

# N° 344-Salpingectomie opportuniste et autres méthodes pour réduire le risque de cancer de l'ovaire, de la trompe de Fallope et du péritoine dans la population générale

La présente directive clinique a été rédigée par le comité des directives de la Société de gynéco-oncologie du Canada (GOC), révisée par le Comité de pratique clinique – gynécologie, le Comité médico-juridique et le Comité de surveillance et de gestion des directives cliniques de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, et approuvée par la direction et le conseil de la GOC ainsi que le Conseil d'administration de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

## AUTEURS PRINCIPAUX

Shannon Salvador, MD, Montréal (Qc)

Stephanie Scott, MD, Halifax (N.-É.)

Julie Ann Francis, MD, Kingston (Ont.)

Anita Agrawal, MD, Saskatoon (Sask.)

Christopher Giede, MD, Saskatoon (Sask.)

Tous les auteurs ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

## Résumé

**Objectif :** La présente directive clinique examine les avantages potentiels de la salpingectomie opportuniste pour prévenir le développement du cancer séreux de grade élevé de l'ovaire, de la trompe de Fallope et du péritoine à la lumière de données probantes actuelles selon lesquelles ce type de cancer prendrait naissance dans la trompe de Fallope.

**Utilisateurs cibles :** Gynécologues, obstétriciens, médecins de famille, infirmières autorisées, infirmières praticiennes, résidents et fournisseurs de soins de santé.

**Population cible :** Femmes adultes (18 ans et plus) :

- qui n'auront plus d'enfants;
- qui subiront une intervention chirurgicale comme une hystérectomie ou une stérilisation permanente et qui prévoient conserver leurs ovaires.

**Options :** Les femmes envisageant une hystérectomie et souhaitant conserver leurs ovaires conservent généralement aussi leurs trompes de Fallope. De plus, celles qui subissent une chirurgie de stérilisation permanente subissent habituellement aussi une ligature des trompes selon des méthodes variées plutôt qu'un retrait chirurgical complet des trompes.

**Résultats :** Les sections « Données probantes appuyant l'hypothèse selon laquelle les CSGE prendraient naissance dans la trompe de Fallope » et « Articles récents sur les répercussions et la sûreté de la salpingectomie opportuniste » reposent sur des études

**Mots clés :** néoplasmes séreux de l'ovaire, néoplasmes de la trompe de Fallope, salpingectomie, prévention primaire

Auteur-Ressource : D<sup>r</sup> Christopher Giede. [christopher.giede@usask.ca](mailto:christopher.giede@usask.ca)

J Obstet Gynaecol Can 2017;39(6):494–508

<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.03.121>

Copyright © 2017 Published by Elsevier Inc. on behalf of The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada/La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada

Ce document fait état des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'une procédure ou d'un mode de traitement exclusifs à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de ces modifications. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite, sous quelque forme que ce soit, sans une permission écrite de l'éditeur.

Les femmes ont le droit et le devoir de prendre des décisions éclairées en matière de soins, en collaboration avec leurs fournisseurs de soins. Pour faciliter ces décisions, il faut offrir aux femmes des renseignements et des conseils fondés sur des données probantes qui soient adaptés à leur culture et à leurs besoins. Il faut chercher à connaître les valeurs, les croyances et les besoins des femmes et de leur famille, et respecter leur choix final en ce qui concerne les soins et les traitements.

pertinentes rédigées en anglais, qui ont été repérées dans PubMed, Medline et la Cochrane Database of Systematic Reviews à l'aide des termes suivants, seuls ou combinés : *high grade serous cancers ovary, fallopian tube, peritoneum, opportunistic salpingectomy, epithelial ovarian cancers, origin, tubal carcinoma in situ, BRCA mutation, prophylactic salpingectomy, inflammation, clear cell et endometrioid*. La recherche initiale a été menée en mars 2015, et une dernière recherche a été effectuée en mars 2016. Dans l'ordre, les données probantes pertinentes ont été tirées de méta-analyses, de revues de la littérature, de directives, d'essais cliniques randomisés, d'études de cohorte prospectives, d'études d'observation, de revues non systématiques, d'études de série de cas ainsi que de rapports. Au total, 458 études ont été repérées, et 56 ont été retenues pour la présente directive. Pour la section « Autres facteurs influant sur le risque de développer un cancer de "l'ovaire" », une recherche générale a été effectuée dans Medline à partir des termes *ovarian neoplasm et prevention*. Ont été inclus dans cette recherche des articles rédigés entre décembre 2005 et mars 2016. Les méta-analyses ont été privilégiées lorsque possible. Des recherches supplémentaires ont également été menées pour chaque sous-descripteurs (p. ex., *ovarian neoplasm et tubal ligation*). D'autres articles pertinents ont été ciblés au moyen d'une vérification des références des revues de la littérature retenues. Les termes *ovarian neoplasm et prevention* ont permis de repérer 10 méta-analyses; les termes *ovarian neoplasm et tubal ligation*, 4 méta-analyses.

**Méthodes de validation :** Le contenu et les recommandations ont été rédigés et acceptés par les auteurs principaux. La direction et le conseil de la Société de gynéco-oncologie du Canada ont examiné le contenu et soumis des commentaires, puis le Conseil d'administration de la SOGC a approuvé la version finale avant publication. La qualité des données probantes a été évaluée à partir des critères de l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) ([tableau 1](#)). L'interprétation des recommandations solides et conditionnelles est décrite dans le [tableau 2](#). Le résumé des conclusions peut être fourni sur demande.

**Avantages, inconvénients et coûts :** L'ajout d'une salpingectomie opportuniste à une hystérectomie ou à une procédure de stérilisation permanente prévue n'a pas entraîné une augmentation des taux de réadmission à l'hôpital (RC : 0,91; IC à 95 % : 0,75-1,10 et RC : 0,8; IC à 95 % : 0,56-1,21, respectivement) ou de transfusion sanguine (RC : 0,86; IC à 95 % : 0,67-1,10 et RC : 0,75; IC à 95 % : 0,32-1,73, respectivement), mais il a entraîné une hausse de la durée des opérations (de 16 minutes et de 10 minutes,

respectivement) selon une étude rétrospective portant sur 43 931 femmes. Le risque de subir des interventions répétées pour une pathologie tubaire chez les femmes ayant conservé leurs trompes de Fallope après une hystérectomie était au moins deux fois plus élevé (RC : 2,13; IC à 95 % : 1,88-2,42, selon une étude fondée sur une population de 170 000 femmes). Selon des experts, si les gynécologues généralistes envisageaient systématiquement de retirer les trompes de Fallope lors d'une hystérectomie ou d'une procédure de stérilisation et d'aiguiller toutes les patientes aux prises avec un CSGE vers une consultation en oncologie génétique et un dépistage génétique, le taux de CSGE pourrait diminuer de 40 % au cours des 20 prochaines années.

**Mise à jour de directives cliniques :** Une revue des données probantes sera menée cinq ans après la publication de la présente directive clinique afin de déterminer si une mise à jour complète ou partielle s'impose. Cependant, si de nouvelles données probantes importantes sont publiées avant la fin du cycle de cinq ans, le processus pourrait être accéléré afin que certaines recommandations soient mises à jour rapidement.

**Parrains :** La présente directive clinique a été élaborée à l'aide de ressources financées par la Société de gynéco-oncologie du Canada et la SOGC.

#### Déclarations sommaires :

1. Les cancers séreux de grade élevé de l'ovaire, de la trompe de Fallope et du péritoine (cancer primitif) représentent environ 70 % de tous les cancers épithéliaux. Ils diffèrent des autres cancers de ce type sur le plan de leur tableau clinique, de leur stade le plus fréquent, de leur réponse aux traitements, de leur pronostic global et de leur taux de récurrence (haute).
2. Les cancers de la trompe de Fallope, que l'on croyait très rares par le passé, sont des cancers séreux de grade élevé dans environ 90 % des cas et sont associés à des lésions précurseurs (carcinomes séreux intraépithéliaux tubaires); des lésions précurseurs n'ont pas été détectées sur la surface épithéliale ovarienne (haute).
3. La Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique a modifié en 2014 son système de stadation des cancers séreux de grade élevé afin de combiner l'ovaire, la trompe de Fallope et le péritoine (cancer primitif) comme sites primaires de la maladie, ce qui reflète la difficulté de bien cibler l'origine de ce type de cancer (haute).
4. Une salpingo-ovariectomie bilatérale prophylactique peut réduire le risque de cancers séreux de grade élevé de 80 à 90 % chez les porteuses de mutations des gènes du cancer du sein (haute).
5. On trouve des carcinomes séreux intraépithéliaux tubaires dans 5 à 6 % des trompes de Fallope retirées de femmes présentant des mutations des gènes du cancer du sein ayant subi une salpingo-ovariectomie prophylactique (haute).
6. Les carcinomes séreux intraépithéliaux tubaires sont le plus souvent observés dans la *fimbria* à l'extrémité des trompes de Fallope et présentent des mutations du gène *p53* identiques à celles des cancers associés (haute).
7. On croit désormais que les carcinomes à cellules claires et endométrioïdes découlent de lésions endométrioïdes situées dans le pelvis ou autour des ovaires (haute).
8. Utilisés pendant plus de 10 ans, les contraceptifs oraux réduisent de 50 % le risque à vie de cancer de « l'ovaire » (haute).
9. La ligature des trompes réduit le risque de cancer endométrioïde de 52 % et celui de cancer à cellules claires de 48 %, vraisemblablement en bloquant les menstruations rétrogrades et en prévenant la formation de dépôts endométrioïdes dans le pelvis. Cette intervention ne réduit toutefois le risque de cancer séreux de grade élevé que de 19 %, ce qui concorde avec la théorie voulant que ce

## SIGLES

AAS	Acide acétylsalicylique
BRCA	Gène du cancer du sein
CEO	Cancer épithélial de l'ovaire
CO	Contraceptif oral
CSGE	Cancer séreux de grade élevé
CSIT	Carcinome séreux intraépithélial tubaire
FIGO	Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
FIV	Fécondation in vitro
IC	Intervalle de confiance
LBT	Ligature bilatérale des trompes
RC	Rapport de cotes
RR	Risque relatif

type de cancer prene naissance dans le segment distal des trompes de Fallope toujours en place (moyenne).

10. L'approche ayant le plus grand potentiel de réduction du risque est la salpingo-ovariectomie bilatérale qui, dans le cadre de la Nurses' Health Study, a entraîné une réduction du taux de mortalité attribuable au cancer de « l'ovaire » de 94 %. Le risque global de mortalité toutes causes confondues après une salpingo-ovariectomie bilatérale a cependant augmenté de 12 %, ce qui reflète l'effet protecteur des œstrogènes contre les maladies cardiovasculaires chez les femmes de moins de 50 ans (haute).
11. À l'heure actuelle, l'influence de l'alimentation et de l'obésité sur le risque de cancer de « l'ovaire » est incertaine et doit être approfondie (basse).
12. Le rôle de la metformine dans la prévention primaire du cancer de « l'ovaire » devra être éclairci dans le cadre d'autres recherches (basse).
13. Les données probantes sont insuffisantes pour établir un lien entre l'utilisation de produits contenant du talc et le cancer de « l'ovaire » (moyenne).
14. Il a été démontré que l'acide acétylsalicylique réduisait le risque de cancer de « l'ovaire »; toutefois, l'influence des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'acétaminophène est incertaine (moyenne).
15. Jusqu'à présent, aucun protocole de dépistage ne s'est révélé efficace pour réduire le taux de mortalité attribuable au cancer de « l'ovaire » dans la population générale (moyenne).
16. Aucun lien n'a été établi entre l'utilisation de médicaments stimulant l'ovulation et le cancer de « l'ovaire » (moyenne).
17. Le traitement de l'endométriose pourrait atténuer le risque de cancer de « l'ovaire » (basse).
18. La pratique d'une salpingectomie opportuniste durant une hystérectomie pour des troubles gynécologiques bénins n'augmente pas le taux de complications, la durée du séjour à l'hôpital ni le délai global de rétablissement. Elle augmente toutefois légèrement la durée de l'opération (moyenne).

19. La conservation des trompes de Fallope durant une hystérectomie augmente le risque d'interventions répétées pour des pathologies tubaires (moyenne).

20. Des études en population générale seront nécessaires pour déterminer si la salpingectomie opportuniste peut réduire l'incidence de cancer séreux de grade élevé (moyenne).

### Recommandations

1. L'utilisation de contraceptifs oraux réduit le risque de cancer séreux de grade élevé et devrait être abordée dans le cadre de consultations sur la contraception (forte, haute).
2. En ce qui concerne la contraception permanente, il a été démontré que la ligature des trompes avait l'avantage supplémentaire de réduire le risque de cancer séreux de grade élevé. Cela dit, le retrait complet des trompes de Fallope pourrait procurer un avantage encore plus grand, et devrait également être abordé (forte, haute).
3. Le retrait des ovaires peut augmenter le risque de maladies cardiovasculaires chez les femmes en préménopause; cette intervention n'est pas recommandée en l'absence d'indications cliniques (forte, haute).
4. Le dépistage dans la population générale ne devrait pas être promu comme méthode de réduction du risque du cancer de « l'ovaire » (forte, haute).
5. Lorsqu'on envisage de procéder à une hystérectomie et de laisser les ovaires *in situ*, il faut discuter du fait que le retrait des trompes de Fallope facilement accessibles peut réduire le risque de cancer séreux de grade élevé sans risque supplémentaire lié à l'intervention, et que cette procédure est recommandée (forte, moyenne).
6. Il faudrait mettre en place des bases de données sur les soins chirurgicaux pour l'ensemble de la population afin de recueillir prospectivement des données et de suivre l'effet de la salpingectomie opportuniste sur les taux globaux de morbidité et de mortalité, en particulier dans le contexte du cancer séreux de grade élevé (forte, moyenne).

## INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire est la cinquième cause de décès attribuable au cancer chez les femmes au Canada; chaque année, on recense environ 2 800 nouveaux cas et 1 750 décès<sup>1</sup>. Le taux de survie global à 5 ans, qui se chiffre à environ 40 %, demeure faible<sup>2</sup>. Or, nous en sommes venus à la conclusion que le cancer de « l'ovaire » est en fait un spectre de maladies avec des étiologies différentes. Après des examens pathologiques exhaustifs réalisés à partir de CSGE de l'ovaire, une théorie a été avancée selon laquelle la plupart de ces cancers prendraient naissance dans les trompes de Fallope<sup>3</sup>. Si tel est le cas, une salpingectomie opportuniste bilatérale devrait être envisagée comme mesure pour prévenir le développement d'un CSGE de la trompe de Fallope, de l'ovaire ou du péritoine (cancer primitif).

Plusieurs sociétés nationales et internationales de gynécologie (Société de gynéco-oncologie du Canada,<sup>4</sup> American Congress of Obstetricians and Gynecologists<sup>5</sup>, Society of Gynecologic Oncology<sup>6</sup> et Kommission Ovar<sup>7</sup>) ont publié des déclarations fondées sur des opinions d'experts dans lesquelles elles recommandent aux médecins d'aborder les avantages et les risques de la salpingectomie opportuniste avec leurs patientes avant une hystérectomie ou une stérilisation chirurgicale irréversible étant donné les solides données probantes appuyant le potentiel de cette approche pour prévenir le cancer. Des études doivent être menées à l'échelle nationale pour recueillir des données de façon

prospective afin d'évaluer les effets à long terme de la salpingectomie opportuniste.

### Données probantes appuyant l'hypothèse selon laquelle les CSGE prendraient naissance dans la trompe de Fallope

#### Physiopathologie du CSGE

Les CSGE sont le type de CEO le plus répandu et représentent 70 % des cas<sup>8</sup>. Les autres sous-types histologiques de CEO, notamment le cancer endométrioïde, le cancer à cellules claires, le cancer mucineux et le cancer séreux de bas grade, se manifestent tous de façon très différente<sup>3, 8-10</sup>. Ces sous-types diffèrent des CSGE, car ils peuvent être diagnostiqués plus rapidement, réagissent différemment aux traitements actuels et présentent des pronostics globaux et des taux de récurrence variés. L'origine qu'on leur attribue varie également.

Les CSGE diffèrent des autres catégories de CEO, car ils affichent presque tous une mutation du gène *p53*, probablement une des premières mutations déclenchant la carcinogenèse<sup>11</sup>. Ils sont également associés à des mutations de l'antigène Ki-67. Des mutations somatiques ou germinales des gènes *BRCA* sont observables dans 30 à 50 % des tumeurs<sup>12-15</sup>. La combinaison d'une mutation du gène *p53* et d'un dysfonctionnement des gènes *BRCA* entraîne une grave anomalie de la réparation de l'ADN, ce qui fait que les CSGE réagissent très fortement à la chimiothérapie. Toutefois, cette anomalie entraîne également des mutations rapides : la tumeur acquiert donc une

**Tableau 1. Interprétation de la méthode GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)**

Solidité de la recommandation	Définition
Solide	Pleine confiance dans le rapport entre les conséquences souhaitables et les effets indésirables (c'est-à-dire le fait que les conséquences souhaitables sont plus importantes que les effets indésirables, ou l'inverse).
Faible <sup>a</sup>	Confiance moindre dans le rapport entre les conséquences souhaitables et indésirables.
Qualité des données probantes	Définition
Élevée ++++	Nous sommes très convaincus que l'effet réel est proche de l'estimation.
Moyenne +++0	Nous avons une confiance moyenne dans l'estimation de l'effet : l'effet réel est probablement proche de l'estimation, mais il pourrait aussi être considérablement différent.
Faible ++00	Notre confiance dans l'estimation de l'effet est limitée. L'effet réel pourrait être considérablement différent de l'estimation.
Très faible +000	Nous avons très peu confiance dans l'estimation de l'effet : il est probable que l'effet réel soit considérablement différent de l'estimation.

Exemples :

Solide, Moyenne|+++0 : Recommandation solide, données probantes de qualité moyenne

Faible, Faible|++00 : Recommandation faible, données probantes de qualité faible

Adapté de : H. Schünemann, J. Brozek, G. Guyatt et A. Oxman, éditeurs. *The GRADE Handbook*, groupe de travail GRADE, 2013. Accessible à l'adresse : <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>. Consulté le 2 janvier 2017.

<sup>a</sup> Il ne faut pas confondre recommandation faible avec données probantes de qualité faible et recommandation incertaine.

**Tableau 2. Évaluation et interprétation des recommandations solides et conditionnelles**

Évaluation/ interprétation	Recommandation solide (« Nous recommandons »)	Recommandation conditionnelle (« Nous suggérons »)
Évaluation par le comité de la directive	Il est évident pour le comité que les répercussions nettes et souhaitées de la stratégie surpassent celles de l'option de rechange.	Il est moins évident pour le comité que les répercussions nettes et souhaitées de la stratégie surpassent celles de l'option de rechange.
Incidences sur les patientes	La plupart des personnes dans cette situation souhaiteraient suivre les mesures recommandées, et peu ne le voudraient pas.	La plupart des personnes dans cette situation souhaiteraient suivre les mesures suggérées, mais plusieurs ne le voudraient pas.
Incidences sur les cliniciens	La plupart des personnes devraient recevoir l'intervention. L'application de cette recommandation conformément à la directive pourrait servir de critère de qualité ou d'indicateur de rendement.	Les cliniciens doivent reconnaître que différents choix seront appropriés selon les patients et qu'ils doivent aider chaque personne à prendre une décision de gestion cohérente avec ses valeurs et ses préférences.
Incidences sur les décideurs	La recommandation peut être adoptée comme politique dans la plupart des situations.	L'élaboration de politiques nécessitera un débat de fond et la participation de divers intervenants.

Adapté de : H. Schünemann, J. Brozek, G. Guyatt et A. Oxman, éditeurs. *The GRADE Handbook*, groupe de travail GRADE, 2013. Accessible à l'adresse : <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>. Consulté le 2 janvier 2017.

résistance contre les traitements, ce qui cause des récives fréquentes.

### Hypothèses antérieures sur le cancer primitif de la trompe de Fallope

Parmi les hypothèses antérieures sur l'origine des CSGE, mentionnons la théorie de l'ovulation continue et celle de la sécrétion excessive de gonadotrophines. Dans la première, on supposait qu'il y avait une corrélation positive entre le nombre de cycles d'ovulation au cours de la vie d'une femme et le risque de cancer de « l'ovaire » en raison des dommages et des réparations subis à répétition par la surface épithéliale ovarienne<sup>16</sup>. La deuxième théorie veut que des taux élevés de gonadotrophines et d'œstrogènes entraînent la stimulation et la prolifération des cellules épithéliales ovariennes<sup>17</sup>. La validité de ces hypothèses n'a jamais été appuyée par la détection de lésions préinvasives dans des ovaires retirés chirurgicalement.

Le cancer primitif de la trompe de Fallope était auparavant considéré comme un cancer gynécologique très rare. En effet, moins de 2 500 cas ont été signalés avant 2008; on croyait donc que ce type de cancer n'était en cause que dans 1 % des tumeurs malignes des voies génitales féminines<sup>18</sup>. Cette situation était attribuable à la définition très stricte entourant le diagnostic du cancer primitif de la trompe de Fallope, selon laquelle le site d'origine du cancer devait présenter la plus grande masse tumorale<sup>19, 20</sup>. Ces cancers prennent souvent la forme d'une tumeur dans une trompe de Fallope, et l'occlusion de la *fimbria* empêche le cancer de se propager dans l'abdomen. La forme histologique de cancer prenant naissance dans la trompe de Fallope la plus répandue est le CSGE, qui représente près de 90 % des cas. Des lésions précurseurs ont été détectées et catégorisées comme étant des « carcinomes tubaires *in situ* ». Ces lésions sont souvent observées dans la *fimbria* adjacente à

un cancer invasif, ce qui laisse présumer une transition histologique directe<sup>21</sup>. Le précédent système de stadation de la FIGO classait les cancers de la trompe de Fallope dans une catégorie à part et présumait que les CSGE étaient d'origine ovarienne. Son plus récent système tient compte des observations concernant les lésions précurseurs de CSGE dans les trompes de Fallope et les mutations génétiques, et regroupe le cancer de l'ovaire, le cancer de la trompe de Fallope et le cancer primitif du péritoine dans une seule catégorie<sup>22</sup>. Des directives ont été proposées pour déterminer le site principal d'un CSGE à partir d'examen macroscopiques et histologiques minutieux<sup>23</sup>.

### Porteuses de mutations des gènes *BRCA* et données associées à la salpingo-ovariectomie prophylactique

Le risque à vie de contracter un CSGE de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou du péritoine approche les 30 % chez les porteuses d'une mutation du gène *BRCA2*, et peut atteindre 60 % chez les porteuses d'une mutation du gène *BRCA1*<sup>15</sup>. Dans cette population, une salpingo-ovariectomie peut réduire ce risque de 80 à 90 %<sup>24, 25</sup>. Le taux de détection d'un CSGE chez ces femmes durant une chirurgie prophylactique varie entre 5 et 15 %<sup>26–28</sup>. À l'examen pathologique, les lésions précurseurs sont principalement observées dans le segment distal de la trompe de Fallope, et non dans l'ovaire; des lésions épithéliales précancéreuses appelées CSIT sont également observables dans le segment distal des trompes dans 5 à 6 % des cas<sup>26, 29–31</sup>.

Ces conclusions sur les CSGE et les CSIT dont la présence est insoupçonnée ont entraîné l'élaboration du protocole de coupe et d'examen exhaustif de la *fimbria* SEE-FIM (*Sectioning and Extensively Examining the FIMbria*)<sup>32</sup>, qui exige que les trompes de Fallope fassent l'objet d'un examen plus exhaustif. Depuis la mise en œuvre de ce protocole, on a observé une augmentation (8 %) des CSIT

détectés dans les trompes de Fallope retirées de façon prophylactique<sup>33</sup>. D'autres examens ont révélé que les CSIT présentaient également des mutations du gène *p53* et de l'antigène Ki-67, à l'instar des CSGE<sup>32, 33</sup>. Les données recueillies montrent que les femmes à qui l'on a seulement retiré les ovaires durant une chirurgie prophylactique sont plus à risque de développer un CSGE primitif du péritoine (11 %) <sup>28</sup> que celles à qui l'on a également retiré les trompes de Fallope (5 %) <sup>34</sup>.

#### Données probantes sur l'origine tubaire de la majorité des CSGE dans la population générale

Après la mise en œuvre du protocole SEE-FIM appelant à l'évaluation pathologique de tous les cas de CSGE extra-utérins, des CSIT ont été détectés chez 40 à 60 % des femmes ayant initialement reçu un diagnostic de cancer primitif de l'ovaire<sup>35-37</sup> ou du péritoine<sup>38, 39</sup>. Ces lésions précancéreuses ont été observées dans la *fimbria* à l'extrémité de la trompe de Fallope et affichaient des mutations du gène *p53* identiques à celles observées dans les cancers adjacents<sup>35</sup>. Il a également été démontré que les CSIT présentaient une variation du nombre de copies de gènes semblable à celle des CSGE invasifs adjacents, ce qui laisse présumer une relation clonale entre les deux processus pathologiques<sup>36</sup>. La découverte de CSIT dans les trompes de Fallope a entraîné la recherche de lésions précurseurs. Ces lésions sont maintenant décrites comme présentant une « signature *p53* », car elles ont une importante immunopositivité au gène *p53* dans l'épithélium des trompes de Fallope, autrement bénin en apparence<sup>40</sup>. D'autres études ont observé une mutation du gène *p53* commune entre la signature *p53* et un CSIT adjacent<sup>40</sup> ainsi que la signature *p53* dans les trompes de Fallope de porteuses de mutations des gènes *BRCA*, mais pas dans les ovaires adjacents<sup>41</sup>. Sur le plan biologique, il se pourrait que les CSGE prennent principalement naissance dans la *fimbria* à l'extrémité de la trompe de Fallope. Tout d'abord, la surface de contact de la *fimbria* est vaste en comparaison avec celle du reste de la trompe de Fallope et de l'ovaire; le risque de développer un cancer est donc proportionnellement plus élevé. Deuxièmement, les trompes de Fallope sont composées de cellules müllériennes, susceptibles d'être à l'origine de cancers de type séreux. Finalement, les trompes de Fallope baignent dans un environnement pro-inflammatoire, décrit à la section suivante; celui-ci pourrait favoriser le développement de la signature *p53* et des mutations<sup>42</sup>.

#### Environnement inflammatoire dans les trompes de Fallope

À chaque ovulation, un environnement pro-inflammatoire prend place dans l'extrémité distale de la trompe de Fallope. Une importante infiltration de leucocytes, de

cytokines inflammatoires et de dérivés réactifs de l'oxygène a été détectée lorsque cette extrémité baigne dans le liquide folliculaire sécrété durant l'ovulation<sup>42-44</sup>. Il a été avancé que l'exposition continue à l'environnement ovulatoire entraînerait les dommages à l'ADN et les mutations au gène *p53* détectés dans la *fimbria* à l'extrémité de la trompe de Fallope et menant au développement de CSIT et de CSGE invasifs<sup>42</sup>. Les facteurs reconnus pour réduire le risque de CSGE, comme l'utilisation de contraceptifs oraux, la hausse de la parité et l'allaitement maternel, réduisent la fréquence des ovulations et diminuent par le fait même l'exposition des trompes de Fallope à ces facteurs d'inflammation.

Les menstruations ont également été associées à l'inflammation dans les trompes de Fallope. En effet, en présence de menstruations rétrogrades, le sang riche en fer se déplace dans les trompes de Fallope à chaque cycle menstruel, et il a été démontré que le stress oxydatif attribuable au fer provoquait des changements de nature cancéreuse dans les cellules<sup>45</sup>. Ce passage du sang menstruel s'accompagne également de cytokines, d'autres irritants tels que le talc<sup>44</sup> et d'infections transmissibles sexuellement<sup>46</sup>, des facteurs ayant été associés au cancer de « l'ovaire »<sup>47, 48</sup>. Les méthodes de stérilisation qui bloquent les trompes de Fallope et empêchent le passage de ces irritants sont étroitement liées à une diminution du risque de développer un cancer de « l'ovaire »<sup>49</sup>.

#### Trompes de Fallope et sous-types de cancers gynécologiques non séreux

Les carcinomes à cellules claires et les carcinomes endométrioïdes sont d'autres formes de CEO auxquelles on a déjà attribué une origine ovarienne. Cependant, on croit maintenant qu'ils découlent de lésions endométrioïdes se trouvant autour de l'ovaire<sup>50, 51</sup>. Une endométriose découle de l'implantation de cellules endométriales à l'extérieur de l'utérus. Elle provoque une inflammation importante et déclenche la sécrétion de cytokines et de prostaglandines dans les tissus environnants qui sont exposés à la maladie<sup>52</sup>. Les cancers à cellules claires et les cancers endométrioïdes qui se développent dans une endométriose présentent souvent des mutations communes. Il a été démontré que la stérilisation tubaire diminuait de façon significative le risque de cancer à cellules claires et endométrioïde de « l'ovaire », probablement parce qu'elle bloque les menstruations rétrogrades<sup>49</sup>.

#### Déclarations sommaires

1. Les cancers séreux de grade élevé de l'ovaire, de la trompe de Fallope et du péritoine (cancer primitif) représentent environ 70 % de tous les cancers

épithéliaux. Ils diffèrent des autres cancers de ce type sur le plan de leur tableau clinique, de leur stade le plus fréquent, de leur réponse aux traitements, de leur pronostic global et de leur taux de récurrence (haute).

2. Les cancers de la trompe de Fallope, que l'on croyait très rares par le passé, sont des cancers séreux de grade élevé dans environ 90 % des cas et sont associés à des lésions précurseurs (carcinomes séreux intraépithéliaux tubaires); des lésions précurseurs n'ont pas été détectées sur la surface épithéliale ovarienne (haute).
3. La Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique a modifié en 2014 son système de stadation des cancers séreux de grade élevé afin de combiner l'ovaire, la trompe de Fallope et le péritoine (cancer primitif) comme sites primaires de la maladie, ce qui reflète la difficulté de bien cibler l'origine de ce type de cancer (haute).
4. Une salpingo-ovariectomie bilatérale prophylactique peut réduire le risque de cancers séreux de grade élevé de 80 à 90 % chez les porteuses de mutations des gènes du cancer du sein (haute).
5. On trouve des carcinomes séreux intraépithéliaux tubaires dans 5 à 6 % des trompes de Fallope retirées de femmes présentant des mutations des gènes du cancer du sein ayant subi une salpingo-ovariectomie prophylactique (haute).
6. Les carcinomes séreux intraépithéliaux tubaires sont le plus souvent observés dans la *fimbria* à l'extrémité des trompes de Fallope et présentent des mutations du gène *p53* identiques à celles des cancers associés (haute).
7. On croit désormais que les carcinomes à cellules claires et endométrioïdes découlent de lésions endométrioïdes situées dans le pelvis ou autour des ovaires (haute).

## Autres facteurs influant sur le risque de développer un cancer de « l'ovaire »

### Contraceptifs oraux

La relation entre l'utilisation de contraceptifs oraux et le cancer de « l'ovaire » a été largement étudiée. Le risque de cancer de « l'ovaire » diminue proportionnellement à la durée d'utilisation des CO. Il diminue en moyenne de 5 à 8 % par année d'utilisation<sup>53</sup>. Une méta-analyse récente de 55 études a démontré que les femmes qui prennent des CO pendant plus de 10 ans voient leur risque de cancer de « l'ovaire » au cours de la vie diminuer de 50 %<sup>54</sup>.

Faber et ses collaborateurs<sup>55</sup> se sont penchés sur la relation potentielle entre la dose hormonale et le risque de cancer de « l'ovaire ». La seule conclusion claire qu'ils ont pu tirer

de leur analyse d'une étude cas témoins est que les préparations de progestatif seul ne réduisaient pas le risque de cancer de « l'ovaire ». Ils n'ont pas observé de relation entre la dose d'œstrogène ou de progestatif et le degré de réduction du risque. Ils ont donc conclu que toute contraception orale combinée est efficace pour réduire le risque de cancer, pourvu qu'elle inhibe l'ovulation.

La relation entre l'utilisation de CO et la réduction du risque de cancer de « l'ovaire » de formes histologiques précises n'a pas fait l'objet d'études aussi approfondies<sup>53</sup>. Cependant, selon une étude prospective menée par Yang et ses collaborateurs<sup>55</sup>, l'utilisation de CO réduirait le risque de cancer séreux et endométrioïde de « l'ovaire », mais augmenterait le risque de cancer mucineux.

### Ligature des trompes

La ligature des trompes a été associée à une diminution du risque de cancer de « l'ovaire » il y a déjà un certain temps. Des analyses plus récentes sont arrivées à quantifier le degré de réduction du risque pour différents sous-types histologiques de cancer de « l'ovaire »<sup>49, 56, 57</sup>. Une méta-analyse de 13 études a montré que la ligature des trompes était associée à un RR de 0,4 pour les cancers endométrioïdes et de 0,73 pour les cancers séreux; aucune réduction du risque de cancers mucineux n'a toutefois été observée<sup>56</sup>. Une analyse groupée menée par Sieh et ses collaborateurs<sup>49</sup> a démontré que la ligature des trompes engendrait une réduction du risque de 52 % pour les cancers endométrioïdes (RC : 0,48; IC à 95 % : 0,40-0,59;  $P < 0,001$ ); de 48 % pour les cancers à cellules claires (RC : 0,52; IC à 95 % : 0,40-0,67;  $P < 0,001$ ); et de 32 % pour les cancers mucineux invasifs (RC : 0,68; IC à 95 % : 0,52-0,89;  $P = 0,005$ ). La réduction du risque de cancer séreux invasif de « l'ovaire » se chiffrait à seulement 19 % (RC : 0,81; IC à 95 % : 0,74-0,89;  $P < 0,001$ ). Aucun lien n'a été établi entre la ligature des trompes et le risque de tumeur mucineuse ou séreuse à la limite de la malignité. Les chercheurs ont tenu compte de la parité et de l'utilisation de CO dans leur analyse.

La relation entre la réduction du risque et les sous-types histologiques concorde avec les théories actuelles concernant la pathogénie variable des divers types de cancer de « l'ovaire ». La diminution du risque de cancer endométrioïde et à cellules claires après une ligature des trompes appuie la théorie selon laquelle ces types de cancer naissent de cellules endométriales exfoliées, alors que les CSGE semblent plutôt prendre principalement naissance dans le segment distal de la trompe de Fallope. Ainsi, pour réduire sensiblement le risque de cancer séreux invasif, il faut procéder à l'ablation ou au retrait des trompes.

### Salpingo-ovariectomie bilatérale durant une hystérectomie

Une ovariectomie opportuniste effectuée durant une hystérectomie contribue à réduire le risque de cancer de « l'ovaire », mais entraîne une hausse de la mortalité toutes causes confondues<sup>58</sup>. La Nurses' Health Study [étude sur la santé des infirmières] a constaté que le taux de mortalité associé au cancer de « l'ovaire » chez les femmes qui avaient subi une hystérectomie, mais conservé leurs ovaires était de seulement 0,03 %. Le nombre de décès toutes causes confondues et attribuables à d'autres types de cancer était plus élevé chez les femmes ayant subi une salpingo-ovariectomie bilatérale au moment de l'hystérectomie<sup>58</sup>. Bien que le taux de décès attribuables au cancer de « l'ovaire » ait diminué de 94 % (rapport de risque : 0,06; IC à 95 % : 0,02-0,21), le risque de mortalité toutes causes confondues a augmenté de 12 % (rapport de risque : 1,12; IC à 95 % : 1,03-1,21). Cette étude a également conclu que les femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale avant l'âge de 50 ans et n'ayant jamais eu recours à une œstrogénothérapie substitutive couraient un risque significativement plus élevé de mourir d'une coronaropathie (rapport de risque : 1,98; IC à 95 % : 1,18-3,32). Selon une méta-analyse d'études observationnelles, une ovariectomie doublerait le risque de maladie cardiovasculaire (RR : 2,62; IC à 95 % : 2,05-3,35)<sup>59</sup>. De même, le risque d'accident vasculaire cérébral serait accru chez les femmes ayant subi une ovariectomie et ne prenant pas d'œstrogénothérapie substitutive; la Nurses' Health Study a d'ailleurs constaté une augmentation de près du double (rapport de risque : 1,85; IC à 95 % : 1,09-3,16)<sup>58</sup>.

Nous ne recommandons pas de procéder à une ovariectomie unilatérale durant une hystérectomie malgré la diminution du risque de cancer de « l'ovaire » qui en découle. La réduction du risque n'est pas aussi importante que dans le cas d'une salpingo-ovariectomie bilatérale, et les femmes qui choisissent de conserver un seul ovaire risquent de devoir subir des interventions répétées pour diverses raisons<sup>57</sup>.

### Alimentation et obésité

L'influence de l'alimentation sur le risque de cancer de « l'ovaire » ne fait pas l'unanimité. Une récente revue systématique d'études prospectives portant sur plus de 200 cas de cancer de « l'ovaire » (n = 24) a constaté que la consommation de matières grasses totales, animales et laitières ainsi que de nitrates augmentait le risque de cancer de « l'ovaire ». La consommation de viande rouge ne semblait pas entraîner une augmentation de ce risque. Les légumes — plus particulièrement les isoflavones et les flavonoïdes — ont été associés à une diminution du risque de cancer de « l'ovaire »<sup>60</sup>.

Selon une récente étude de Merritt et ses collaborateurs<sup>61</sup>, une consommation élevée d'oméga-3 pourrait réduire le risque de CEO, tandis qu'une consommation élevée de gras trans augmenterait ce risque. Une étude cas témoins menée auprès de 1 000 personnes en Chine a constaté que le RC associé à une consommation accrue d'aliments conservés et au risque de développer un CEO se chiffrait à 1,78 (IC à 95 % : 1,35-2,34)<sup>62</sup>. La NIH-AARP Diet and Health Study [étude sur l'alimentation et la santé NIH-AARP] menée aux États-Unis a conclu qu'une consommation « élevée » de nitrites d'origine animale augmentait le risque de cancer de « l'ovaire » de 34 % (IC à 95 % : 1,05-1,69)<sup>63</sup>.

En 2007, une méta-analyse de 24 études a conclu que le RC associé au risque de développer un CEO se chiffrait à 1,3 (IC à 95 % : 1,1-1,5) chez les femmes obèses (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) par rapport aux femmes non obèses<sup>64</sup>. Aucun lien n'a toutefois été établi entre l'obésité et les sous-types de cancer de « l'ovaire » dans le cadre de cette méta-analyse. Un examen subséquent de 15 études cas témoins a révélé que l'obésité augmentait le risque de cancer sévère à la limite de la malignité, de cancer mucineux invasif et de cancer endométrioïde invasif de « l'ovaire »<sup>65</sup>. Aucune association n'a été établie entre l'obésité et le risque de cancer sévère invasif de « l'ovaire ». Les résultats ont été présentés sous la forme d'un RC pour chaque augmentation de l'IMC de 5 kg/m<sup>2</sup>. L'association la plus significative entre l'obésité et les types de cancer invasif a été établie avec les cancers endométrioïdes de grade 1 et 2 (RC [par augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup>] : 1,25; P ≤ 0,001). L'obésité et l'état nutritionnel ont été associés à de moins bonnes probabilités de survie chez les femmes traitées pour un cancer de « l'ovaire »<sup>66</sup>.

### Metformine

La metformine (1,1-diméthylbiguanide) est un agent anti-hyperglycémique couramment utilisé. Des études épidémiologiques ont constaté qu'elle diminuait le risque de cancer et améliorait les issues cliniques<sup>67</sup> grâce à son action anti-oncogène à la fois directe et indirecte. Son action directe provient de sa capacité à inhiber la prolifération cellulaire associée à la cible mécanistique de la rapamycine, tandis que son action indirecte consiste à bloquer la gluconéogenèse hépatique. Résultat : la concentration de glucose et d'insuline dans le sang circulant diminue, ce qui atténue la prolifération des cellules tumorales stimulée par les facteurs de croissance<sup>67</sup>. Des essais cliniques portant sur les bienfaits de la metformine dans la prévention et le traitement du cancer sont en cours<sup>68</sup>. Selon une méta-analyse de quatre études, la metformine diminuerait le risque de cancer de « l'ovaire » (RC groupé : 0,57; IC à 95 % : 0,16-1,99)<sup>69</sup>.



### Produits contenant du talc

La poudre de talc est un minéral composé de silicate de magnésium qui absorbe l'humidité. On la retrouve souvent dans les poudres destinées à l'hygiène génitale. Depuis des dizaines d'années, on la considère comme une cause de cancer de « l'ovaire ». Selon une étude cas témoins ayant comparé 8 525 cas à 9 859 témoins, l'utilisation du talc serait associée à une légère augmentation du risque de CEO (RC : 1,24; IC à 95 % : 1,15-1,33)<sup>70</sup>. Plusieurs études ont mis en doute le rôle causal du talc en raison de la faible association statistique et de l'absence d'un gradient d'effet<sup>71, 72</sup>. La plus récente étude sur l'utilisation de la poudre de talc et le cancer de « l'ovaire » consistait en une analyse de données recueillies de façon prospective dans le cadre de la Women's Health Initiative Observational Study [étude observationnelle de l'initiative sur la santé des femmes]. Dans le cadre de cette étude, on a consigné prospectivement des données sur l'utilisation antérieure ou actuelle de talc, la durée d'utilisation et les modes d'application de plus de 90 000 femmes pour la période comprise entre 1993 et 1998. Après exclusion des femmes qui avaient subi une ovariectomie bilatérale ou pour lesquelles des données étaient manquantes, il restait 61 576 participantes. Le RC associé au risque de développer un cancer de « l'ovaire » chez les femmes ayant déjà utilisé ces produits comparativement à celles qui n'en avaient jamais utilisé était de 1,06 (IC à 95 % : 0,87-1,28). Le mode d'application (c.-à-d., application directe sur les organes génitaux externes, ou utilisation de serviettes hygiéniques ou d'un diaphragme) n'avait aucune influence sur le risque de cancer de « l'ovaire ». Par-dessous tout, la durée d'utilisation n'a pas été associée à un risque accru. Le rapport de risque des femmes ayant signalé une utilisation supérieure à 10 ans était de 0,96 (IC à 95 % : 0,88-1,53) en ce qui concerne le cancer séreux invasif<sup>73</sup>.

### Effet de l'acide acétylsalicylique (AAS), des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'acétaminophène sur le risque de cancer de « l'ovaire »

Il a été démontré que l'AAS réduit le risque de cancer de « l'ovaire »<sup>74</sup>. Dans le cadre d'une méta-analyse de 12 études cas témoins en population générale totalisant 7 776 cas et 11 843 témoins, l'utilisation d'AAS a été associée à un risque réduit de cancer de « l'ovaire » (RC : 0,91; IC à 95 % : 0,84-0,99)<sup>75</sup>. Parmi les utilisatrices quotidiennes d'AAS, le RC s'établissait à 0,80 (IC à 95 % : 0,67-0,96). Qui plus est, selon trois études axées sur l'utilisation régulière d'une faible dose d'AAS (< 100 mg), le risque était encore plus réduit (RC : 0,66; IC à 95 % : 0,53-0,83). L'évaluation du degré de risque associé à divers sous-types histologiques a permis d'observer une réduction du risque de cancer séreux, endométrioïde et

mucineux de « l'ovaire ». Toutefois, seuls les résultats associés au cancer séreux invasif étaient statistiquement significatifs (RC : 0,89; IC à 95 % : 0,80-0,99). L'utilisation régulière d'anti-inflammatoires non stéroïdiens autres que l'AAS a été associée à une réduction du risque de cancer de « l'ovaire », mais celle-ci n'était pas statistiquement significative (RC : 0,90; IC à 95 % : 0,77-1,05). Aucune diminution du risque n'a été observée avec l'utilisation régulière d'acétaminophène<sup>75</sup>.

À l'inverse, une étude danoise en population générale portant sur 3 471 cas et 50 576 témoins a associé l'utilisation régulière d'acétaminophène à une réduction du RC dans le contexte du cancer de « l'ovaire » (RC : 0,82; IC à 95 % : 0,74-0,92;  $P < 0,001$ )<sup>76</sup>. Cette réduction était encore plus marquée dans le contexte d'une utilisation intense d'acétaminophène (RC : 0,45; IC à 95 % : 0,24-0,86;  $P = 0,02$ ). L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens autres que l'AAS n'a pas été associée à une diminution du risque de cancer de « l'ovaire » dans le cadre de cette étude.

### Dépistage dans la population générale

De nombreuses études se sont penchées sur le recours au dépistage dans la population générale afin de détecter le cancer de « l'ovaire » de façon précoce. Récemment, trois essais prospectifs et randomisés de grande envergure n'ont constaté aucune différence significative entre le nombre de femmes décédées d'un cancer de « l'ovaire » dans les groupes visés par le dépistage et les groupes témoins. Ils ont toutefois démontré que les femmes soumises au dépistage subissaient davantage d'interventions et présentaient par conséquent une morbidité accrue. Ces trois essais sont le Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial [essai sur le dépistage du cancer de la prostate, du poumon, colorectal et de l'ovaire] aux États-Unis<sup>77</sup>, le United Kingdom Trial of Ovarian Cancer Screening [essai sur le dépistage du cancer de l'ovaire du Royaume-Uni]<sup>78</sup> et la Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening [étude sur le dépistage du cancer de l'ovaire dans la cohorte de Shizuoka]<sup>79</sup>.

Dans le cadre du Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial, 68 616 femmes de 55 à 74 ans ont été réparties de façon aléatoire dans deux groupes : un qui subirait un dépistage au moyen d'un dosage sérique du CA 125 et d'une échographie pelvienne, l'autre qui ne subirait aucun dépistage<sup>77</sup>. Après un suivi médian de 12 ans, on a recensé 118 décès dans la cohorte de dépistage, et 100 décès parmi les témoins. Le rapport entre les taux de mortalité était de 1,18 (IC à 95 % : 0,91-1,54)<sup>77</sup>.

Durant le United Kingdom Trial of Ovarian Cancer Screening, on a réparti aléatoirement 202 638 femmes de la population générale à un protocole de traitement<sup>78</sup>. La répartition s'est déroulée entre 2001 et 2005. Les femmes ont été classées dans l'un des trois groupes suivants : aucun dépistage, dépistage annuel au moyen d'une échographie transvaginale ou dépistage annuel au moyen d'un dosage sérique du CA 125 et d'une échographie transvaginale fondée sur un algorithme (stratégie multimodale). Après un suivi médian de 11,1 ans, on a recensé 154 décès attribuables au cancer de « l'ovaire » dans le groupe de dépistage par échographie transvaginale (0,30 %), 148 dans le groupe de dépistage multimodal (0,29 %), et 347 dans le groupe sans dépistage (0,34 %). Le taux de survie semblait légèrement plus élevé durant les dernières années de l'étude; cette tendance pourrait toutefois refléter un biais associé au délai d'exécution. Un plus long suivi est nécessaire pour déterminer le rapport coût-efficacité du dépistage du cancer de « l'ovaire » et son influence réelle sur la mortalité<sup>78</sup>.

Enfin, dans le cadre de la Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening, 82 487 femmes post-ménopausées affichant un faible risque ont été réparties aléatoirement en deux groupes : aucun dépistage, ou dépistage par échographie annuelle et dosage sérique du CA 125<sup>79</sup>. Aucune différence significative n'a été observée entre le nombre de femmes ayant développé un cancer de « l'ovaire » dans le groupe dépistage et le groupe témoin (27 et 32 femmes, respectivement).

#### **Infertilité et prise de médicaments stimulant l'ovulation**

Il est difficile d'établir un lien entre la prise de médicaments stimulant l'ovulation et le risque de cancer de « l'ovaire », puisque l'infertilité en soi est un facteur de risque<sup>80</sup>. Les études se penchant sur cette question doivent tenir compte des facteurs de confusion potentiels, notamment la parité, le type de traitement contre l'infertilité et le nombre de cycles de traitement. Jusqu'à maintenant, les données concernant le lien entre les traitements contre l'infertilité et le cancer de « l'ovaire » provenaient principalement d'essais rétrospectifs, d'études de cohorte et d'études cas témoins. Si les travaux antérieurs laissaient présumer un lien entre ce type de traitement et le cancer, de récentes études ayant tenu compte des facteurs de confusion potentiels ne sont pas arrivées à cette conclusion<sup>81</sup>.

Trabert et ses collaborateurs<sup>81</sup> ont étudié rétrospectivement une cohorte de 9 825 femmes infertiles afin d'évaluer l'existence d'un lien entre l'utilisation de clomiphène ou de gonadotrophines et le cancer de « l'ovaire ».

Chez les femmes qui avaient utilisé du clomiphène, le RR de cancer de « l'ovaire » était de 1,34 (IC à 95 % : 0,86-2,07). Ce risque n'augmentait pas avec l'exposition au clomiphène. Parmi les femmes qui avaient utilisé des gonadotrophines, le RR était de 1,0 (IC à 95 % : 0,48-2,08). Le seul sous-groupe présentant un risque significatif de cancer de « l'ovaire » dans le cadre de cette étude était celui des femmes qui avaient utilisé du clomiphène sans jamais tomber enceintes (RR : 3,63; IC à 95 % : 1,36-9,72).

La Mayo Clinic Ovarian Cancer Study [étude de la Mayo Clinic sur le cancer de l'ovaire] a comparé 1 028 femmes présentant une tumeur « ovarienne » à 872 témoins. Le RC associé au développement d'une tumeur ovarienne chez les femmes infertiles qui avaient utilisé des inducteurs d'ovulation comparativement aux femmes infertiles qui n'en avaient pas utilisé était de 0,64 (IC à 95 % : 0,37-1,11)<sup>82</sup>. Une étude de cohorte rétrospective menée en Israël s'est penchée sur la FIV et le risque de développer un cancer. Dans cette cohorte de 87 403 femmes, le rapport de risque associé au cancer de « l'ovaire » et au recours à la FIV se chiffrait à 1,58 (IC à 95 % : 0,75-3,92). Ce rapport était légèrement plus élevé chez les femmes qui avaient reçu quatre cycles ou plus de traitement, sans toutefois être statistiquement significatif (rapport de risque : 1,78; IC à 95 % : 0,76-4,13)<sup>83</sup>. Une récente méta-analyse de neuf études s'est penchée sur les données de 109 969 femmes ayant subi des traitements de FIV, et dont 76 ont développé un cancer de « l'ovaire ». Dans les études ayant utilisé la population générale comme groupe de référence, le RR de cancer de « l'ovaire » était de 1,5 (IC à 95 % : 1,17-1,92). Dans celles ayant utilisé une cohorte de femmes infertiles n'ayant jamais subi de traitements de FIV comme groupe de référence, le RR était de 1,26 (IC à 95 % : 0,62-2,55)<sup>84</sup>.

En résumé, les traitements contre l'infertilité n'augmentent pas le risque de cancer de « l'ovaire ». Les femmes qui ont recours à ce type de traitement sans jamais tomber enceintes courent toutefois un risque accru.

#### **Endométriose et risque de cancers endométrioïdes et à cellules claires de l'ovaire**

Si l'endométriose joue un rôle dans le développement des cancers à cellules claires et endométrioïdes de « l'ovaire », le traitement de cette affection devrait réduire le risque associé à ces cancers<sup>85</sup>. Une étude cas témoins menée en Suède a comparé 220 cas traités avec 416 témoins appariés<sup>86</sup>. Toutes les femmes de l'étude avaient reçu un diagnostic d'endométriose. Celles qui avaient subi une ovariectomie unilatérale ou une résection chirurgicale

massive couraient un risque de cancer de « l'ovaire » significativement plus faible (RC ajusté : 0,30; IC à 95 % : 0,12-0,74)<sup>86</sup>.

### Déclarations sommaires

8. Utilisés pendant plus de 10 ans, les contraceptifs oraux réduisent de 50 % le risque à vie de cancer de « l'ovaire » (haute).
9. La ligature des trompes réduit le risque de cancer endométrioïde de 52 % et celui de cancer à cellules claires de 48 %, vraisemblablement en bloquant les menstruations rétrogrades et en prévenant la formation de dépôts endométrioïdes dans le pelvis. Cette intervention ne réduit toutefois le risque de cancer séreux de grade élevé que de 19 %, ce qui concorde avec la théorie voulant que ce type de cancer prenne naissance dans le segment distal des trompes de Fallope toujours en place (moyenne).
10. L'approche ayant le plus grand potentiel de réduction du risque est la salpingo-ovariectomie bilatérale qui, dans le cadre de la Nurses' Health Study, a entraîné une réduction du taux de mortalité attribuable au cancer de « l'ovaire » de 94 %. Le risque global de mortalité toutes causes confondues après une salpingo-ovariectomie bilatérale a cependant augmenté de 12 %, ce qui reflète l'effet protecteur des œstrogènes contre les maladies cardiovasculaires chez les femmes de moins de 50 ans (haute).
11. À l'heure actuelle, l'influence de l'alimentation et de l'obésité sur le risque de cancer de « l'ovaire » est incertaine et doit être approfondie (basse).
12. Le rôle de la metformine dans la prévention primaire du cancer de « l'ovaire » devra être éclairci dans le cadre d'autres recherches (basse).
13. Les données probantes sont insuffisantes pour établir un lien entre l'utilisation de produits contenant du talc et le cancer de « l'ovaire » (moyenne).
14. Il a été démontré que l'acide acétylsalicylique réduisait le risque de cancer de « l'ovaire »; toutefois, l'influence des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'acétaminophène est incertaine (moyenne).
15. Jusqu'à présent, aucun protocole de dépistage ne s'est révélé efficace pour réduire le taux de mortalité attribuable au cancer de « l'ovaire » dans la population générale (moyenne).
16. Aucun lien n'a été établi entre l'utilisation de médicaments stimulant l'ovulation et le cancer de « l'ovaire » (moyenne).

17. Le traitement de l'endométriose pourrait atténuer le risque de cancer de « l'ovaire » (basse).

### Recommandations

1. L'utilisation de contraceptifs oraux réduit le risque de cancer séreux de grade élevé et devrait être abordée dans le cadre de consultations sur la contraception (forte, haute).
2. En ce qui concerne la contraception permanente, il a été démontré que la ligature des trompes avait l'avantage supplémentaire de réduire le risque de cancer séreux de grade élevé. Cela dit, le retrait complet des trompes de Fallope pourrait procurer un avantage encore plus grand, et devrait également être abordé (forte, haute).
3. Le retrait des ovaires peut augmenter le risque de maladies cardiovasculaires chez les femmes en préménopause; cette intervention n'est pas recommandée en l'absence d'indications cliniques (forte, haute).
4. Le dépistage dans la population générale ne devrait pas être promu comme méthode de réduction du risque du cancer de « l'ovaire » (forte, haute).

### Articles récents sur les répercussions et la sûreté de la salpingectomie opportuniste

Selon une quantité croissante de données probantes, la salpingectomie opportuniste est une intervention sûre. Elle peut souvent être effectuée en toute sécurité en même temps qu'une hystérectomie vaginale. D'ailleurs, d'après une étude récente, le taux d'achèvement global serait de 88 %<sup>87</sup>. Cela dit, aucune autre intervention chirurgicale ne devrait être pratiquée pour accéder aux trompes de Fallope. Une étude publiée en septembre 2016 portant sur la pratique d'une salpingectomie durant une césarienne a comparé 16 cas de salpingectomie à 64 cas de LBT. La chirurgie était statistiquement plus longue de 12 minutes en moyenne pour la salpingectomie par rapport à la LBT. Une patiente du groupe LBT a perdu environ 50 ml de sang. Quatre cas de ce groupe ont connu des complications, tandis qu'aucune complication n'a été observée dans le groupe salpingectomie. Il semble que l'intervention puisse être effectuée en toute sécurité durant une césarienne; notons toutefois qu'aucun suivi à long terme n'a été effectué, et que cette observation repose sur un faible nombre de cas<sup>88</sup>. Lorsqu'on procède à une salpingectomie plutôt qu'à une ligature des trompes, il faut généralement pratiquer un deuxième accès. Celui-ci doit parfois être plus large pour faciliter le retrait des trompes de Fallope.

Trois études de cohorte rétrospectives n'ont constaté aucune différence pour ce qui est du taux de complications, de la durée du séjour à l'hôpital et du délai global de rétablissement chez des femmes qui avaient subi une salpingectomie opportuniste durant une hystérectomie<sup>89-91</sup>. Morelli et ses collaborateurs<sup>90</sup> ont continué de suivre les patientes après la chirurgie pour évaluer leur réserve ovarienne au moyen d'analyses hormonales et d'une numération folliculaire antrale trois mois plus tard. Ils n'ont observé aucune différence entre les femmes à qui l'on avait retiré les trompes de Fallope et celles qui les avaient conservées. Aucune donnée n'a été publiée concernant les effets à long terme de la salpingectomie opportuniste sur la fonction ovarienne. Par ailleurs, dans le cadre d'une étude, les femmes qui avaient conservé leurs trompes de Fallope couraient un risque significativement plus élevé de souffrir de pathologies annexielles bénignes nécessitant une intervention chirurgicale (12,6 %) que les femmes qui avaient subi une salpingectomie (4,2 %)<sup>91</sup>.

Une étude danoise en population générale menée auprès de 170 000 femmes a comparé les taux d'interventions chirurgicales répétées pour des pathologies tubaires après une hystérectomie avec ou sans salpingectomie (n = 6 456)<sup>92</sup>. Les auteurs ont conclu que les femmes qui avaient conservé leurs trompes de Fallope étaient au moins deux fois plus à risque de subir des interventions répétées (RC : 2,13; IC à 95 % : 1,88-2,42), et ont recommandé de procéder au retrait des trompes durant une hystérectomie. Cette étude n'avait toutefois pas été conçue pour déterminer si l'ajout d'une salpingectomie avait un effet sur l'incidence de CSGE. Aucune des études rétrospectives susmentionnées ne reposait sur un échantillon suffisant ou un suivi assez long pour déterminer si l'adoption du retrait systématique des trompes de Fallope dans la pratique chirurgicale permettrait de réduire le taux de CSGE dans la population générale. Une méta-analyse a constaté que 3 509 femmes ayant subi une salpingectomie bilatérale étaient moins à risque de développer un cancer de « l'ovaire » que 5 655 702 témoins (RC : 0,51; IC à 95 % : 0,35-0,75)<sup>93</sup>. Cette méta-analyse incluait tous les types de cancers de « l'ovaire » et ne comprenait aucune analyse supplémentaire fondée sur les sous-types pathologiques. Une étude suédoise en population générale s'est penchée sur la réduction du risque de cancer de « l'ovaire » associée à une salpingectomie bilatérale, à une LBT, à une hystérectomie et à une hystérectomie combinée à une salpingo-ovariectomie bilatérale (n = 251 465) en comparaison avec une population témoin (n = 5 449 119)<sup>94</sup>. Une réduction du risque statistiquement significative a été observée chez les femmes qui avaient subi une LBT (rapport de risque : 0,72; IC à 95 % : 0,64-0,81), une hystérectomie

(rapport de risque : 0,79; IC à 95 % : 0,70-0,88) et une hystérectomie combinée à une salpingo-ovariectomie bilatérale (rapport de risque : 0,06; IC à 95 % : 0,03-0,12). La salpingectomie bilatérale a été associée à une réduction du risque de 65 % (rapport de risque : 0,35; IC à 95 % : 0,17-0,73), une réduction beaucoup plus importante que celle associée à la LBT, ce qui reflète l'influence du retrait de la *fimbria* à l'extrémité des trompes de Fallope.

Pour évaluer tout changement au taux de CSGE, il faut procéder à une étude prospective en population générale. Une étude de ce type est d'ailleurs en cours en Colombie-Britannique, dans le cadre d'une initiative lancée en 2010 à l'intention des gynécologues généralistes de la province<sup>95</sup>. On prévoit que si l'on incite ces derniers à envisager systématiquement de retirer les trompes de Fallope lors d'une hystérectomie ou d'une procédure de stérilisation et d'aiguiller toutes les patientes aux prises avec un CSGE vers une consultation en oncologie génétique et un dépistage génétique, le taux de CSGE pourrait diminuer de 40 % au cours des 20 prochaines années en Colombie-Britannique. La première analyse d'une étude rétrospective portant sur 43 931 femmes en Colombie-Britannique ayant subi une hystérectomie entre 2008 et 2011 a révélé une hausse des salpingectomies opportunistes effectuées durant cette intervention (de 5 % à 35 %) ou une autre procédure de stérilisation (de 0,4 % à 33 %), accompagnée d'une légère augmentation de la durée des opérations; aucune différence n'a été observée en ce qui concerne les taux de complications et de réadmission à l'hôpital. Ces études prospectives mettront au moins 15 ans avant d'arriver à maturité<sup>95</sup>.

Les différentes études démontrant que la salpingectomie opportuniste peut être pratiquée en toute sécurité et qu'elle peut prévenir le recours à des interventions ultérieures pour traiter des pathologies annexielles bénignes devraient convaincre les fournisseurs de soins du reste du Canada de recommander cette intervention additionnelle.

#### Déclarations sommaires

18. La pratique d'une salpingectomie opportuniste durant une hystérectomie pour des troubles gynécologiques bénins n'augmente pas le taux de complications, la durée du séjour à l'hôpital ni le délai global de rétablissement. Elle augmente toutefois légèrement la durée de l'opération (moyenne).
19. La conservation des trompes de Fallope durant une hystérectomie augmente le risque d'interventions répétées pour des pathologies tubaires (moyenne).

20. Des études en population générale seront nécessaires pour déterminer si la salpingectomie opportuniste peut réduire l'incidence de cancer séreux de grade élevé (moyenne).

### Recommandations

5. Lorsqu'on envisage de procéder à une hystérectomie et de laisser les ovaires *in situ*, il faut discuter du fait que le retrait des trompes de Fallope facilement accessibles peut réduire le risque de cancer séreux de grade élevé sans risque supplémentaire lié à l'intervention, et que cette procédure est recommandée (forte, moyenne).
6. Il faudrait mettre en place des bases de données sur les soins chirurgicaux pour l'ensemble de la population afin de recueillir prospectivement des données et de suivre l'effet de la salpingectomie opportuniste sur les taux globaux de morbidité et de mortalité, en particulier dans le contexte du cancer séreux de grade élevé (forte, moyenne).

### CONCLUSION

Chez les femmes aux prises avec un CSGE, le taux de morbidité associé au traitement et le taux de mortalité attribuable à la maladie sont très élevés, et il existe peu d'options de dépistage qui pourraient permettre de réduire efficacement le risque de développer ce type de cancer. De plus en plus de données probantes indiquent que le CSGE prend naissance dans les trompes de Fallope. Une salpingectomie opportuniste peut être effectuée en toute sécurité durant une hystérectomie ou une autre procédure de stérilisation permanente et prévenir le besoin d'interventions répétées pour des pathologies annexielles bénignes, tout en réduisant potentiellement le risque de CSGE. Cette intervention ne semble pas influencer la fonction ovarienne chez les femmes en préménopause, mais cette possibilité devrait tout de même être abordée avant la chirurgie. Si les trompes de Fallope sont inaccessibles durant la chirurgie, aucune mesure chirurgicale supplémentaire ne devrait être prise pour y accéder.

### RÉFÉRENCES

- Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2015. Toronto: Canadian Cancer Society; 2015. Available at: <https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2015-EN.pdf>. Consulté le 2 janvier 2017.
- Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2014. Toronto: Canadian Cancer Society; 2014. Available at: <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2014-EN.pdf>. Consulté le 2 janvier 2017.
- Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34:433–43.
- The Society of Gynecologic Oncology of Canada. GOC Statement Regarding Salpingectomy and Ovarian Cancer Prevention. Available at: [https://g-o-c.org/wp-content/uploads/2015/09/7GOCStnt\\_2011Sep\\_SalpOvCa\\_EN.pdf](https://g-o-c.org/wp-content/uploads/2015/09/7GOCStnt_2011Sep_SalpOvCa_EN.pdf); 2011. Consulté le 2 mai 2017.
- Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no. 620: salpingectomy for ovarian cancer prevention. *Obstet Gynecol* 2015;125:279–81.
- Society of Gynecologic Oncology. SGO Clinical Practice Statement: Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention. Ottawa: Society of Gynecologic Oncology; 2013. Available at: <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/sgo-clinical-practice-statement-salpingectomy-for-ovarian-cancer-prevention/>. Consulté le 2 janvier 2017.
- Polcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, et al. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:231–4.
- Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 10):x16–21.
- Gilks CB. Molecular abnormalities in ovarian cancer subtypes other than high-grade serous carcinoma. *J Oncol* 2010;2010:740968.
- Kobel M, Huntsman D, Gilks CB. Critical molecular abnormalities in highgrade serous carcinoma of the ovary. *Expert Rev Mol Med* 2008;10:e22.
- Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol* 2010;221:49–56.
- Dann RB, DeLoia JA, Timms KM, et al. BRCA1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:677–82.
- Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3570–6.
- McAlpine JN, Porter H, Kobel M, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations correlate with TP53 abnormalities and presence of immune cell infiltrates in ovarian high-grade serous carcinoma. *Mod Pathol* 2012;25:740–50.
- Prat J, Ribe A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol* 2005;36:861–70.
- Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;2:163.
- Cramer DW, Hutchison GB, Welch WR, et al. Determinants of ovarian cancer risk. I. Reproductive experiences and family history. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:711–6.
- Riska A, Sund R, Pukkala E, et al. Parity, tubal sterilization, hysterectomy and risk of primary fallopian tube carcinoma in Finland, 1975-2004. *Int J Cancer* 2007;120:1351–4.
- Sedlis A. Primary carcinoma of the fallopian tube. *Obstet Gynecol Surv* 1961;16:209–26.
- Yoonessi M. Carcinoma of the fallopian tube. *Obstet Gynecol Surv* 1979;34:257–70.
- Demopoulos RI, Aronov R, Mesia A. Clues to the pathogenesis of fallopian tube carcinoma: a morphological and immunohistochemical case control study. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:128–32.
- Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:401–4.
- Singh N, Gilks CB, Wilkinson N, et al. Assignment of primary site in highgrade serous tubal, ovarian and peritoneal carcinoma: a proposal. *Histopathology* 2014;65:149–54.

24. Nelson HD, Pappas M, Zakher B, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2014;160:255–66.
25. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:80–7.
26. Finch A, Shaw P, Rosen B, et al. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2006;100:58–64.
27. Leeper K, Garcia R, Swisher E, et al. Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high-risk women. *Gynecol Oncol* 2002;87:52–6.
28. Olivier RI, van Beurden M, Lubsen MA, et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. *Br J Cancer* 2004;90:1492–7.
29. 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.
30. Cass I, Holschneider C, Datta N, et al. BRCA-mutation-associated fallopian tube carcinoma: a distinct clinical phenotype? *Obstet Gynecol* 2005;106:1327–34.
31. Powell CB, Kenley E, Chen LM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23:127–32.
32. 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.
33. Shaw PA, Rouzbahman M, Pizer ES, et al. Candidate serous cancer precursors in fallopian tube epithelium of BRCA1/2 mutation carriers. *Mod Pathol* 2009;22:1133–8.
34. Casey MJ, Bewtra C. Peritoneal carcinoma in women with genetic susceptibility: implications for Jewish populations. *Fam Cancer* 2004;3:265–81.
35. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161–9.
36. Salvador S, Rempel A, Soslow RA, et al. Chromosomal instability in fallopian tube precursor lesions of serous carcinoma and frequent monoclonality of synchronous ovarian and fallopian tube mucosal serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;110:408–17.
37. Seidman JD. Serous tubal intraepithelial carcinoma localizes to the tubal/peritoneal junction: a pivotal clue to the site of origin of extrauterine high-grade serous carcinoma (ovarian cancer). *Int J Gynecol Pathol* 2015;34:112–20.
38. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol* 2008;26:4160–5.
39. Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. “Primary peritoneal” high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;120:470–3.
40. Lee Y, Miron A, Drapkin R, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007;211:26–35.
41. Jarboe E, Folkins A, Nucci MR, et al. Serous carcinogenesis in the fallopian tube: a descriptive classification. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:1–9.
42. Bahar-Shany K, Brand H, Sapoznik S, et al. Exposure of fallopian tube epithelium to follicular fluid mimics carcinogenic changes in precursor lesions of serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014;132:322–7.
43. Fleming JS, Beaugie CR, Haviv I, et al. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. *Mol Cell Endocrinol* 2006;247:4–21.
44. Ness RB, Cottréau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1459–67.
45. Lattuada D, Uberti F, Colciaghi B, et al. Fimbrial cells exposure to catalytic iron mimics carcinogenic changes. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:389–98.
46. Seidman JD, Sherman ME, Bell KA, et al. Salpingitis, salpingoliths, and serous tumors of the ovaries: is there a connection? *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:101–7.
47. Idahl A, Lundin E, Jurstrand M, et al. Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium plasma antibodies in relation to epithelial ovarian tumors. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011;2011:824627.
48. Ness RB, Shen C, Bass D, et al. Chlamydia trachomatis serology in women with and without ovarian cancer. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008;2008:219672.
49. Sieh W, Salvador S, McGuire V, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 2013;42:579–89.
50. Kobayashi H, Kajiwara H, Kanayama S, et al. Molecular pathogenesis of endometriosis-associated clear cell carcinoma of the ovary (review). *Oncol Rep* 2009;22:233–40.
51. Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:37–43.
52. Kocbek V, Vouk K, Bersinger NA, et al. Panels of cytokines and other secretory proteins as potential biomarkers of ovarian endometriosis. *J Mol Diagn* 2015;17:325–34.
53. Faber MT, Jensen A, Frederiksen K, et al. Oral contraceptive use and impact of cumulative intake of estrogen and progestin on risk of ovarian cancer. *Cancer Causes Control* 2013;24:2197–206.
54. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2013;122:139–47.
55. Yang HP, Trabert B, Murphy MA, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtypes in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer* 2012;131:938–48.
56. Cibula D, Widschwendter M, Majek O, et al. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:55–67.
57. Rice MS, Murphy MA, Vitonis AF, et al. Tubal ligation, hysterectomy and epithelial ovarian cancer in the New England case-control study. *Int J Cancer* 2013;133:2415–21.
58. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses’ health study. *Obstet Gynecol* 2009;113:1027–37.
59. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265–79.
60. Crane TE, Khulpateea BR, Alberts DS, et al. Dietary intake and ovarian cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:255–73.
61. Merritt MA, Cramer DW, Missmer SA, et al. Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer by tumour histology. *Br J Cancer* 2014;110:1392–401.
62. Lee AH, Su D, Pasalich M, et al. Preserved foods associated with increased risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129:570–3.
63. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Gierach GL, et al. Epithelial ovarian cancer and exposure to dietary nitrate and nitrite in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:65–72.
64. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2007;43:690–709.
65. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:251–62.

66. Torres ML, Hartmann LC, Cliby WA, et al. Nutritional status, CT body composition measures and survival in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129:548–53.
67. Febraro T, Lengyel E, Romero IL. Old drug, new trick: repurposing metformin for gynecologic cancers? *Gynecol Oncol* 2014;135:614–21.
68. Stine JE, Bae-Jump V. Metformin and gynecologic cancers. *Obstet Gynecol Surv* 2014;69:477–89.
69. Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Termrungruanglert W, et al. The effects of metformin on ovarian cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1544–51.
70. Terry KL, Karageorgi S, Shvetsov YB, et al. Genital powder use and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 8,525 cases and 9,859 controls. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6:811–21.
71. Huncharek M, Muscat J. Perineal talc use and ovarian cancer risk: a case study of scientific standards in environmental epidemiology. *Eur J Cancer Prev* 2011;20:501–7.
72. Wentzensen N, Wacholder S. Talc use and ovarian cancer: epidemiology between a rock and a hard place. *J Natl Cancer Inst* 2014;106.
73. Houghton SC, Reeves KW, Hankinson SE, et al. Perineal powder use and risk of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106.
74. Tsoref D, Panzarella T, Oza A. Aspirin in prevention of ovarian cancer: are we at the tipping point? *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt453.
75. Trabert B, Ness RB, Lo-Ciganic WH, et al. Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt431.
76. Baandrup L, Friis S, Dehlendorff C, et al. Prescription use of paracetamol and risk for ovarian cancer in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju111.
77. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305:2295–303.
78. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:945–56.
79. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:414–20.
80. Diergaarde B, Kurta ML. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26:125–9.
81. Trabert B, Lamb EJ, Scoccia B, et al. Ovulation-inducing drugs and ovarian cancer risk: results from an extended follow-up of a large United States infertility cohort. *Fertil Steril* 2013;100:1660–6.
82. Asante A, Leonard PH, Weaver AL, et al. Fertility drug use and the risk of ovarian tumors in infertile women: a case-control study. *Fertil Steril* 2013;99:2031–6.
83. Brinton LA, Trabert B, Shalev V, et al. In vitro fertilization and risk of breast and gynecologic cancers: a retrospective cohort study within the Israeli Maccabi Healthcare Services. *Fertil Steril* 2013;99:1189–96.
84. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer—a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:105–23.
85. Nezhat FR, Apostol R, Nezhat C, et al. New insights in the pathophysiology of ovarian cancer and implications for screening and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:262–7.
86. Melin AS, Lundholm C, Malki N, et al. Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:546–54.
87. Robert M, Cenaiko D, Sepandj J, et al. Success and complications of salpingectomy at the time of vaginal hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:864–9.
88. Danis RB, Della Badia CR, Richard SD. Postpartum permanent sterilization: could bilateral salpingectomy replace bilateral tubal ligation? *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23:928–32.
89. Minig L, Chuang L, Patrono MG, et al. Surgical outcomes and complications of prophylactic salpingectomy at the time of benign hysterectomy in premenopausal women. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:653–7.
90. Morelli M, Venturella R, Mocchiari R, et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere. *Gynecol Oncol* 2013;129:448–51.
91. Vorwegk J, Radosa MP, Nicolaus K, et al. Prophylactic bilateral salpingectomy (PBS) to reduce ovarian cancer risk incorporated in standard premenopausal hysterectomy: complications and re-operation rate. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:859–65.
92. Guldberg R, Wehberg S, Skovlund CW, et al. Salpingectomy as standard at hysterectomy? A Danish cohort study, 1977–2010. *BMJ Open* 2013;3.
93. Yoon SH, Kim SN, Shim SH, et al. Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;55:38–46.
94. Falconer H, Yin L, Gronberg H, et al. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
95. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:471.e1–471.e11.