

Tumeurs épithéliales de l’ovaire : préservation de la fertilité. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée “ Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d’un cancer épithélial de l’ovaire ” élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l’égide du CNGOF et labellisée par l’INCa

C. Uzan, B. Courbiere, N. Chabbert-Bufferet

► **To cite this version:**

C. Uzan, B. Courbiere, N. Chabbert-Bufferet. Tumeurs épithéliales de l’ovaire : préservation de la fertilité. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée “ Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d’un cancer épithélial de l’ovaire ” élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l’égide du CNGOF et labellisée par l’INCa. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, Elsevier, 2019, 47 (2), pp.180-186. 10.1016/j.gofs.2018.12.004 . hal-02052945

HAL Id: hal-02052945

<https://hal-amu.archives-ouvertes.fr/hal-02052945>

Submitted on 28 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Recommandations pour la pratique clinique

Tumeurs épithéliales de l'ovaire : préservation de la fertilité. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa

Epithelial ovarian cancer and fertility preservation: Article drafted from the French Guidelines in oncology entitled "Initial management of patients with epithelial ovarian cancer" developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa

C. Uzan^a, B. Courbiere^{b,c}, N. Chabbert-Buffet^{d,*}

^a Centre de Recherche Saint Antoine UMRS_938, service de chirurgie et cancérologie gynécologique et mammaire, institut universitaire de cancérologie, hôpital Pitié Salpêtrière, Sorbonne université, AP-HP, 75013 Paris, France

^b Pôle Femmes-Parents-Enfants – Centre clinico-biologique d'AMP, Plateforme Cancer et Fertilité ONCOPACA-Corse/CECOS, AP-HM, Hôpital La Conception, 13005 Marseille, France

^c IMBE UMR 7263, 13397, Aix-Marseille université, CNRS, IRD, Avignon université, 13000 Marseille, France

^d Centre de Recherche Saint Antoine UMRS_938, service de gynécologie, obstétrique, médecine de la reproduction, institut universitaire de cancérologie, Groupe Hospitalier AP-HP, 6 site Tenon, Sorbonne université, Plateforme de préservation de la fertilité, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 28 janvier 2019

Mots clés :

Cancer de l'ovaire
Traitement conservateur
Récidive
Fertilité
Grossesse

RÉSUMÉ

Objectifs. – Étudier les modalités et stratégies de préservation de la fertilité pour une femme jeune en cas de cancer de l'ovaire stade I en vue d'émettre des recommandations à l'usage des praticiens.

Méthodes. – Recherche bibliographique en langue française et anglaise effectuée par consultation de la base de données PubMed entre 2005 et 2017, selon les équations de recherche prédéfinies.

Résultats. – Il est recommandé d'informer les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade IA en âge de procréer sur les possibilités d'un traitement conservateur (Grade C), cette stratégie étant associée à un risque de récurrence compris entre 6 % et 13 % au niveau de l'ovaire controlatéral. Un traitement chirurgical conservateur de l'utérus et de l'annexe controlatérale après annexectomie unilatérale peut être proposé pour un cancer de l'ovaire stade IA de bas grade chez une femme en âge de procréer, à la condition d'une stadification négative (péritonéale et ganglionnaire complète pour toutes les histologies et associée à un curetage utérin pour les sous-types histologiques endométrioïde et mucineux) (Grade C). Pour le cas particulier du cancer ovarien mucineux expansif, la stadification ganglionnaire n'est pas nécessaire. Une information sur le risque de récurrence compris entre 6 % et 13 % au niveau de l'ovaire controlatéral est recommandée en cas de souhait de préservation de la fertilité (Grade C). Une évaluation de la balance bénéfiques/risques d'une chirurgie conservatrice est recommandée sur une anatomopathologie définitive de façon multidisciplinaire entre oncologues (médical et/ou chirurgical) et un médecin de la reproduction (Grade C). En l'absence de données, aucune recommandation ne peut être formulée sur la stratégie d'annexectomie bilatérale avec préservation de l'utérus en vue d'un don d'ovocytes dans le cadre des cancers épithéliaux de l'ovaire de stade IA de bas grade. Une annexectomie bilatérale avec préservation utérine peut être proposée afin d'envisager ultérieurement une grossesse par don d'ovocyte pour un cancer séreux, mucineux ou endométrioïde de l'ovaire de stades FIGO IA de

haut grade ou FIGO IC1 ou IC2 de bas grade (Grade C). La préservation utérine et annexielle contralatérale peut être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire de tumeurs rares pour un cancer à cellules claires de stade I.

A B S T R A C T

Keywords:

Ovarian cancer
Fertility sparing surgery
Recurrence
Fertility
Pregnancy

Objectives. – To study the methods and strategies of fertility preservation in young women with stage I epithelial ovarian cancer (EOC), in order to provide recommendations for clinical practice.

Methods. – The PubMed database was searched for english and french language articles, between 2005 and 2001, according to predefined search equations.

Results. – Young patients with stage IA EOC willing to conceive should be informed that conservative treatment (contralateral ovary and salpinx, uterus) is possible (Grade C), associated with a 6 % to 13 % recurrence risk (Grade C) on the remaining ovary. This conservative surgical treatment includes adnexectomy, peritoneal and lymph node staging for all subtypes, and additional endometrial curettage for endometriosis and mucinous subtypes (Grade C). In case of positive staging conservative treatment is not possible. In case of mucinous EOC with an infiltrative pattern, lymph node staging is not necessary. Multidisciplinary analysis (including oncologists and reproductive medicine specialists) of the risk-benefit balance for a conservative surgery is recommended and must rely on a complete final pathology report (Grade C). No recommendation on bilateral adnexectomy and uterine conservation to allow pregnancy using egg donation can be provided in case of low-grade stage IA EOC, in the absence of data. Bilateral adnexectomy and uterine conservation to allow pregnancy using egg donation can be offered in case of serous, mucinous or endometrioid high-grade FIGO stage IA or low-grade FIGO stage IC1 or IC2 EOC (Grade C). Preservation of the uterus and contralateral ovary and Fallopian tube can be discussed with a specialized rare ovarian tumors multidisciplinary staff in case of clear cell stage I EOC.

1. Introduction

D'après l'étude conduite en Suisse (8 millions d'habitants) en 2013 par Huber et al. [1] la question de la préservation de la fertilité chez les femmes porteuses d'un carcinome ovarien épithélial intéresserait un faible nombre de femmes chaque année. Cette étude a été conduite à partir du registre du cancer de Genève sur la base d'un âge inférieur ou égal à 45 ans et d'un stade d'évolution au diagnostic compatible avec une chirurgie conservatrice d'une annexe et de l'utérus : stade FIGO 1A grade 1 ou 2 et FIGO 1C grade 1 unilatéral (NP1). L'extrapolation à la population française (65 millions d'habitants) conduirait à un chiffre de 52 patientes par an. Pour l'American Cancer Society, 12,1 % des femmes atteintes de cancer de l'ovaire ont moins de 44 ans avec une survie à 5 ans de 91,2 % pour les stades 1A and 1B (American Cancer Society, 2016 ; www.cancer.org/cancer/ovariancancer/index). La question de la préservation de la fertilité (PF) en cas de cancer de l'ovaire stade I chez une femme jeune ayant un projet de grossesse future comporte deux aspects : d'une part, la pratique d'une chirurgie épargnant une annexe et l'utérus, et, d'autre part, la proposition de techniques complémentaires de préservation de la fertilité comme la pratique éventuelle d'une cryoconservation d'ovocytes ou de tissu germinal.

L'objectif de cette revue de la littérature a été d'étudier les modalités et stratégies de préservation de la fertilité pour une femme jeune en cas de cancer de l'ovaire stade I en vue d'émettre des recommandations basées sur les niveaux de preuve à l'usage des praticiens. Ces recommandations sont communes au groupe FRANCOGYN (Groupe français de recherche en chirurgie oncologique et gynécologique), au CNGOF (Collège national des gynécologues obstétriciens français), à la SFOG (Société française d'oncologie gynécologique et au groupe GINECO-ARCAGY (Groupe d'investigateurs nationaux pour l'étude des cancers ovariens et du sein – Association de recherche sur les cancers dont gynécologiques) et sont labellisées par l'INCa (Institut National du Cancer).

2. Méthodologie

Définition par le groupe de travail des questions posées.

1. La préservation de la fertilité doit-elle influencer la stratégie thérapeutique en cas de cancer de l'ovaire de stade I ?
 - a. Quand proposer une chirurgie préservant la fertilité en cas de cancer de l'ovaire ?
 - b. Quelles sont les indications de traitement conservateur dans les « situations limites » (stade Ic) en cas de demande de fertilité ultérieure ?
2. Quelles stratégies complémentaires de préservation de la fertilité ?
 - c. Place de la cryoconservation de tissu ovarien.
 - d. Place de la vitrification ovocytaire : peut-on proposer une stimulation ovarienne sur ovaire contralatéral après chirurgie conservatrice d'une tumeur épithéliale de l'ovaire ?
 - e. Place de la Maturation ovocytaire in vitro.
 - f. Place des analogues (agonistes) de la GnRH.

2.1. Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2005–2017, avec l'équation de recherche présentée en [Annexe A](#).

2.2. Critères de sélection des études

Population femme adulte.

Pathologies concernées : cancer épithélial de l'ovaire de stade I. Intervention chirurgie conservatrice versus traitement radical, cryoconservation de tissu ovarien, vitrification ovocytaire, maturation ovocytaire in vitro, analogues de la GnRH.

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, études prospectives ou rétrospectives, séries de cas.

Critères de jugement retenus : survie, taux de récurrence, nombre de grossesses, risque d'insuffisance ovarienne.

2.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 257 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 199 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologie non retenue : études sur tumeur bénigne, cancer de l'ovaire non épithélial ou sur autre cancer ; tumeurs frontalières de l'ovaire ;
- intervention : études ne concernant pas un traitement conservateur ;
- critère de jugement : études concernant le risque de cancer après traitement pour infertilité et non pas les indications de traitement conservateur ou stratégie de préservation de la fertilité ;
- population non retenue : population pédiatrique ou adolescente.

Trente-trois références ont par la suite été exclues sur la base de la lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 25 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 15 références complémentaires ont été intégrées. Ces références additionnelles correspondaient à des données pertinentes non identifiées par l'équation de recherche et extraites des revues de la littérature, ou à de données de parution récente identifiées en cours de rédaction.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 40 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

Les niveaux de preuve des études ont été définis en utilisant la grille HAS [2].

3. Résultats

3.1. La préservation de la fertilité doit-elle influencer la stratégie thérapeutique en cas de cancer de l'ovaire de stade I ?

Selon les auteurs, de 1/3 [3], à 2/3 [4] des femmes éligibles pour une chirurgie préservant la fertilité souhaiteraient ce type de prise en charge conservatrice (NP3). L'information concernant les possibilités de préservation de la fertilité doit être conduite préalablement au traitement chez les femmes de moins de 40 ans ayant encore un projet de grossesse conformément aux recommandations antérieures de l'INCa. L'étude de Wright et al. [3] comparant 754 femmes ayant eu un traitement classique radical d'une tumeur de l'ovaire à 432 femmes ayant eu une conservation d'une annexe et de l'utérus n'a pas montré d'impact délétère sur la survie d'une préservation utérine (HR : 0,87 ; 95 % : 0,62-1,22) (NP3). L'étude de Chan et al. [5] a rapporté l'expérience de 470 femmes survivantes d'un cancer gynécologique pelvien diagnostiqué à un stade précoce (col, ovaire, endomètre) et qui étaient éligibles pour une chirurgie conservatrice de la fertilité. Parmi elles, une chirurgie conservatrice de la fertilité avait été réalisée dans 39 % des cas. La durée moyenne de suivi était de 11,6 ans ± 4,2. Parmi elles, 125 femmes avaient été prises en charge pour un cancer de l'ovaire, et 84 n'ont pas souhaité répondre au questionnaire visant à évaluer l'échelle de regret décisionnel. Une information satisfaisante sur l'impact des traitements sur la fertilité et une prise en charge conservatrice incluse dans le parcours de soin avant le traitement diminuait les regrets décisionnels post-traitements (NP3). Dans cette étude, 46 % des femmes avaient reçu une information concernant les risques pour leur fertilité future, et 50 % d'entre elles souhaitaient un enfant au moment du diagnostic de cancer [5].

Conclusion

L'information sur l'impact des traitements des cancers de l'ovaire, tubaire et péritonéal primitif sur la fertilité et sur les possibilités ou non de préservation de la fertilité dans le parcours personnalisé de soins des femmes jeunes en âge de procréer permet de diminuer le risque de regret décisionnel post-traitement (NP3). Il est recommandé d'informer sur la possibilité d'une prise en charge conservatrice en cas de tumeur épithéliale de l'ovaire de stade IA chez une femme en âge de procréer (Grade C).

3.2. Quand proposer une chirurgie préservant la fertilité en cas de cancer de l'ovaire ?

L'analyse de la littérature sur les indications de traitement conservateur dans les tumeurs épithéliales de l'ovaire est rendue délicate par le fait que beaucoup de séries mélangent différents types histologiques (tumeurs épithéliales et non épithéliales, tumeurs invasives et borderline). Peu de séries se sont concentrées exclusivement sur les lésions invasives épithéliales. L'ensemble des données de récurrence et de survie pour ces patientes est résumé dans le **Tableau 1**. Les 2 premières séries publiées en 1994 et 1997 [6,7] rapportaient 56 patientes sélectionnées pour un traitement conservateur avec des stades IA à IC (tous grades confondus) avec d'excellents résultats en termes de survie (survie de 96 % à 5 ans dans la série de Colombo et al. [6]) (NP4). En 2002, une étude multicentrique américaine [8] rapportait 52 patientes atteintes de stade I avec une survie de 98 % à 5 ans et 93 % à 10 ans (NP4). Une série multicentrique rétrospective française publiée en 2005 [9] rapportait des résultats contrastés selon les grades : 1 cas de récurrence sur 13 patientes en cas de stade I grade 1, 8 récurrences sur 20 patientes pour les grades 2 et 3 stade IA à IC (NP4). En 2008, Park et al. [10] sur une série de 62 patientes dont 59 avec des stades précoces retrouvaient une survie plus faible pour les stades IC ou grade 3 (survie globale de 88 % à 5 ans) (NP4). L'étude japonaise multicentrique rétrospective incluant 211 patientes sur 30 centres [11] rapportait une survie sans récurrence à 5 ans de 97,8 % en cas de stade IA avec une histologie favorable (grade 1, grade2, hors cellules claires), de 100 % en cas de stade IA cellules claires, de 33,3 % en cas de stade IA grade 3, de 92,1 % en cas de stade IC et histologie favorable, de 66 % en cas de stade IC et cellules claires, de 66,7 % en cas de stade IC grade 3 (NP4).

Une large étude de cohorte basée sur la SEER database [3] a été publiée en 2009 regroupant 432 patientes rapportait une survie à 5 ans de 94 % sans différence de survie entre traitement conservateur et traitement radical (annexectomie unilatérale versus bilatérale ET hystérectomie versus pas d'hystérectomie) pour les stades IA et IC (NP2). Cependant, le nombre de cas de stade IC et grade 3 est trop faible pour réellement détecter une différence de survie. Dans cette étude, les auteurs avaient calculé que pour détecter une différence de survie de 20 % pour les stades IC, une cohorte de 1282 patientes avec 52 décès serait nécessaire.

La plus large série unicentrique rétrospective a été publiée par Fruscio et al. en 2013 et mise à jour en 2016 [12,13] rapportant 240 patientes avec traitement conservateur comparées à des traitements radicaux. Le pronostic oncologique était le même, cependant à partir du grade 3, le pronostic était moins bon mais ne semblait pas dépendre du type de chirurgie (NP3). En résumé, sur ces différentes études, le traitement conservateur paraît être sûr sur le plan oncologique pour les stades IA grade 1 et probablement 2 avec un taux de récurrence de 6 et 13 % respectivement. Pour les patientes avec un stade IA grade 3, le taux de récurrence est de 42 %. Cependant, dans ce dernier cas, le pronostic est dépendant de l'histologie et il n'est pas certain que le type de chirurgie ait un impact sur le pronostic.

Tableau 1

Revue de la littérature présentant le risque de récurrence et les taux de survie après traitement chirurgical conservateur d'un cancer épithélial de l'ovaire.

	Nombre de patientes (n)	Type histologique	Stade IA (n)	Stade IB (n)	Stade IC (n)	Grade 1 (n)	Grade 2 (n)	Grade 3 (n)	Récidive n(%)	Décès n(%)	Survie sans récurrence à 5 ans, (%)
Zanetta (1997) [7]	56	Tous types	32	2	22	35	14	7	5 (8,9)	3 (5,3)	
Schilder (2002) [8]	52	Tous types	42	0	10	38	9	5	5 (9,6) S 2/10, M 2/25, E 1/10,CC 0/5	2 (3,8)	
Morice (2005) [9]	34	Tous types	30	0	3	15	15	4	10 (29,4) S 2/3, M 5/21, E 1/5,CC 1/2	4 (11,7)	
Borgfeldt (2007) [37]	11	Tous types	10	0	1	9	1	1	1 (9)	1 (9)	
Park (2008) [10]	62	Tous types	36	2	21	48	5	9	11 (17,7) S 0/7, M 7/41, E 1/8, CC2/4	6 (9,7)	
Anchezar (2009) [20]	16	Tous types	11	0	5	14	1	1	2 (12,5)	1 (6,2)	
Schlaerth (2009) [17]	20	Tous types	11	0	9	15	5	1	3 (15)	3 (15)	
Kwon (2009) [18]	21	Tous types	17	0	4	16	3	2	1 (4,7)	0	
Wright ^a (2009) [3]	432	Tous types	370	0	62	157	92	37	NA		94 %
Satoh (2010) [11]	211	Tous types	126	0	85	160	15	36	18 (8,5) S 3/27, M 6/126, E 4/27, CC5/30	5 (2,4)	
Kajiyama (2010) [38]	60	Tous types	30	1	29	41	7	12	8 (13,3)	7 (11,7)	
Hu (2011) [29]	94	Tous types	46	8	28	64	13	1	2 (2,4)	NA	
Kajiyama (2011) [39]	40	Mucineux	27	0	14	NA	NA	NA	NA	NA	97,5 %
Cheng (2012) [19]	17	Tous types	10	0	6	15	2	0	1 (5,9)	0	
Fruscio (2013, 2016) [12,13]	240	Tous types	130	2	105	141	70	29	27 (11,2) S 11/62, M 8/99, E 6/60, CC 2/17	11 (4,6)	
Kashima (2013) [16]	18	Tous types	0	0	18	14	0	4	5 (27,7)	4 (22,2)	
Kajiyama (2010, 2014) [38,40]	94	Tous types	43	0	51	59	14	4	14	11	84,3
Lee (2015) [23]	35	Mucineux	21	0	13	27	5	1	6 (17,1)		91 %
Ditto (2015) [41]	70	Tous types	46	2	15	36	24	9	NA		98 %
Bentivegna ^a (2016) [15]	673	Tous types	396	46	231	442 ^b	126 ^b	58 ^b	79/673 (12) S 20/128 (16) M 30/344 (9) E 16/128 (12) CC 10/60 (17)		

Le taux de récurrence par type histologique est indiqué pour les études comportant plus de 10 rechutes. S : séreux ; M : mucineux ; E : endométrioïde ; CC : cellules claires.

^a Revue incluant les données de Colombo 1994 Zanetta 1997 Schilder 2002 Morice 2005 Anchezar 2009 Satoh 2010 Fruscio 2013^b Stades IA et IC (les stades IB sont exclus).

En cas de récurrence, le pronostic est bon si la récurrence est uniquement sur l'ovaire mais péjoratif si la récurrence est à distance [14,15] (NP4).

Les données sur l'impact d'une grossesse survenant après un adénocarcinome épithélial de cancer traité de façon conservatrice

sur le pronostic sont limitées. Ces données sont résumées dans le [Tableau 2](#). Si on considère les 8 séries décrivant une prise en charge conservatrice des cancers de l'ovaire à un stade précoce dans lesquelles les données de fertilité sont disponibles [8,10–12,16–19] 42 % des patientes après traitement conservateur ont cherché à

Tableau 2

Fertilité après traitement conservateur chez des femmes traitées pour tumeur épithéliale de l'ovaire.

Auteur (Année, référence)	Nombre de patientes	Nombre de patientes avec désir de grossesse n (%)	Nombre de patientes enceintes n (%)	Naissances vivantes
Schilder (2002) [8]	52	24 (46 %)	17 (71 %)	26
Park (2008) [10]	62	19 (30 %)	15 (79 %)	22
Schlaerth (2009) [17]	20	15 (75 %)	6 (40 %)	9
Kwon (2009) [18]	21	5 (24 %)	5 (100 %)	5
Satoh (2010) [11]	211	84 (40 %)	45 (53 %)	56
Cheng (2012) [19]	17	8 (47 %)	5 (62 %)	6
Fruscio (2013, 2016) [12,13]	240	105 (44 %)	84 (80 %)	91
Kashima (2013) [16]	18	10 (55 %)	5 (50 %)	7
Total	641	270/641 (42 %)	182/270 (67,4 %)	222

être enceinte (270/641) et 67,4 % ont été enceintes (182/270) avec 222 naissances vivantes (NP4).

Conclusion

Un traitement chirurgical conservateur de l'utérus et de l'annexe controlatérale après annexectomie unilatérale peut être proposé pour un cancer de l'ovaire stade IA de bas grade chez une femme en âge de procréer, à la condition d'une stadification négative (péritonéale et ganglionnaire complète pour toutes les histologies et associée à un curetage utérin pour les sous-types histologiques endométrioïde et mucineux) (Grade C). Pour le cas particulier du cancer ovarien mucineux expansif, la stadification ganglionnaire n'est pas nécessaire. Une information sur le risque de récurrence compris entre 6 et 13 % au niveau de l'ovaire controlatéral doit être donnée en cas de souhait de préservation de la fertilité (Grade C). Il est recommandé d'évaluer la balance bénéfique/risque d'une chirurgie conservatrice de façon multidisciplinaire entre les oncologues et un médecin de la reproduction (Grade C). Il n'y a pas de données pour évaluer la stratégie d'une annexectomie bilatérale avec préservation de l'utérus en vue d'un don d'ovocytes si les chances de grossesse spontanées semblent trop faibles.

3.3. Quelles sont les indications de traitement conservateur dans les « situations limites » (stade Ic) en cas de demande de fertilité ultérieure ?

Pour les stades IC, la classification FIGO a été modifiée en 2014 pour différencier les cas de rupture per opératoire (IC1), végétations à la surface (IC2) et cytologie positive (IC3) car le pronostic n'est pas le même. Or, la plupart des séries sont antérieures à cette modification de la classification FIGO, ce qui peut expliquer les différences de pronostic pour les stades IC selon les séries. En compilant les résultats des plus larges séries [7-12,20], le taux de récurrence est de 9 % pour les stades IC grade 1, 14 % pour les stades IC grade 2 et 23 % pour les stades IC grade 3 (NP4).

Pour les patientes avec grade 3, le pronostic est plus péjoratif dans toutes les études. Ainsi dans l'étude de Fruscio et al. [12], le grade 3 était un facteur de risque indépendant de récurrence comparé aux grades 1 et 2 (NP4). De même, dans une méta-analyse de 2013, Dubois et al. [21] retrouvaient un risque de récurrence 4 fois plus élevé en cas de grade 2-3 par rapport au grade 1 (OR = 4,26 ; 95 % IC [2,31-7,86] ; p < 0,0001) (NP 4).

Le type histologique est important à considérer. Dans une synthèse des études les plus larges [22], le taux de récurrence était plus faible en cas de sous-type mucineux (9 %) par rapport aux endométrioïdes (12 %), séreux (16 %) et cellules claires (17 %) (NP4). Ainsi, sur une série rétrospective de patientes ayant uniquement des tumeurs épithéliales mucineuses (35 traitements conservateurs vs 55 traitements radicaux), Lee et al. [23] n'observaient pas de différence de survie sans récurrence selon le type de chirurgie (NP3). Pour les tumeurs de type cellules claires, la controverse est plus délicate car cette histologie est plus fréquente dans les pays asiatiques avec des survies rapportées identiques selon le type de chirurgie [25] (NP4). Pour les patientes présentant un adénocarcinome à cellules claires de stade I, la préservation utero annexielle peut être discutée au cas par cas en RCP dans le réseau expert (www.ovaire-rare.org) [24,25].

Pour une tumeur étendue au-delà des ovaires, le risque de récurrence est plus élevé [9,10]. Une revue des cas publiées de stade II et plus [26] a permis d'identifier 21 cas dans la littérature avec traitement conservateur et 9 de ces patientes ont récidivé (42,8 %) (NP4).

Conclusion

Une annexectomie bilatérale avec préservation utérine peut être proposée afin d'envisager ultérieurement une grossesse par don d'ovocyte pour un cancer séreux, mucineux ou endométrioïde de l'ovaire de stades FIGO IA de haut grade ou FIGO IC1 ou IC2 de bas grade (Grade C). La préservation utérine et annexielle controlatérale peut être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire de tumeurs rares pour un cancer à cellules claires de stade I. Une chirurgie conservatrice de l'utérus n'est pas recommandée pour un cancer épithélial étendu au-delà des ovaires, quel que soit le type histologique (Grade C).

3.4. Quelles stratégies complémentaires de préservation de la fertilité ?

En cas d'annexectomie unilatérale chez la femme adulte dans un contexte de tumeur ovarienne localisée, le risque d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) avec aménorrhée avant 40 ans est augmenté [4] (NP4). Dans la série rétrospective de 245 femmes de Letourneau et al. [4] qui ne comptait que 17 tumeurs épithéliales de l'ovaire, 7 % des femmes ont rapporté une disparition des cycles menstruels après annexectomie unilatérale, cette aménorrhée post-chirurgie touchant surtout les femmes plus âgées de 36 ans. En revanche, chez les femmes toujours réglées après annexectomie unilatérale, le risque d'IOP semblait surtout toucher les femmes plus jeunes. Le risque de ménopause précoce avant 40 ans était identique, qu'il y ait eu chimiothérapie adjuvante ou non (NP4). Le dosage de l'AMH est un marqueur utilisable pour évaluer de façon quantitative la réserve ovarienne chez une femme en vue de cryoconservation de gamètes [27]. Le travail d'Iwase et al. [28] avait comparé 13 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice pour carcinome épithélial de l'ovaire dont 9 avaient reçu une chimiothérapie, à une population de femmes ayant bénéficié d'une kystectomie ovarienne. Dans cette série très limitée, il avait montré des taux significativement abaissés d'AMH chez les femmes ayant reçu une chimiothérapie (NP4).

La chimiothérapie adjuvante après chirurgie conservatrice du cancer de l'ovaire aurait cependant peu d'impact sur la fertilité [4,10] (NP4). Dans l'étude de Letourneau et al., [4], une chimiothérapie post-opératoire n'était pas associée à un sur risque d'infertilité (OR 1,3, 95 % CI 0,3-6,3), mais l'impact de la chimiothérapie pour cancer de l'ovaire n'a été évalué que chez 31 patientes qui avaient essayé de concevoir, avec parmi elles 11 qui avaient été traitées par chimiothérapie adjuvante (NP4).

L'étude de Hu et al. [29] suggère que les protocoles de chimiothérapie appliqués dans le traitement du cancer de l'ovaire ont une toxicité limitée sur la fonction endocrine de l'ovaire dans la mesure où 86 % des patientes ayant reçu une chimiothérapie ont retrouvé leurs règles dans les trois mois suivant l'arrêt de ce traitement (NP4). Toutefois cette étude, dont l'effectif est limité, montre que seuls 7 enfants sont nés chez les 45 femmes ayant désiré une grossesse (dont 36 avaient reçu une chimiothérapie adjuvante) (NP4).

Conclusion

Il est recommandé d'informer la patiente qui souhaite une préservation de la fertilité, que, malgré une chirurgie conservatrice, une annexectomie unilatérale est associée à une diminution de la réserve ovarienne et à un risque de survenue d'insuffisance ovarienne prématurée (Grade C). Les données sont trop limitées pour évaluer l'impact surajouté de la chimiothérapie dans ce contexte particulier sur la fertilité ultérieure.

3.4.1. Place de la cryoconservation de tissu ovarien

Il n'existe pas de données concernant le taux de cellules malignes dans le cortex macroscopiquement sain juxta tumoral en cas de tumeur épithéliale maligne de l'ovaire. Le risque théorique de réimplantation de cellules malignes lors de la greffe orthotopique ultérieure (ovaire controlatéral ou fossette ovarienne) ne permet donc pas de proposer de greffer du tissu apparemment sain qui a été enlevé à but carcinologique.

La maturation ovocytaire in vitro à partir de fragments de cortex ovarien de femmes non atteintes de cancer a permis pour la première fois en 2018 l'obtention d'ovocytes matures [30]. Cependant la fécondabilité de ces ovocytes et leur capacité à permettre l'obtention de grossesses menées à terme reste à démontrer.

Conclusion

En l'absence de données suffisantes, aucune recommandation ne peut être formulée sur la congélation de cortex ovarien en vue d'une future greffe de tissu ovarien dans le contexte des cancers épithéliaux de l'ovaire.

3.4.2. Place de la vitrification ovocytaire : peut-on proposer une stimulation ovarienne sur ovaire controlatéral après chirurgie conservatrice d'une tumeur épithéliale de l'ovaire ?

Les données cliniques sur l'impact d'une stimulation ovarienne après un carcinome ovarien épithélial sont très limitées car issues de case reports ou d'études rétrospectives. L'étude rétrospective de Steinkampf et al. [31] a rapporté les cas de 4 femmes traitées de façon conservatrice pour cancer de l'ovaire et prises en charge en AMP avec induction de l'ovulation. Avec un recul de 15 ans, 3 d'entre elles avaient eu un enfant et aucune récurrence n'a été rapportée (NP4). Dans une étude rétrospective multicentrique Française, Fortin et al. [32] ont étudié le risque de récurrence après induction de l'ovulation ou FIV chez 40 femmes traitées de façon conservatrice pour tumeur de l'ovaire invasive ou à la limite de la malignité (NP4). Cette série ne comprenait que 3 cas de cancer épithélial invasif. Avec un recul moyen de 372 mois, aucune récurrence n'a été rapportée (NP4). Bandera et al. [33] ont rapporté le cas d'une récurrence ayant conduit à un décès pour une patiente initialement traitée pour tumeur épithéliale IC grade 1 de l'ovaire par annexectomie unilatérale et 3 cures de chimiothérapie par agents alkylants et carboplatine. Une récurrence a été diagnostiquée 3 ans après le traitement, et 5 mois après induction de l'ovulation par gonadotrophines hypophysaires (NP4).

Bien qu'un consensus d'experts du groupe GINECO obtenu par la méthode DELPHI ait conduit à des recommandations par consensus formalisé [34], il n'existe actuellement pas de données suffisantes dans la littérature pour proposer des recommandations selon les critères exigés pour établir des recommandations pour la pratique clinique.

Conclusion

En l'absence de données suffisantes, aucune recommandation ne peut être formulée sur la stimulation ovarienne en assistance médicale de la procréation sur ovaire controlatéral après chirurgie conservatrice d'un cancer épithélial de l'ovaire.

3.4.3. Place de la maturation ovocytaire in vitro

En cas d'annexectomie bilatérale, un prélèvement ex vivo d'ovocytes immatures peut être proposé à partir de la pièce opératoire en vue d'une maturation ovocytaire in vitro. Cependant, cette technique est considérée comme expérimentale et aucune série prouvant son efficacité pour la préservation de la fertilité dans le cadre du cancer n'a été rapportée. Un cas de naissance [35] (NP4) après maturation ovocytaire in vitro sur une pièce d'ovariectomie

réalisée en raison d'une récurrence chez une patiente traitée initialement de façon conservatrice pour un carcinome séreux micropapillaire développé sur une tumeur frontière (borderline) bilatérale de stade IIIC de l'ovaire a été rapporté (l'utérus avait été conservé également lors de la récurrence). Après maturation in vitro de 4 ovocytes, ceux-ci ont été mis en fécondation et 3 embryons ont pu être congelés. Deux embryons ont été transférés 14 mois après l'annexectomie permettant la naissance d'un enfant.

Conclusion

En l'absence de données suffisantes, aucune recommandation ne peut être formulée sur la maturation ovocytaire in vitro après prélèvement ex vivo d'ovocytes sur les pièces opératoires d'annexectomie pour cancer de l'ovaire.

3.4.4. Place des analogues de la GnRH

L'étude cas-témoins de Zhu et al. [36] (NP4) a porté sur une population de 16 patientes présentant une tumeur ovarienne prise en charge par chirurgie conservatrice, chimiothérapie et analogues de la GnRH (NP4). Cette population a été appariée à 16 femmes témoins traitées de manière conservatrice et recevant une chimiothérapie sans analogues de la GnRH. Les critères de jugement étaient le retour de règles et la survenue d'une grossesse. La population traitée par analogues comportait seulement 2 cas de tumeur maligne épithéliale de l'ovaire (3 tumeurs frontières et 11 tumeurs germinales) et l'étude ne permet donc pas de conclure à l'intérêt ou non des analogues de la GnRH administrés pendant la chimiothérapie pour préserver la fertilité ultérieure (NP4).

Conclusion

En l'absence de données suffisantes, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'utilisation des analogues de la GnRH pour préserver la fertilité en cas de traitement conservateur d'un cancer de l'ovaire.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient Mme Morois et l'équipe de l'INCA pour l'aide à la recherche bibliographique.

Annexe A. Équation de recherche

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp *Ovarian neoplasms/	Cancer de l'ovaire
2. Fertility Preservation/or ((fertility adj preserv\$) or (fertility adj spar\$)).ti.	Préservation de la fertilité (Traitements conservateurs, cryoconservation, vitrification ovocytaire, maturation ovocytaire)
3. Cryopreservation/	
4. Fertilization in Vitro/	
5. Ovulation Induction/	
6. Infertility, Female/	
7. Oocytes/and Vitrification/	
8. (oocyt\$ adj (maturation or vitrification)).ti,ab.	

9. or/2-8
10. 1 and 9
11. editorial.pt.
12. letter.pt.
13. news.pt.
14. case reports.pt.
15. exp "in vitro techniques"/
16. animal/
17. or/11-16
18. 10 not 17
19. limit 18 to (human and (english or french) and yr = 2005-2017)
20. meta-analysis.pt.
21. meta-analy\$.ti.
22. metaanaly\$.ti.
23. (systematic adj3 overview\$.tw.
24. (systematic adj3 review\$.tw.
25. (quantitative adj3 overview\$.tw.
26. (quantitative adj3 review\$.tw.
27. or/20-26
28. 19 and 27

Filtre Exclusions (limites de langues et dates)

Module de recherche des « Synthèses méthodiques »

Références

- [1] Huber D, Cimorelli V, Usel M, Bouchardy C, Rapiti E, Petignat P. How many ovarian cancer patients are eligible for fertility-sparing surgery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170(1):270-4.
- [2] HAS. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique; 2013 [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf].
- [3] Wright JD, Shah M, Mathew L, Burke WM, Culhane J, Goldman N, et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2009;115(18):4118-26.
- [4] Letourneau J, Chan J, Salem W, Chan SW, Shah M, Ebbel E, et al. Fertility Sparing Surgery for Localized Ovarian Cancers Maintains an Ability to Conceive, but is Associated With Diminished Reproductive Potential. *J Surg Oncol* 2015;112(1):26-30.
- [5] Chan JL, Letourneau J, Salem W, Cil AP, Chan SW, Chen LM, et al. Regret around fertility choices is decreased with pre-treatment counseling in gynecologic cancer patients. *J Cancer Surviv* 2017;11(1):58-63.
- [6] Colombo N, Chiari S, Maggioni A, Boccolone L, Torri V, Mangioni C. Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer: conservative surgery and role of adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1994;55(3 Pt 2):547-51.
- [7] Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(9):1030-5.
- [8] Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87(1):1-7.
- [9] Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querleu D, Blanchot J, et al. Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Société Française d'Oncologie Gynécologique). *Hum Reprod* 2005;20(5):1379-85.
- [10] Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol* 2008;110(3):345-53.
- [11] Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. [Erratum appears in *J Clin Oncol*. 2011 Dec 10;29(35):4725]. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1727-32.
- [12] Fruscio R, Corso S, Ceppi L, Garavaglia D, Garbi A, Floriani I, et al. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann Oncol* 2013;24(1):138-44.
- [13] Fruscio R, Ceppi L, Corso S, Galli F, Dell'Anna T, Dell'Orto F, et al. Long-term results of fertility-sparing treatment compared with standard radical surgery for early-stage epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2016;115(6):641-8.
- [14] Marpeau O, Schilder J, Zafrani Y, Uzan C, Gouy S, Lhomme C, et al. Prognosis of patients who relapse after fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(2):478-83.
- [15] Bentivegna E, Fruscio R, Roussin S, Ceppi L, Satoh T, Kajiyama H, et al. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients. *Fertil Steril* 2015;104(5):1319-24.
- [16] Kashima K, Yahata T, Fujita K, Tanaka K. Outcomes of fertility-sparing surgery for women of reproductive age with FIGO stage IC epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;121(1):53-5.
- [17] Schlaerth AC, Chi DS, Poyner EA, Barakat RR, Brown CL. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(7):1199-204.
- [18] Kwon YS, Hahn HS, Kim TJ, Lee IH, Lim KT, Lee KH, et al. Fertility preservation in patients with early epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2009;20(1):44-7.
- [19] Cheng X, Cheng B, Wan X, Lu W, Xie X. Outcomes of conservative surgery in early epithelial ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012;33(1):93-5.
- [20] Anchezar JP, Sardj J, Soderini A. Long-term follow-up results of fertility sparing surgery in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2009;100(1):55-8.
- [21] du Bois A, Heitz F, Harter P. Fertility-sparing surgery in ovarian cancer: a systematic review. *Onkologie* 2013;36(7-8):436-43.
- [22] Bentivegna E, Morice P, Uzan C, Gouy S. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer. *Future Oncol* 2016;12(3):389-98.
- [23] Lee JY, Jo YR, Kim TH, Kim HS, Kim MA, Kim JW, et al. Safety of fertility-sparing surgery in primary mucinous carcinoma of the ovary. *Cancer Res Treat* 2015;47(2):290-7.
- [24] Kajiyama H, Shibata K, Suzuki S, Ino K, Yamamoto E, Mizuno K, et al. Is there any possibility of fertility-sparing surgery in patients with clear-cell carcinoma of the ovary? *Gynecol Oncol* 2008;111(3):523-6.
- [25] Park JY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Outcomes of fertility-sparing surgery among young women with FIGO stage I clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;134(1):49-52.
- [26] Petrillo M, Legge F, Ferrandina G, Monterisi A, Pedone Anchora L, Scambia G. Fertility-sparing surgery in ovarian cancer extended beyond the ovaries: a case report and review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 2014;77(1):1-5.
- [27] HAS. Évaluation du dosage sérique de l'hormone anti-müllérienne; 2017 [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-07/dir152/argumentaire_t560_amh.pdf].
- [28] Iwase A, Sugita A, Hirokawa W, Goto M, Nakahara T, Bayasula. et al. Anti-Mullerian hormone as a marker of ovarian reserve in patients with ovarian malignancies who have undergone fertility-preserving surgery and chemotherapy. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(4):357-60.
- [29] Hu J, Zhu LR, Liang ZQ, Meng YG, Guo HY, Qu PP, et al. Clinical outcomes of fertility-sparing treatments in young patients with epithelial ovarian carcinoma. *J Zhejiang Univ Sci B* 2011;12(10):787-95.
- [30] McLaughlin M, Albertini DF, Wallace WHB, Anderson RA, Telfer EE. Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system. *Mol Hum Reprod* 2018;24(3):135-42.
- [31] Steinkampf MP, Dharia SP, Hammond K. Assisted reproduction in patients with early-stage ovarian malignancies. *Fertil Steril* 2003;80(6):1510-2.
- [32] Fortin A, Hazout A, Thoury A, Alves K, Bats AS, Dhainaut C, et al. Assisted reproductive technologies after conservative management of borderline or invasive ovarian tumours. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33(7-8):488-97.
- [33] Bandera CA, Cramer DW, Friedman AJ, Sheets EE. Fertility therapy in the setting of a history of invasive epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995;58(1):116-9.
- [34] Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, Planchamp F, Selleret L, Pomel C, et al. Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumors: Guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancer. *Bull Cancer* 2018;105(3):299-314.
- [35] Prasath EB, Chan ML, Wong WH, Lim CJ, Tharmalingam MD, Hendricks M, et al. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum Reprod* 2014;29(2):276-8.
- [36] Zhu HL, Wang Y, Li XP, Wang CH, Wang Y, Cui H, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists cotreatment during chemotherapy in borderline ovarian tumor and ovarian cancer patients. *Chin Med J* 2013;126(4):688-91.
- [37] Borgfeldt C, Iosif C, Masback A. Fertility-sparing surgery and outcome in fertile women with ovarian borderline tumors and epithelial invasive ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134(1):110-4.
- [38] Kajiyama H, Shibata K, Suzuki S, Ino K, Nawa A, Kawai M, et al. Fertility-sparing surgery in young women with invasive epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010;36(4):404-8.
- [39] Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, Nawa A, Mizuno K, Matsuzawa K, et al. Fertility-sparing surgery in young women with mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2011;122(2):334-8.
- [40] Kajiyama H, Mizuno M, Shibata K, Yamamoto E, Kawai M, Nagasaka T, et al. Recurrence-predicting prognostic factors for patients with early-stage epithelial ovarian cancer undergoing fertility-sparing surgery: a multi-institutional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;175:97-102.
- [41] Ditto A, Martinelli F, Bogani G, Lorusso D, Carcangiu M, Chiappa V, et al. Long-term safety of fertility sparing surgery in early stage ovarian cancer: comparison to standard radical surgical procedures. *Gynecol Oncol* 2015;138(1):78-82.