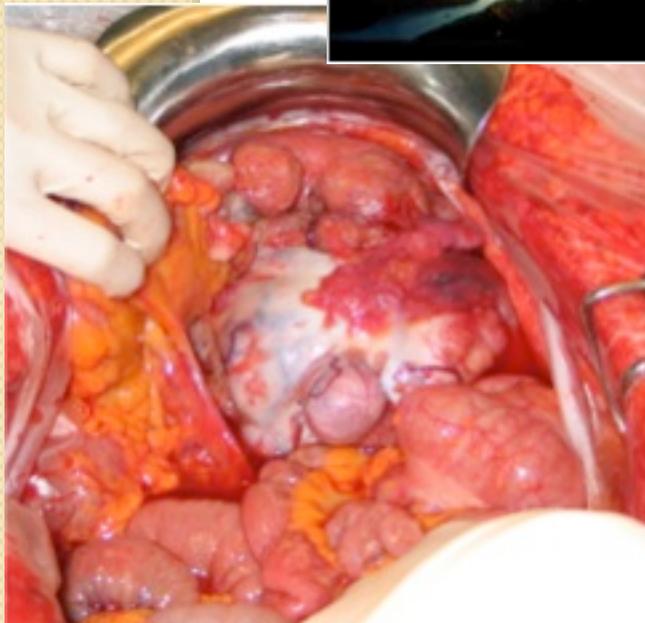


TABLE 1. Current Definitions of Pelvic Serous Carcinoma (Adapted From FIGO and WHO Classifications^{5,15})

Site	Criteria
Fallopian tube	<ol style="list-style-type: none">1. A transition from normal to tubal intraepithelial carcinoma2. The largest tumor mass involves the tubal lumen or fimbria3. Absence of a candidate endometrial primary4. No or minimal surface ovarian involvement by tumor
Ovary	<ol style="list-style-type: none">1. Largest tumor mass involves the ovary2. Ovarian parenchymal involvement
Peritoneum	<ol style="list-style-type: none">1. Largest tumor mass involving peritoneal surfaces2. No or minimal tubal and ovarian involvement by tumor3. Ovarian involvement is superficial

Ovarian Cancer Is an Imported Disease: Fact or Fiction?

Elisabetta Kuhn,

Department of Pathology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD 21231, USA

Robert J. Kurman, and

Departments of Pathology, Gynecology and Obstetrics, and Oncology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD 21231, USA

le-Ming Shih

Department of Pathology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD 21231, USA

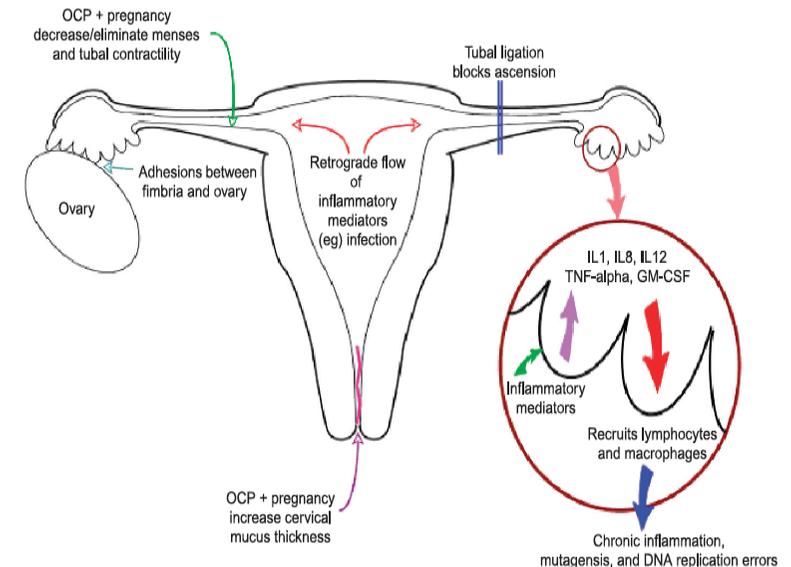
1. Favoring the ovarian origin ?

- **Incessant ovulation concept** (*Fathalla 1971*)

- DNA damage followed by a repeated repair + oxydative stress
- **Protection by anovulation:** (pregnancies (>2), hormonal contracept (>5ans) => 50% reduct risk of ovca

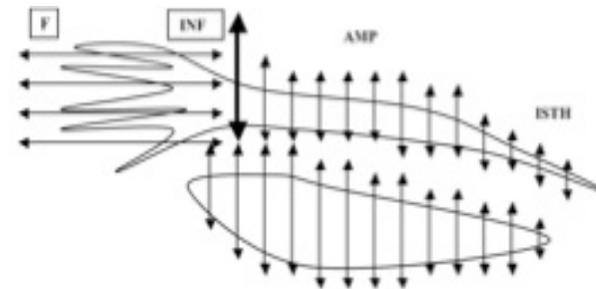
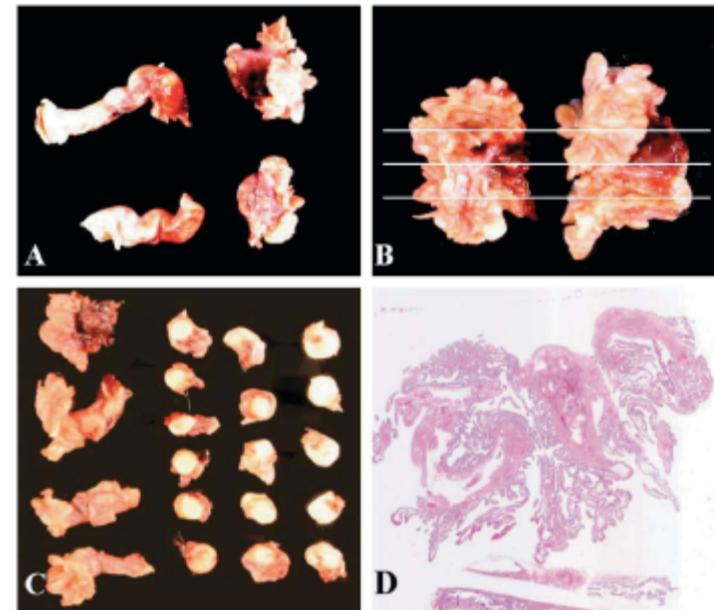
- **But**

- Which kind of hen ov car was found ? : sérous ?, tubal status?
- No real precursor lesion
- OvCa: presence of mullerian markers (tubal/ endometrial) but no mesothelial (ovarian)
 - mullerian metaplasia? Not reproducible
 - 2nd mullerian system (paraovarum, endometriosis, endosalpingiosis)??



2. Favoring a non-ovarian origin ?

- **Lessons from RRSO: Tubal abnormalities are observed in 50% specimens of prophylactic adnexectomies** (Piek 2001) => systematic serial examination (SEE-FIM protocol (Meideros 2006)
 - 4-17% of HGSC and 57-100% are **located at the fimbria** (Powell 2005, Meideros 2006, Kindelberger 2007)
 - Tubal abnormalities share genetic features with high grade serous carcinomas (Crum 2008)
- **Tubal ligation protects against endometrioid and low grade serous carcinomas** (Cibula 2011)
- **How correlate with the « ovarian » theory ?**
 - ovulation + menstruation => oxydative stress: **the incessant menstruation concept** (Vercellini 2011) which may affect the fimbria as well !
 - Hormonal contraception
 - Coagulates the cervical mucus => reduced risk of ascending infection
 - Reduces tubal movements



- Serial sections 2-3mm => 10-15 tapes/adnexa
- For each block: 1 ribbon of 6-7 slides
- Staining HPS + IHC using p53 and Ki 67 antibodies
 - p53 signature : > 75% marked nuclei in ≥ 12 adjacent cells
 - Ki 67: nuclear marking > 2x as much as adjacent areas

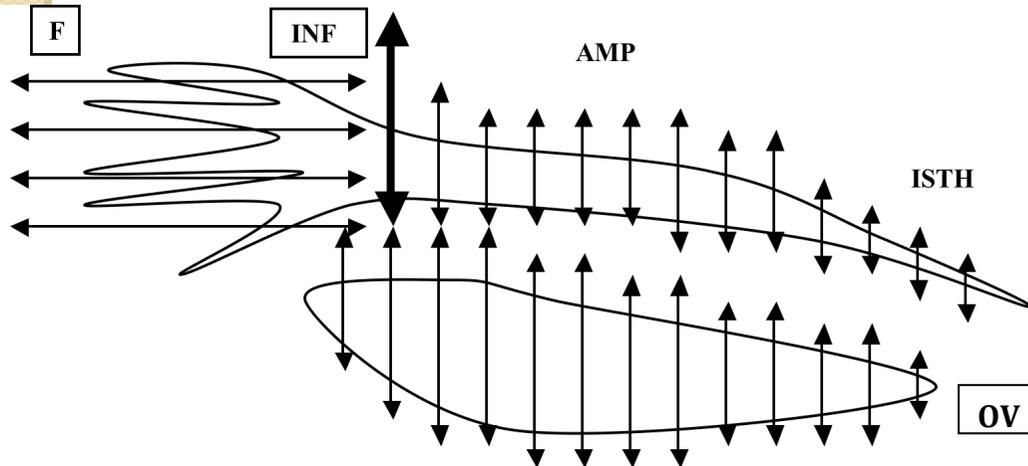
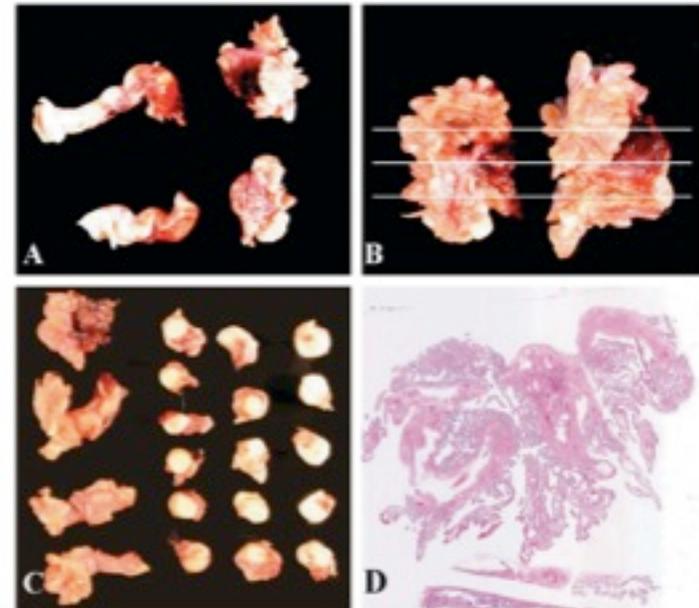
Nouvelles données de cancérogénèse ovarienne

- Issues de l'étude approfondie des pièces opératoires d'annexectomie prophylactique
- **50% femmes mutées BRCA+ ont des modifications dysplasiques dans les pièces d'annexectomie prophyl.** (Piek J Pathol 2001)
- **2-17% de ces spécimens révèlent un carcinome ovarien (ovaire/ trompe)**(Bell 2009)
 - >75% sont de haut grade séreux
 - > 60% sont localisés dans la trompe (pavillon ou fimbria +++)
- Pas de différence clinico-pronostique selon BRCA1 ou 2 (Reitsma et al IJGC 2012)
 - Cancer séreux péritonéal uniquement BRCA1

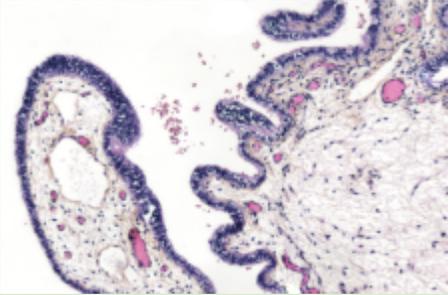
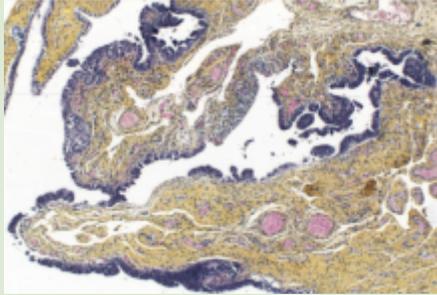
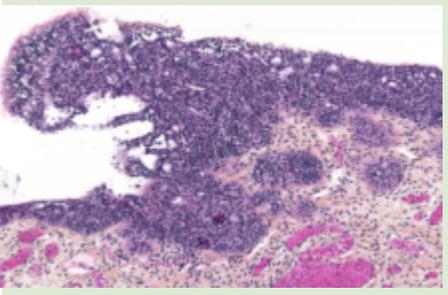
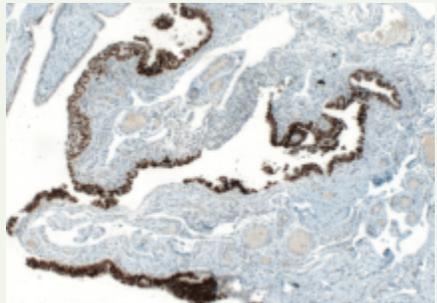
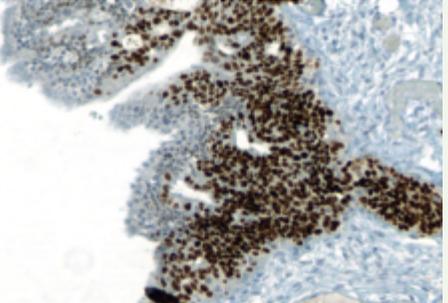
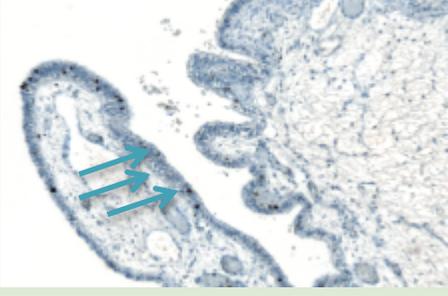
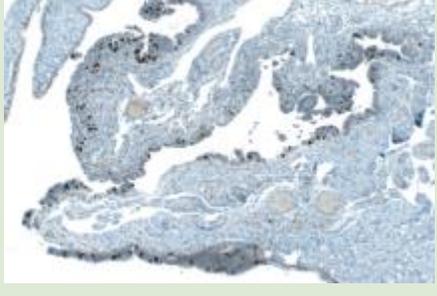
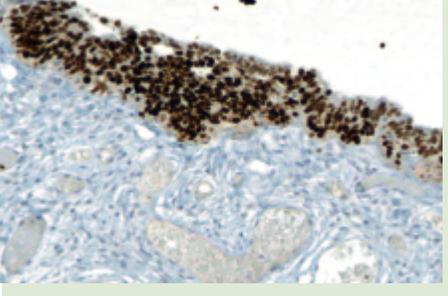
Protocole d'examen pathologique de spécimens d'annexectomie: protocole SEE-FIM

Serial Extended Examination of FIMbriae (Lee and Medeiros 2006)

- Coupes sériées 2-3mm => 10-15 cassettes / annexe
- Pour chaque bloc : 1 ruban de 6-7 coupes
- Coloration HPS + IHC avec Ac anti p53 et Ki 67
 - « signature p53 » : > 75% noyaux marqués dans \geq 12 cellules adjacentes
 - Ki 67: marquage nucléaire > 2x plus que dans les régions adjacentes



Quelques aspects observés

Coloration	« Lésions débutantes »	Lésion tubaire en transition	STIC
HES			
p53			
Ki 67			

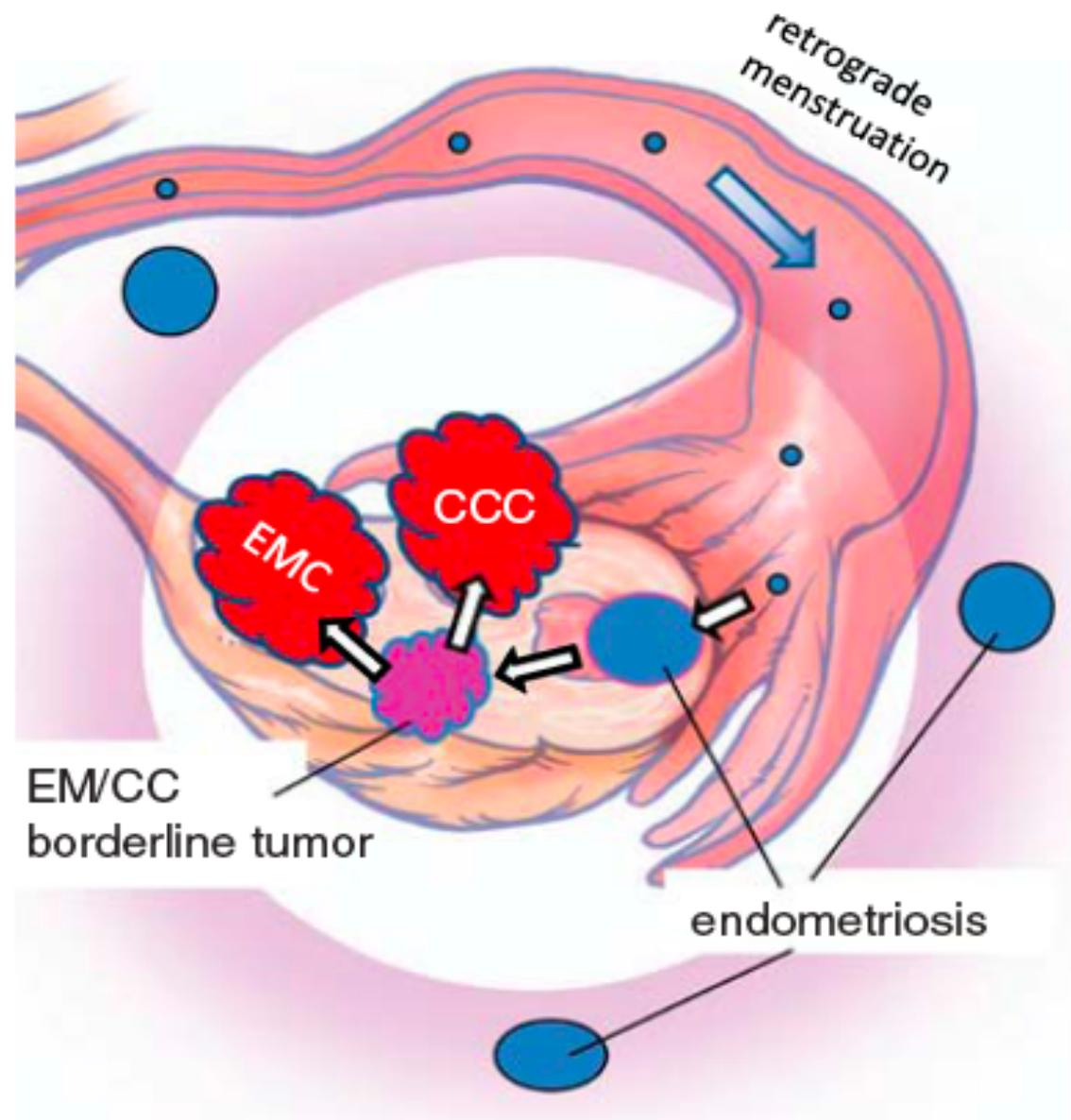
The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer: A Proposed Unifying Theory

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

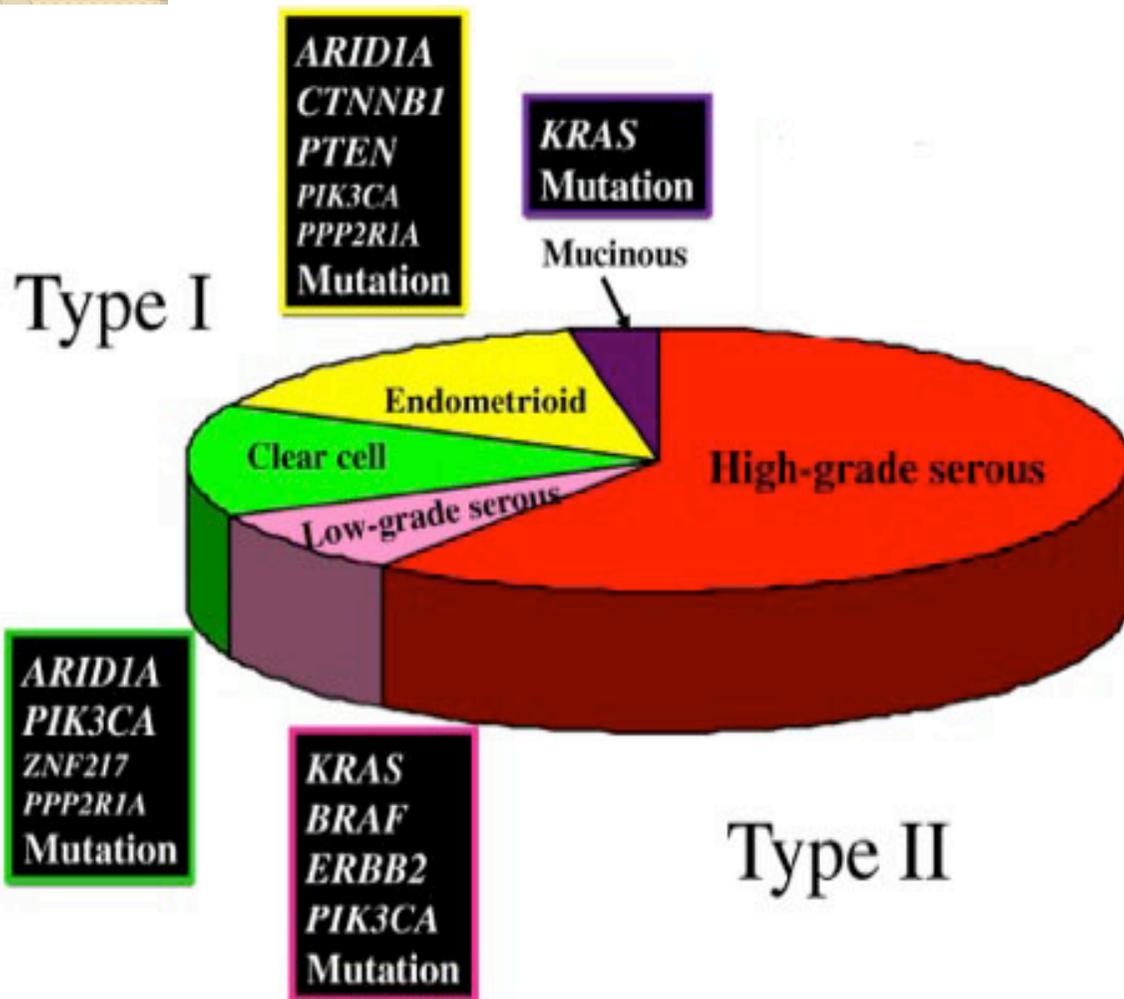
- La fimbria est la partie de **la Trompe** la plus à risque de développement du cancer pelvien séreux
 - Tumeurs de type 2 haut grade séreux++,
- **Trompe** = vecteur de cellules utérines qui peuvent secondairement se transformer en cancer de l'ovaire dans un kyste d'inclusion ou endométriosique
 - Tumeurs de type I: carcinomes endometrioides , à cell claires, carc séreux de bas grade

(Am J Surg Pathol 2010;34:433–443)

Carcinomes de type moléculaire I



Common molecular and clinical features of type I non-HG carcinomas



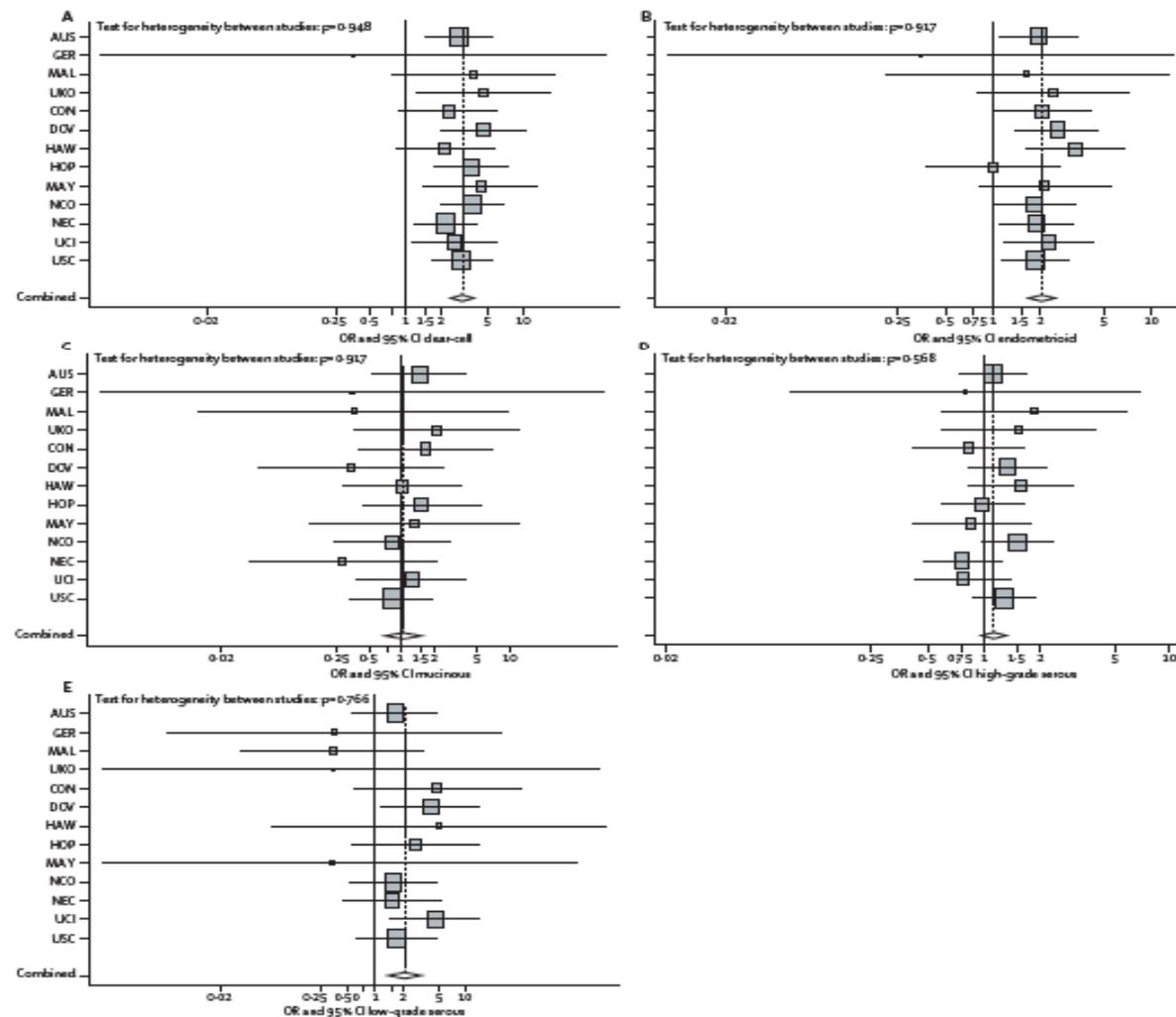
- Non HGSC
 - Low grade serous
 - Endometrioid
 - Clear cell
 - Mucinous
- Specific mitotic pathway abnormalities
 - Rare and late p53+ and no BRCA+
- Slower evolution
- Poor initial response to paclitaxel carboplatin
- Better prognosis, at a similar stage, than type II carcinomas

Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies

Celeste Leigh Pearce, Claire Templeman, Mary Anne Rossing, Alice Lee, Aimee M Near, Penelope M Webb, Christina M Nagle, Jennifer A Doherty, Kara L Cushing-Haugen, Kristine G Wicklund, Jenny Chang-Claude, Rebecca Hein, Galina Lurie, Lynne R Wilkens, Michael E Carney, Marc T Goodman, Kirsten Moysich, Susanne K Kjaer, Estrid Hogdall, Allan Jensen, Ellen L Goode, Brooke L Fridley, Melissa C Larson, Joellen M Schildkraut, Rachel T Palmieri, Daniel W Cramer, Kathryn L Terry, Allison F Vitonis, Linda J Titus, Argyrios Ziogas, Wendy Brewster, Hoda Anton-Culver, Alexandra Gentry-Maharaj, Susan J Ramus, A Rebecca Anderson, Doerthe Brueggmann, Peter A Fasching, Simon A Gayther, David G Huntsman, Usha Menon, Roberta B Ness, Malcolm C Pike, Harvey Risch, Anna H Wu, Andrew Berchuck, on behalf of the Ovarian Cancer Association Consortium

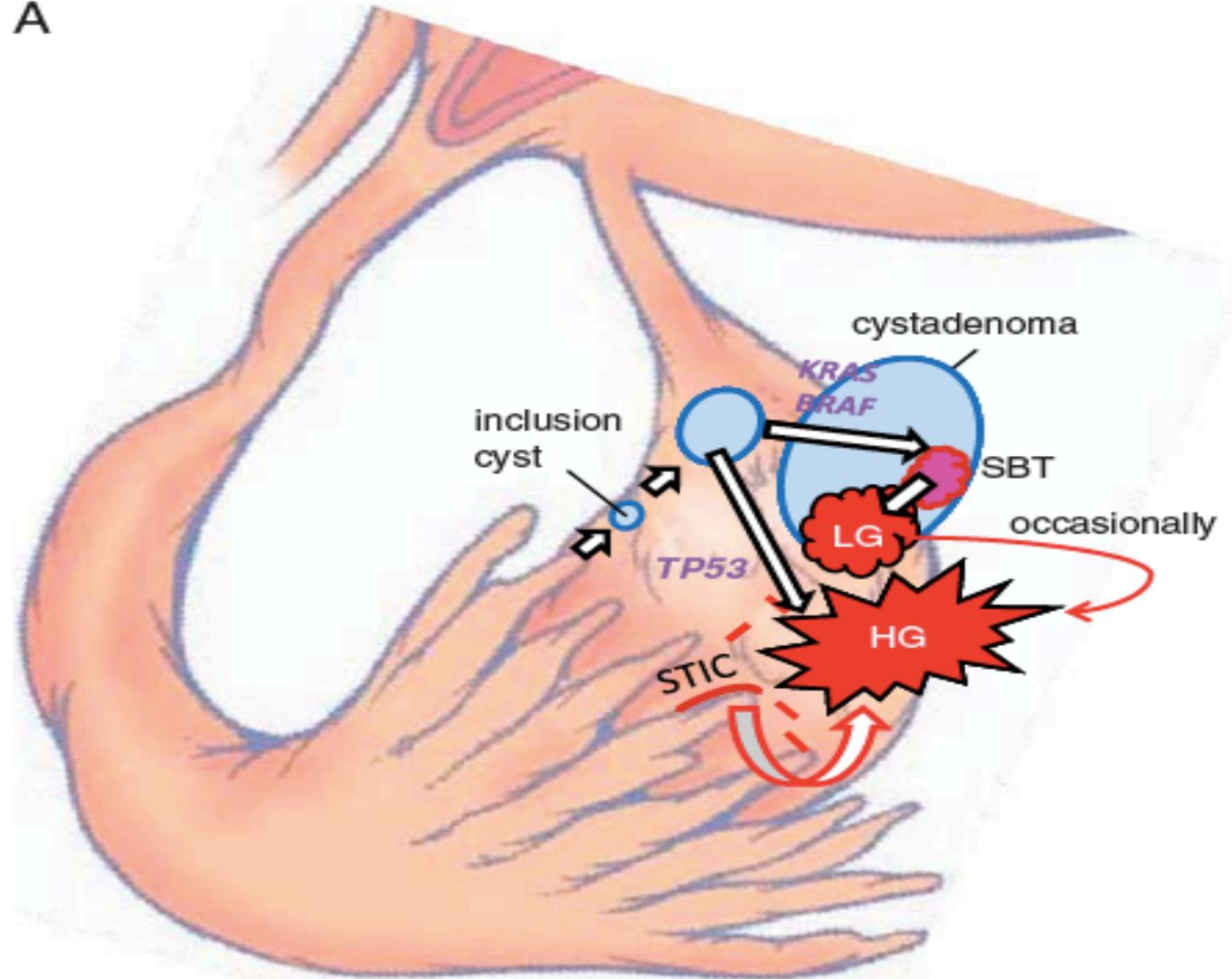
Lancet Oncol 2012; 13: 385-94

- 13 case – control studies
 - 13226 control women (818 with endometriosis history) and 7911 OC pts (738 with a history of endometriosis (~10%))
 - No correlation with mucinous or HGSC

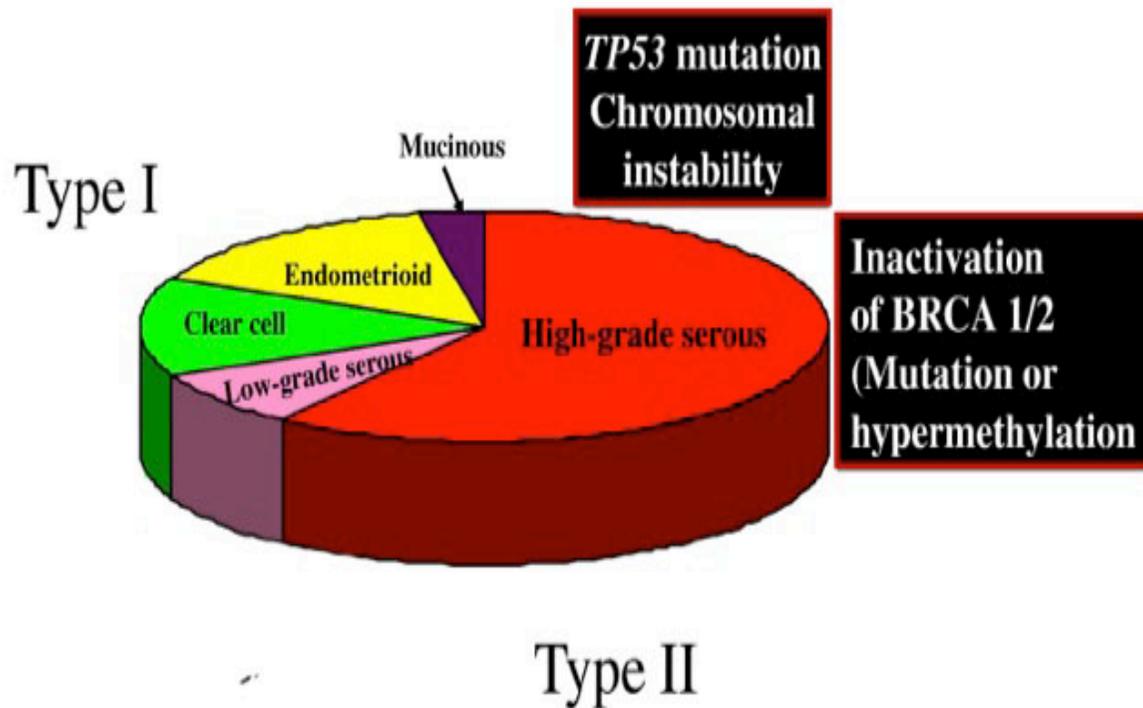


Carcinomes de type moléculaire 2

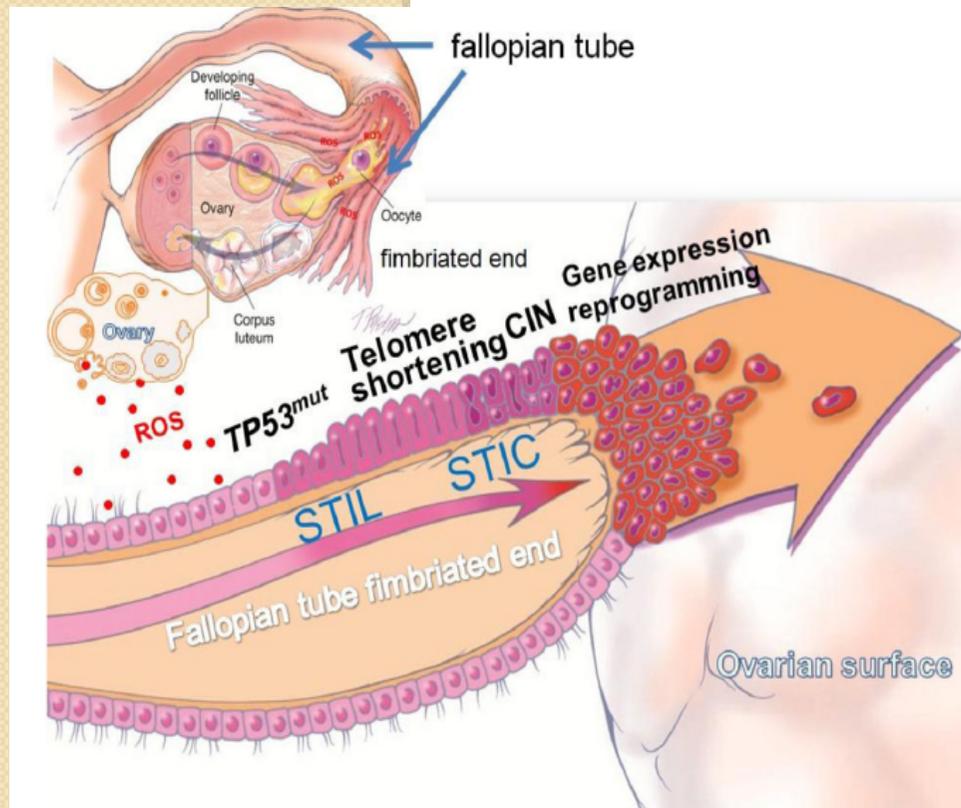
A



Common molecular and clinical characteristics of type 2 high grade carcinomas



- HG type II tumors
 - High Grade Serous Carcinoma
 - Carcinosarcomas
 - High grade endometrioid carcinoma
 - Undifferentiated carcinoma
- Rapid evolution, common molecular abnormalities
- Good initial response to paclitaxel carboplatin CT
 - Poor prognosis



Pathogenesis of type II HGSC

Fimbria is the part of the fallopian tube providing pelvic high grade serous carcinoma

STICs seem a good precursor of HGSC

Clonal abnormalities of p53 similar in STICs and around HGS ovarian carcinoma

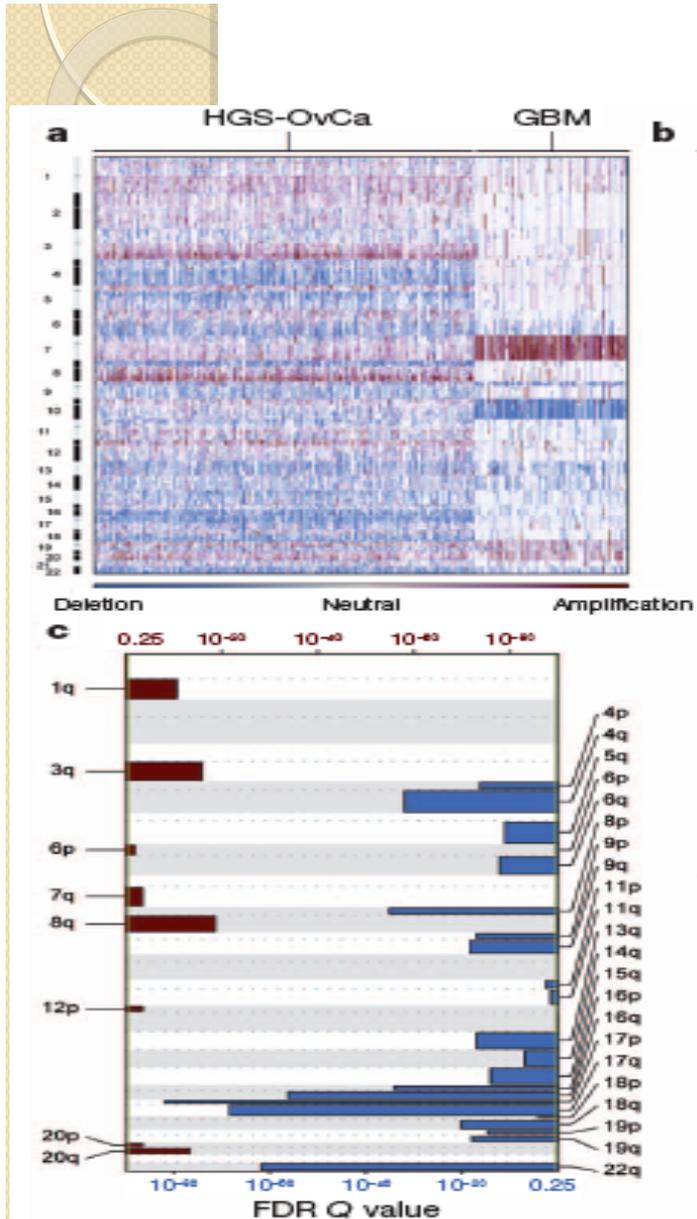
STIC and HGSC express PAX8 (müllerian) but not calretinine (mesothelium)

Telomer shortening idem carcinomas

Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma

The Cancer Genome Atlas Research Network*

30 JUNE 2011 | VOL 474 | NATURE | 609

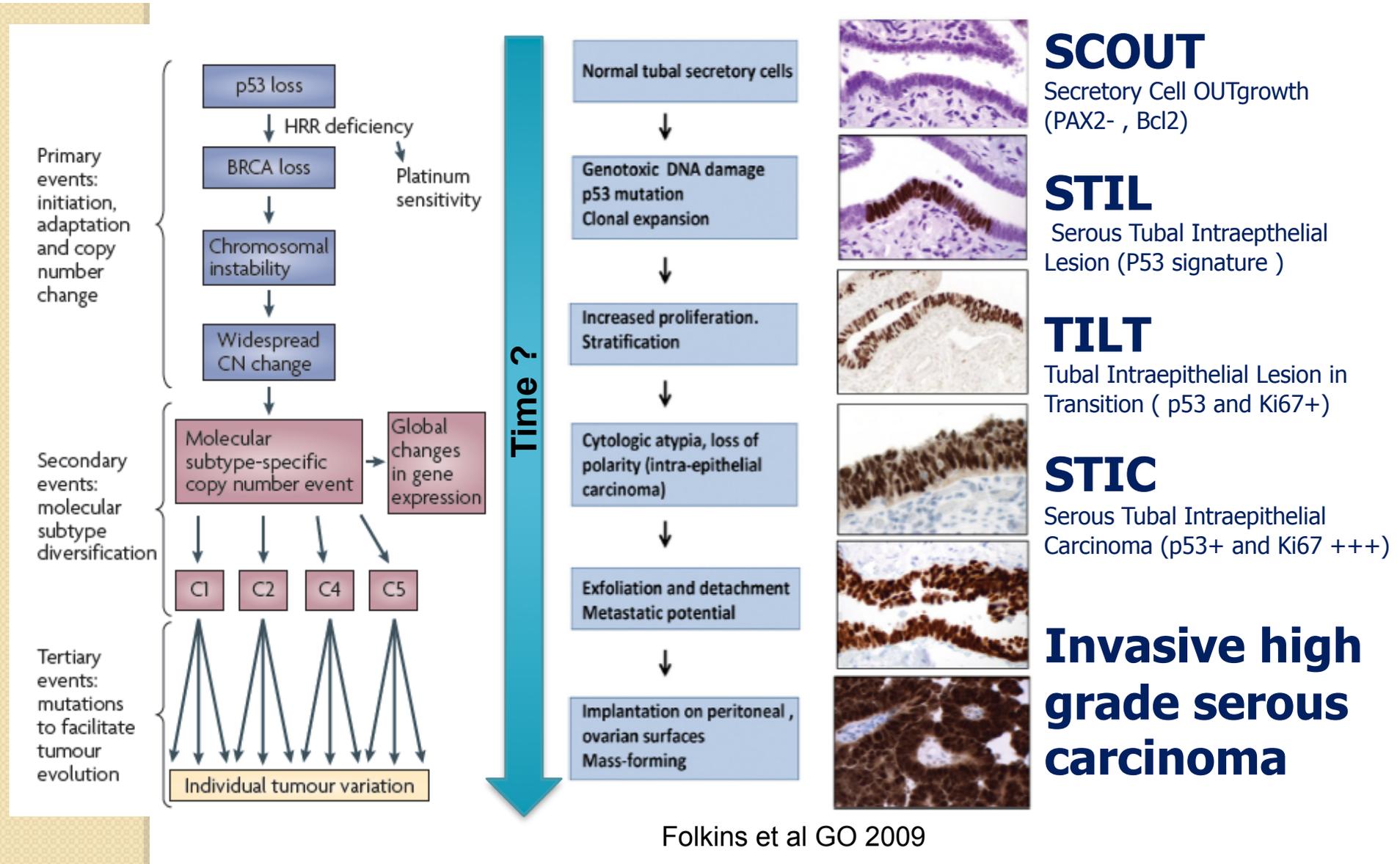


- 469 HGSCs
 - Mutation of p53 in 96% of cases
 - Germinal or somatic mutation of BRCA 1/2 in 22%
 - Other genes : 2-6%: RBI, NFI, CDK12 but exceptionally KRAS; BRAF;PIK3CA...
 - Other genetic alterations : gene amplifications / deficit of homolog recombination / promotor methylation
 - Alteration of NOTCH1 and FOXM1 pathways
- Non HGSC
 - Few mut of p53 but specific histotype-related abnormalities
 - ARID1A et PIK3CA: clear cell ca
 - CTNNB1 et PIK3CA: endometrioid ca
 - KRAS: mucinous ca

Classification into 2 histo-genetic types is confirmed
=> adapted therapy to molecular type ?

The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer

David D. L. Bowtell



Are all serous pelvic carcinomas from tubal origin ?

Probable tubal origin of occult cancers discovered in specimens from prophylactic salpingo-oophorectomy for BRCA mutation

	Number of cases of prophylactic salpingo-oophorectomies	Number of cancers identified in the prophylactic salpingo-oophorectomies	Tubal origin: presence of STICs
Powell et al [3]	67	7 (10%)	4 (57%)
Finch et al [4]	159	7 (4%)	6 (86%)
Callahan et al [5]	100	7 (7%)	7 (100%)
Leeper et al [6]	30	5 (17%)	3 (60%)
Medeiros et al [7]	13	5 (38%)	5 (100%)
Hirst et al [8]	45	5 (11%)	4 (80%)

Probable tubal origin of high-grade serous ovarian cancers and serous peritoneal cancers in a nonselected population

	Number of cases	Location	Tubal origin: presence of STICs
Kinzelberger et al [2]	43	Ovary	20 (47%)
Przybycin et al [30]	33	Ovary	20 (61%)
Carlson et al [31]	19	Peritoneum	9 (47%)
Roh et al [32]	87	Ovary	31 (36%)
Seidman et al [33]	35	Peritoneum	16 (46%)
Leonhardt et al [34]	9	Peritoneum	3 (33.3%)

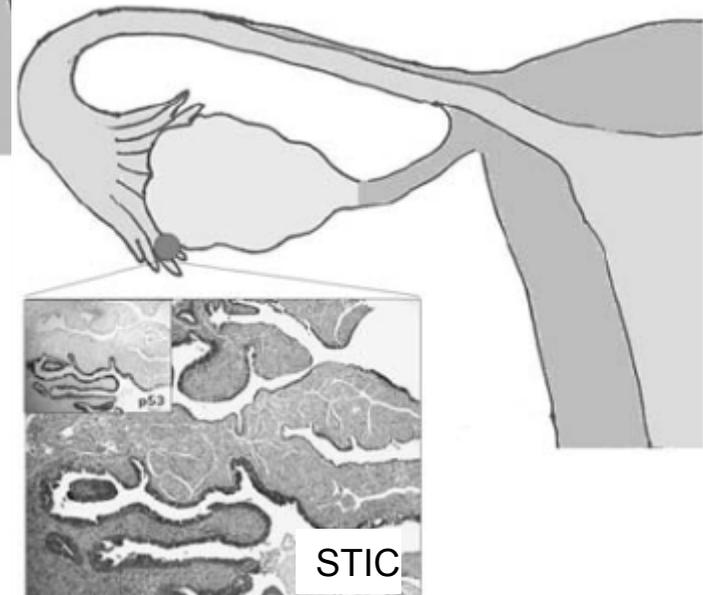
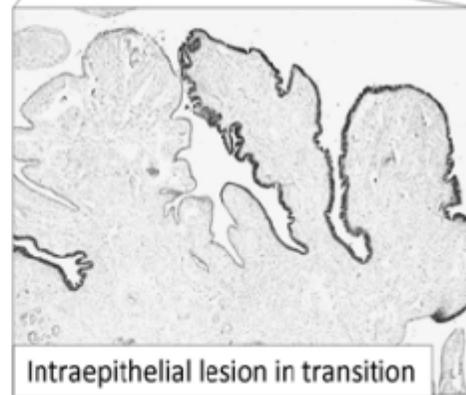
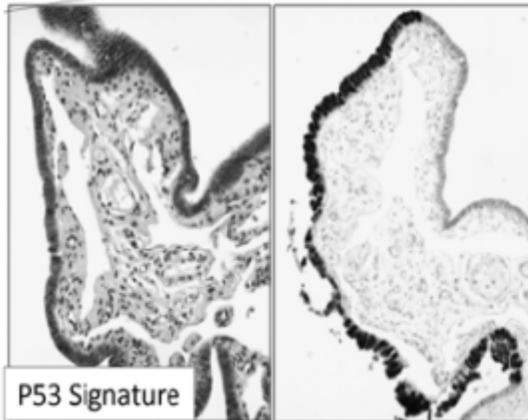
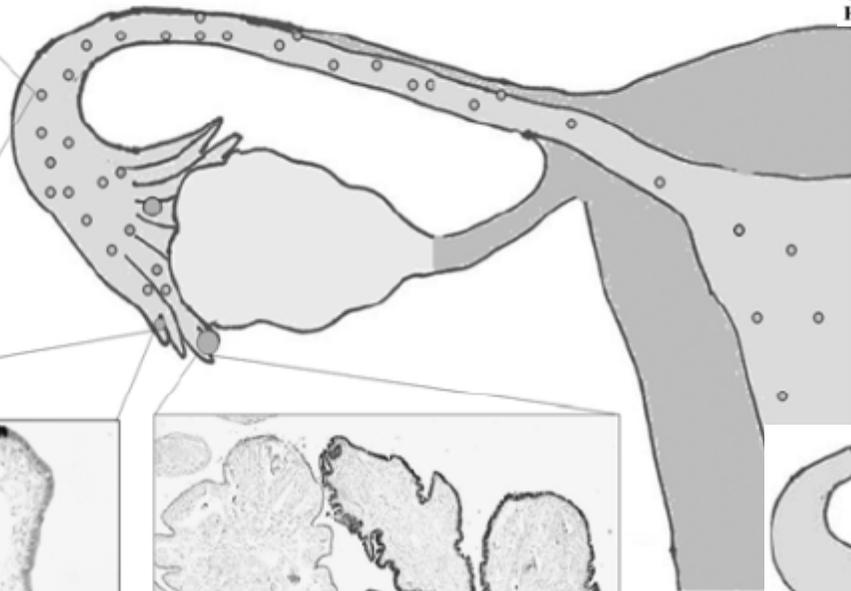
- STICs are present in
 - 60-100% of BRCA+ pts with 4-38% of invasive carcinomas
 - and 30-60% of non selected pelvic serous carcinomas

Chene G et al (2013) 20, 153–159

Les anomalies histo-moléculaires progressent dans le temps et l'espace

The Oviduct and Ovarian Cancer: Causality, Clinical Implications, and "Targeted Prevention"

CHRISTOPHER P. CRUM, MD*†,
FRANK D. MCKEON, PhD*† and WA XIAN, PhD*†

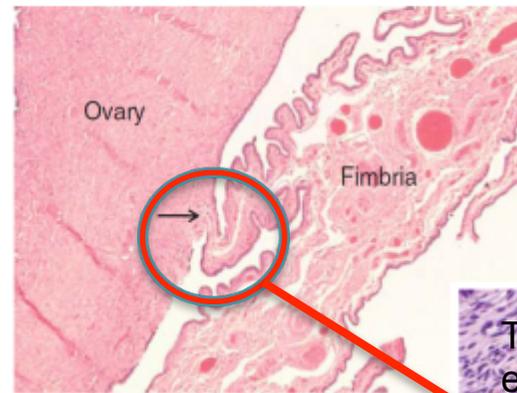
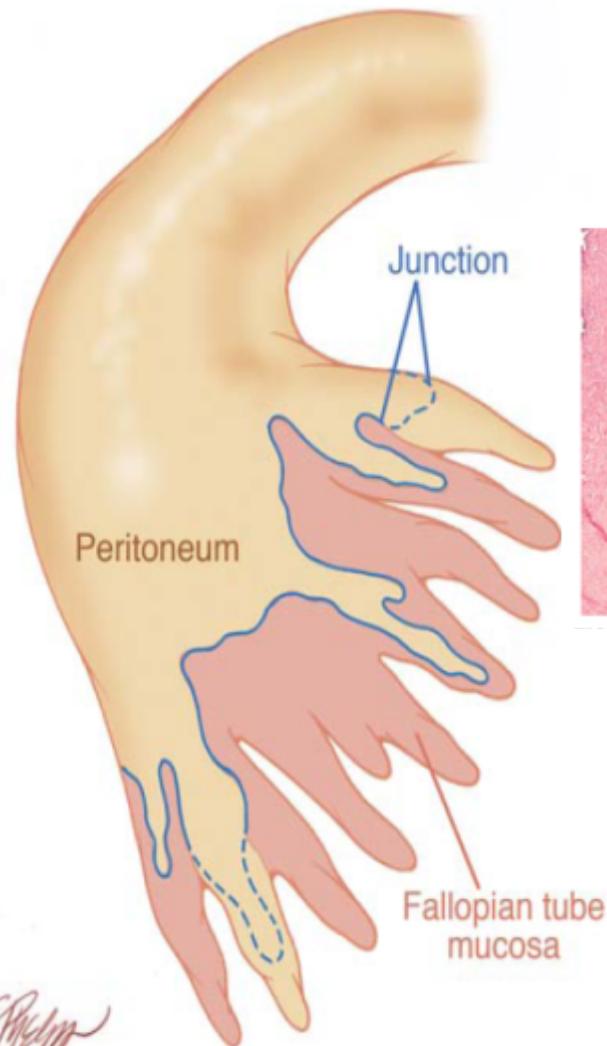


The Fallopian Tube-Peritoneal Junction: A Potential Site of Carcinogenesis

Jeffrey D. Seidman, M.D., Anna Yemelyanova, M.D.,
Richard J. Zaino, M.D., and Robert J. Kurman, M.D.

Int J Gynecol Pathol, Vol. 30, No. 1, January 2011

Jonctions entre le mésothélium ovarien/
péritonéal et l'épithélium müllérien
tubaire



Latent stem cells theory
Crum et al 2013

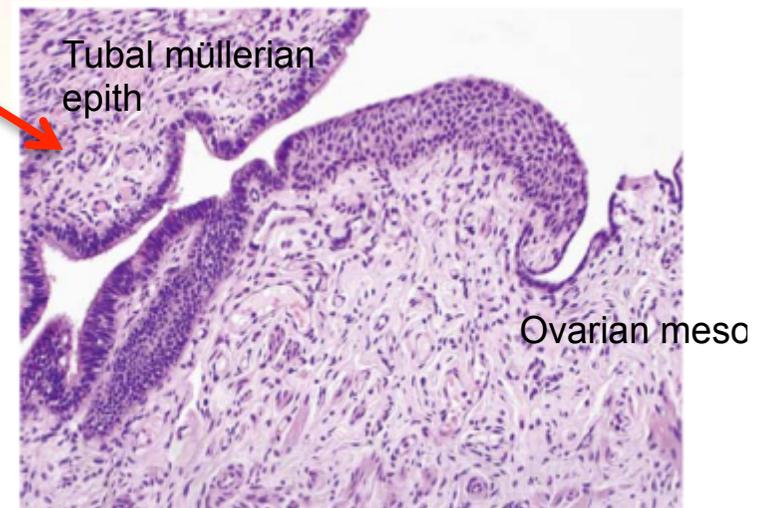


FIG. 6. Transitional metaplasia is flanked by mesothelium on the right side and tubal epithelium on the left.

Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens

Welmoed Reitsma^a, Geertruida H. de Bock^b, Jan C. Oosterwijk^c, Joost Bart^d, Harry Hollema^d, Marian J.E. Mourits^{a,*}

- 366 annexectomies prophylactiques
 - Mutées: 188 BRCA1 115 BRCA2
 - Non mutées: 44
 - Age moyen 44 ans
 - 4 cancers 2 tubaires 2 ovaires: tous BRCA1+
 - 4 STICs (BRCA+) 0 si BRCA-
 - 1 BRCA1+ a développé 1 carcinome séreux pelvien 4,3 ans après chir proph
 - (hyperplasie atypique dans la trompe)
- Faire chirurgie prophylactique avant 40 ans surtout si BRCA1+

Pathology of breast and ovarian cancers among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2* (CIMBA)

Nasim Mavaddat¹, Daniel Barrowdale¹, Irene L. Andrulis², Susan M. Domchek³, Diana Eccles⁴, Heli Nevanlinna⁵, Susan J. Ramus⁶, Amanda Spurdle⁷, Mark Robson⁸, Mark

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 January ; 21(1): 134–147.

- Data from 4325 *BRCA1* and 2568 *BRCA2* pts
 - > 75% lesions de haut grade

Distribution of morphology and grade of ovarian tumors arising in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers

Factor		<i>BRCA1</i> n (%)	<i>BRCA2</i> n (%)	Total n (%)
Morphology	Serous	534 (66)	191 (70)	725 (67)
	Mucinous	11 (1)	4 (1)	15 (1)
	Endometrioid	94 (12)	33 (12)	127 (12)
	Clear cell	8 (1)	8 (3)	16 (1)
	Other	166 (20)	36 (13)	202 (19)
	Total	813	272	1,085
Grade	1	17 (3)	11 (6)	28 (4)
	2	104 (20)	37 (21)	141 (20)
	3	407 (77)	128 (73)	535 (76)
	Total	528	176	704

Number of tumors (n) of each morphology type or grade, and as percentage (%) of all *BRCA1* or *BRCA2*-related tumors where this information is available

Prophylaxie femme mutée -> éviter surtout le cancer de type 2

- L'annexectomie bilatérale sous laparoscopie = geste de référence (INCa 2010), mais...

- Conséquence = castration

- Morbidité opératoire faible

- Kenkhuis 2010: 159 AP coelio

- 1,3% complications intra-op et 3,1% post-op

- Etude lille 2010: 127 AP coelio dont 34 avec HT

- 1,6% complic majeures, 3,9% mineures

- Mais impact significatif sur la qualité de vie

- Signes d'hormonoprivation (BVM, osteoporose, tr sexuels (Benshusan 2009), risque coronarien (Parker 2009))

➤ Conséquences de la castration améliorées par THS

- THS courte durée = pas d'impact apparent sur la réduction du risque de cancer du sein lié à la castration (Rebbeck 2005)
- Mais THS est contre-indiqué chez femme avec ATCD cancer du sein

➤ Réticence de la femme jeune

Cohorte française GENEPSO – Choix de l'annexectomie :

- Femme avec cancer du sein : 62% des + de 40 ans
- Femme sans cancer du sein : 55% des + de 40 ans



Chirurgie pelvienne préventive = décision difficile => prévention temporaire: la fimbriectomie radicale (FR) ?

RATIONNEL DE L'ETUDE

➤ Intérêts

- Majorité des carcinomes séreux pelviens liés aux mutations BRCA1/2 sont d'origine tubaire et peuvent potentiellement être évités par cette chirurgie
- Radicalité de la chirurgie tubaire (exérèse complète de la trompe et des jonctions)
- Evite ménopause précoce (ovaire restant suffisant pour activité hormonale)
- Potentiel de fertilité conservé (PMA)

➤ Mais

- Tx de tumeurs pelviennes se dvpt depuis la trompe non connu avec précision
- Refus possible du second geste chirurgical de castration (annexectomie proposée au plus près de l' âge naturel de la ménopause (50 ans))
- Absence de réduction du risque de cancer du sein par suppression ovarienne

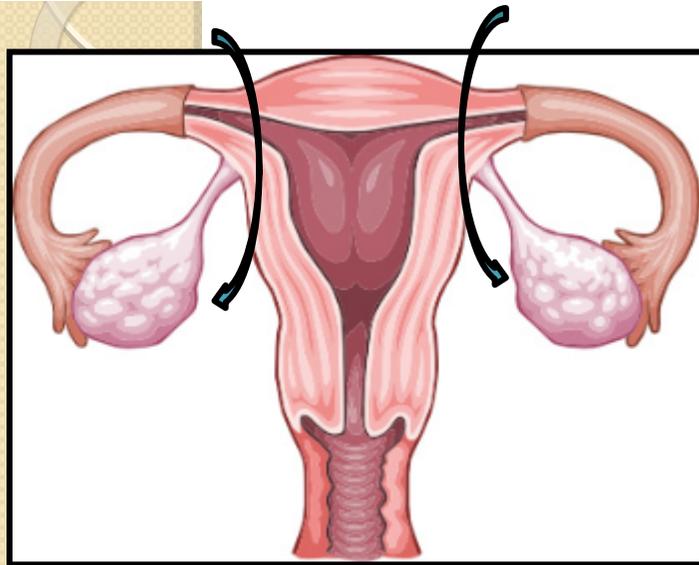
➡ **Nécessité d'une étude prospective** (Greene AJOG

2011)

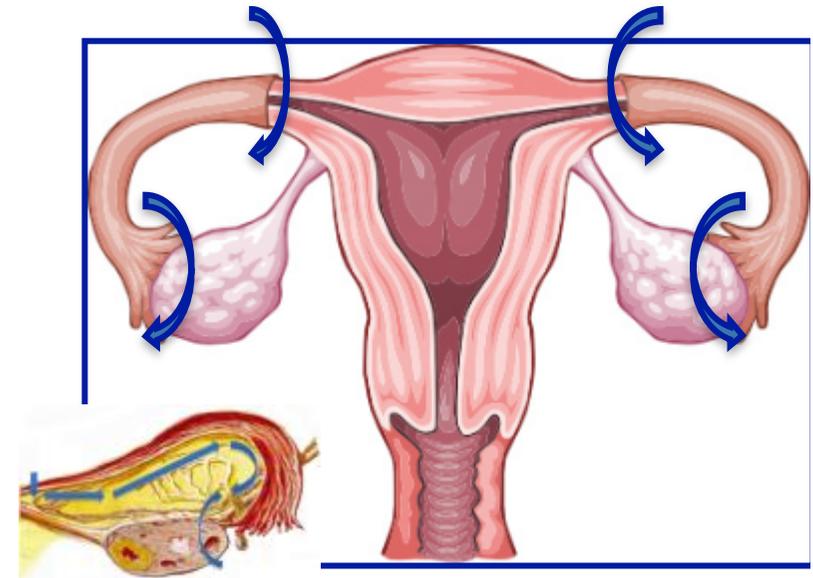
Radical fimbriectomy: A reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ line mutation of BRCA 1 or 2 genes? Rationale and preliminary development

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

Gynecologic Oncology 121 (2011) 472-476



Bilateral Adnexectomy



Bilateral Radical Fimbriectomy

- Geste sous laparoscopie: test des différentes méthodes de section ovarienne
 - Utilisation de ciseaux -> permet etude anat path SEE FIM satisfaisante
- PHRC national 2011
 - Femmes > 35 ans avec risque héréditaire de CO qui refusent l'annexectomie bilatérale

A laparoscopic surgical view showing a radical fimbriectomy. The fallopian tube is visible, and a bipolar coagulator is being used to cauterize the fimbriae. The surrounding pelvic cavity is visible, with the uterus and ovaries partially seen. The surgical field is illuminated, and the instruments are clearly visible.

Fimbriectomie radicale
aux ciseaux et bipolaire

E. Leblanc MD

OBJECTIFS DE L'ETUDE

✓ Principal

Evaluer le taux de cancers séreux pelviens après FR bilatérale

✓ Secondaires

- Evaluer la morbidité de la fimbriectomie: post op-J30 et au-delà
- Déterminer le taux de lésions occultes sur la pièce de fimbriectomie radicale (cancer in situ et invasif au niveau de la trompe ou du fragment d'ovaire attenant)
- Evaluer l'incidence des cancers du sein ou leur récurrence après fimbriectomie
- Déterminer le taux d'ovariectomies secondaires et leur morbidité

CRITERES DE PARTICIPATION

INCLUSION

- Age > 35 ans, grossesses accomplies
- Mutée BRCA 1 ou 2, ou famille sein/ovaire documentée par la généalogie
- **Non prête à l'annexectomie bilatérale** (geste qui sera toujours présenté en 1^{er} de façon systématique)
- Atteinte ou non d'un cancer du sein
- Affiliée à un régime de sécurité sociale
- Consentement éclairé et signé par la patiente avant la mise en place de toute procédure spécifique à l'étude

NON INCLUSION

- Femme ménopausée, définie par :
 - Ovariectomie bilatérale
 - Non hystérectomisée et aménorrhée de plus de 12 mois et/ou FSH > 20 UI/L, estradiol et progestérone effondrés, hors aménorrhée chimio-induite
 - Antécédent d'hystérectomie et FSH > 20 UI/L
- Femme enceinte ou allaitante
- Femme sous tutelle ou curatelle

METHODOLOGIE STATISTIQUE

- ✓ Incidence cumulée des tumeurs pelviennes ~ 10% à 10 ans (Chen 2007)
 - chez les femmes mutées BRCA et en l'absence de chirurgie prophylactique
 - Taux «acceptable» de 3% à 3 ans

- ✓ Méthode dynamique adaptée aux analyses interméd. pour des événements rares : interruption de l'étude si, dans un délai de 3 ans, le nombre de tumeurs pelviennes atteint
 - 2 pour 12 inclusions
 - 3 pour 27 inclusions
 - 4 pour 46 inclusions
 - 5 pour 66 inclusionspour un nombre max de **120** patientes

- ✓ 3 ans après l'inclusion de la dernière patiente :
 - Si 8 tumeurs pelviennes parmi les 120 patientes : stratégie thérapeutique insuffisamment prometteuse

Recrutement/Faisabilité : chaque année, pour l'ensemble des centres participants, on estime à 120-150 femmes jeunes relevant d'une annexectomie bilatérale préventive. Environ la moitié sont réticentes à la castration . La durée de recrutement est donc estimée à 2 ans

BILANS DE L' ETUDE

	INCLUSION	BILAN POST-OPERATOIRE	SUIVIS	SORTIE D' ETUDE
<i>Délais</i>	<i>Dans les 28 jours avant la chirurgie</i>	<i>30 jours après la chirurgie</i>	<i>1 fois/an</i>	
EXAMEN CLINIQUE				
Examen gynécologique	X	X	X	X
Consultation anesthésique	X			
Complications post-opératoires		X		
EXAMENS DE LABORATOIRE				
FSH, oestradiol	X		X (1)	X (1)
LH				X (1)
Inhibine B AMH CA 125	X		X (1)	
EXAMENS PARACLINIQUES				
Echographie (endo et sus-vaginale)			X (2)	
IRM pelvienne			X (3)	

- (1) En cas de troubles des règles ou de symptômes de ménopause
 (2) En cas d' augmentation du marqueur confirmée par un 2nd prélèvement
 (3) En cas de signes cliniques ou doute échographique

CALENDRIER

- Etude interventionnelle, non médicamenteuse, de phase II, multicentrique
- PHRC 2011
- Réglementaire
 - Avis favorable **CPP** 28 novembre 2011
 - Autorisation **AFSSAPS** 24 octobre 2011
- Début de l' étude Janvier 2012
- Fin de l' étude Juin 2017
 - Fin de recrutement : Juin 2014
- Nbre attendu de patientes 120
- Nbre de centres actuels 12 (+ *amendements*)

Prophylactic Salpingectomy and Delayed Oophorectomy as an Alternative for *BRCA* Mutation Carriers

Janice S. Kwon, MD, Anna Tinker, MD, Gary Pansegrau, MD, Jessica McAlpine, MD, Melissa Housty, MSN, Mary McCullum, MSN, and C. Blake Gilks, MD

Table 3. Monte Carlo Simulation of 700 and 1,600 Women With *BRCA1* and *BRCA2* Mutations, Respectively, From Age 30–39 Years in Canada

Testing Strategy	Estimated No. With Breast Cancer (% Risk Reduction Compared With Prophylactic [Bilateral] Salpingectomy at Age 40 y Alone)	Estimated No. With Ovarian Cancer (% Risk Reduction Compared With Prophylactic [Bilateral] Salpingectomy at Age 40 y alone)	Estimated No. of Deaths Attributed to Cardiovascular Disease
<i>BRCA1</i> (n=700)			
Prophylactic (bilateral) salpingectomy at age 40 y	274	123	0
Prophylactic salpingectomy at age 40 y, prophylactic oophorectomy at age 50 y	273 (↓0.4%)	105 (↓14.6%)	0
Bilateral salpingo-oophorectomy at age 40 y	212 (↓22.6%)	95 (↓22.8%)	5
<i>BRCA2</i> (n=1,600)			
Prophylactic (bilateral) salpingectomy at age 40 y	549	122	0
Prophylactic salpingectomy at age 40 y, prophylactic oophorectomy at age 50 y	543 (↓1.1%)	106 (↓13.1%)	0
Bilateral salpingo-oophorectomy at age 40 y	331 (↓39.7%)	97 (↓20.5%)	10

CONCLUSION: Bilateral salpingo-oophorectomy offers the greatest risk reduction for breast and ovarian cancer among *BRCA* mutation carriers. However, when considering quality-adjusted life expectancy, bilateral salpingectomy with delayed oophorectomy is a cost-effective strategy and may be an acceptable alternative for those unwilling to undergo bilateral salpingo-oophorectomy.

(*Obstet Gynecol* 2012;0:1–11)

Cancer Risks for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE

Table 2. Incidence of breast, ovarian, and contralateral breast cancer in *BRCA1* mutation carriers*

Age, y	No.†	PY	Events	Incidence (per 1000 PY)	95% CI
Breast cancer					
<20	4	2.7	0	0	—
20–29	103	230.7	2	8.7	2.2 to 34.7
30–39	222	652.5	11	16.9	9.3 to 30.4
40–49	214	602.2	12	19.9	11.3 to 35.1
50–59	90	249.1	9	36.1	18.8 to 69.4
60–69	43	134.9	1	7.4	1.0 to 52.6
≥70	11	25.4	0	0	—
Total		1897.5	35	18.4	13.2 to 25.7
Ovarian cancer					
<20	4	2.7	0	0	—
20–29	115	272.0	0	0	—
30–39	324	907.0	1	1.1	0.2 to 7.8
40–49	318	674.2	5	7.4	3.1 to 17.8
50–59	140	294.9	6	20.3	8.1 to 51.0
60–69	80	179.0	10	55.9	30.1 to 103.8
≥70	28	83.7	2	23.9	6.0 to 95.5
Total		2413.7	24	9.9	6.6 to 15.1
Contralateral breast cancer					
<20	—	—	—	—	—
20–29	9	11.0	0	0	—
30–39	69	143.9	6	41.7	18.7 to 92.8
40–49	150	329.8	17	51.9	31.2 to 86.5
50–59	127	382.1	10	26.2	14.1 to 48.6
60–69	71	186.8	7	37.5	17.9 to 78.6
≥70	21	54.5	2	36.7	9.2 to 146.8
Total		1107.9	42	37.9	27.8 to 51.7

Table 3. Incidence of breast, ovarian, and contralateral breast cancer in *BRCA2* mutation carriers*

Age, y	No.†	PY	Events	Incidence (per 1000 PY)	95% CI
Breast cancer					
<20	2	1.0	0	0	—
20–29	59	110.7	0	0	—
30–39	182	420.2	5	11.9	5.0 to 28.6
40–49	202	434.4	18	41.4	26.1 to 65.8
50–59	112	262.5	4	15.2	5.7 to 40.6
60–69	51	123.3	2	16.2	4.1 to 64.8
≥70	22	49.4	0	0	—
Total		1401.5	29	20.7	14.4 to 29.8
Ovarian cancer					
<20	2	1.0	0	0	—
20–29	63	125.8	0	0	—
30–39	237	580.7	1	1.7	0.2 to 12.2
40–49	232	566.4	0	0	—
50–59	195	413.0	1	2.4	0.3 to 17.2
60–69	117	267.3	4	15.0	5.6 to 39.9
≥70	39	89.3	1	11.2	1.6 to 79.5
Total		2043.6	7	3.4	1.6 to 7.2
Contralateral breast cancer					
<20	—	—	—	—	—
20–29	1	2.0	0	0	—
30–39	38	50.4	3	59.5	19.2 to 184.6
40–49	114	235.2	4	17.0	6.4 to 45.3
50–59	135	297.0	9	30.3	15.8 to 58.2
60–69	87	221.9	3	13.5	4.4 to 41.9
≥70	24	62.7	0	0	—
Total		869.1	19	21.9	13.9 to 34.3

Table 4. Hazard ratio (HR) estimates for developing breast or contralateral breast cancer after bilateral prophylactic oophorectomy*

Mutation	No. †	PY	With‡ Oophorectomy		Without Oophorectomy		HR BC¶	95% CI	P
			No.	BC§	No.	BC			
All carriers	988	3301	309	18	679	46	0.62	0.35 to 1.09	.10
<i>BRCA1</i>	501	1898	162	9	339	26	0.52	0.24 to 1.13	.10
<i>BRCA2</i>	485	1401	146	9	339	20	0.79	0.35 to 1.80	.58
			No.	CBC	No.	CBC	CBC#		
All carriers	651	1983	315	23	336	38	0.59	0.35 to 0.99	.05
<i>BRCA1</i>	340	1108	173	21	167	21	0.77	0.41 to 1.45	.42
<i>BRCA2</i>	309	870	141	2	168	17	0.16	0.04 to 0.66	.01

Conclusions

- Femmes non mutées
 - Salpingectomie/fimbriectomie chirurgicale > ligature tubaire
 - évite hydrosalpinx, pas d'effet délétère sur ovaire restant (Dietl 2011)
- Femmes mutées BRCA
 - Annexectomie bilatérale reste la référence
 - En cas de refus la FR s'inscrit dans une prophylaxie en 2 temps
 - permet de mettre à l'abri des femmes jeunes de la survenue d'un cancer sévère pelvien (BRCA1++)
 - A n'effectuer que dans le cadre du PHRC++
- Dans les 2 cas la fimbriectomie
 - Préserve la fertilité: néosalpingostomie ou FIV
 - Préserve la féminité: car non castration