

Fertilité après cancers gynécologiques

Y. AUBARD *, T. GAUTHIER, P. PIVER
(Limoges)

Résumé

Le traitement des cancers gynécologiques pelviens (ovaire, col et corps utérins) de la femme jeune est délétère pour la fertilité. Or de plus en plus de jeunes patientes survivent à ces cancers et revendiquent la préservation de leur fertilité. Il y a deux manières de répondre à leur demande : modifier les traitements classiques et stérilisants de ces cancers et/ou recourir aux procédures d'aide médicale à la procréation (AMP).

La radiothérapie doit être évitée à chaque fois que c'est possible (stade précoce des cancers du col utérin par exemple) car elle est très délétère pour l'utérus et pour les ovaires (possibilité de transposition ovarienne dans les cancers du col utérin). Les protocoles de chimiothérapie utilisés dans les cancers gynécologiques pelviens sont peut délétères pour la fertilité car ils ne contiennent habituellement pas d'agents alkylants. La chirurgie ovarienne doit être adaptée (simples kystectomies ovariennes pour certaines tumeurs borderline, annexectomies unilatérales pour les cancers ovariens de stade précoce). La chirurgie utérine peut aussi être conservatrice dans certaines situations (conisation,

Hôpital mère-enfant du CHU de Limoges - Service de gynécologie-obstétrique -
8 avenue Dominique Larrey - 87042 Limoges

* Correspondance : yves.aubard@unilim.fr

trachélectomie) lors des cancers du col débutants, voire évitée au stade précoce des cancers de l'endomètre.

Les procédures d'AMP sont encadrées par des lois strictes dans notre pays, elles peuvent être utilisées avant le traitement du cancer dans le but de constituer une réserve de gamètes ou d'embryons pour la patiente (réserve utilisable après les traitements du cancer et la mise en rémission des patientes). L'AMP peut également être proposée après les traitements du cancer.

Nous envisagerons pour chaque localisation cancéreuse pelvienne ce qu'il est possible de proposer en matière d'aménagement des traitements classiques et de recours à l'AMP à nos patientes pour préserver au mieux leur fertilité, sans compromettre leurs chances de guérison du cancer.

Mots clés : cancer de l'ovaire, cancer du col utérin, cancer de l'endomètre, préservation de la fertilité

Déclaration publique d'intérêt

Nous soussignés, Yves Aubard, Tristan Gauthier et Pascal Piver, déclarons ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Nous nous limiterons dans cette étude aux cancers gynécologiques « pelviens » (CGP), excluant le cancer du sein. Ceci nous amènera à envisager les problèmes de fertilité après les cancers de l'ovaire, du col de l'utérus et du corps utérin.

Cancer et fertilité ont été longtemps deux mots antinomiques : quand on avait un cancer, il fallait d'abord y survivre, vouloir en plus préserver la fertilité pouvait passer pour un objectif secondaire. Les choses ont considérablement évolué à une époque où la majorité des

patients atteints de cancer survivent à cette maladie. Comme parallèlement l'incidence globale des cancers augmente dans notre pays ainsi que dans tous les pays industrialisés (Tableau 1), nous sommes face à un nombre croissant de patients survivant au cancer. Parmi ceux-ci, il existe un nombre de plus en plus important de femmes jeunes et en âge de procréer (Tableau 2). La préservation de la fertilité après cancer devient donc une préoccupation quotidienne pour les équipes prenant en charge les cancers et pour celles prenant en charge l'infertilité.

Si habituellement ce n'est pas le cancer lui-même qui est délétère pour la fertilité mais son traitement (radiothérapie et chimiothérapie essentiellement), les CGP ajoutent une problématique supplémentaire en matière de préservation de la fertilité : les organes de la reproduction sont eux-mêmes atteints par la maladie cancéreuse.

La préservation de la fertilité lors de la prise en charge des CGP peut se faire de deux manières :

- en modifiant les traitements habituels de ces cancers ;
- en ayant recours aux procédures d'AMP.

Tableau 1 - Incidence et mortalité des cancers gynécologiques pelviens de la femme en 2012 (données INCa)

Organes	Nouveaux cas	% ensemble des cancers	Décès	% décès par cancers	Survie à 5 ans
Corps utérin	7 275	4,7	2 025	3,2	72 %
Ovaire	4 615	3,0	3 140	5,0	40 %
Col	3 028	2,0	1 102	1,7	66 %
Total cancers pelviens	14 918	9,7	6 267	9,9	
Total tous cancers	155 004	100,0	63 123	100,0	

Tableau 2 - Incidence et mortalité par classe d'âge chez les femmes jeunes en 2012 (données INCa)

		00-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	Totaux
Col	Incidence	0	1	9	54	172	298	429	963
	Mortalité	0	0	0	3	12	33	69	117
Corps	Incidence	0	0	1	4	10	24	76	115
	Mortalité	0	0	0	0	1	2	5	8
Ovaire	Incidence	14	20	29	38	48	71	137	357
	Mortalité	0	1	2	3	6	13	33	58

I. LA MODIFICATION DU TRAITEMENT « CLASSIQUE » DES CANCERS

Les traitements habituels des cancers gynécologiques (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) peuvent tous avoir des effets néfastes sur la fertilité.

I.1. L'adaptation de la radiothérapie

La radiothérapie est une arme thérapeutique essentielle dans le traitement des cancers de l'utérus. Mais ses effets délétères sur la fertilité sont majeurs et fonction de plusieurs éléments : le site de l'irradiation, la dose totale délivrée, la dose par fraction et l'âge au moment du traitement [1].

Le problème dans les CGP c'est que le site d'irradiation est bien souvent un organe déterminant pour la préservation de la fertilité (utérus, ovaire, vagin). Même quand un organe n'est pas la cible de l'irradiation, il est à proximité immédiate de celle-ci (ovaire dans l'irradiation des cancers du col ou de l'endomètre) et il peut recevoir une dose importante de rayonnement diffusé.

I.1.a. Effet de la radiothérapie sur l'ovaire

Tous les stades d'atteinte de la fonction ovarienne peuvent être observés après radiothérapie, allant, pour des doses importantes, jusqu'à la perte totale de la fonction ovarienne par destruction massive des follicules primordiaux, avec pour conséquence la survenue d'une insuffisance ovarienne définitive [2].

Pour une même dose d'irradiation, plus la patiente sera jeune au moment du traitement et plus le risque de développer une insuffisance ovarienne prématurée est faible. Pour Wallace, la dose stérilisante est évaluée à 20,3 Gy à la naissance, 18,4 Gy à 10 ans, 16,5 à 20 ans et 14,3 Gy à 30 ans [3]. Une dose ovarienne inférieure à 4 Gy chez l'enfant ne compromettrait pas le développement pubertaire et le maintien de la fertilité [4].

Le risque d'infertilité est également corrélé à la dose délivrée sur l'ovaire (RR 2,6 pour 10 Gy *versus* 1,6 pour 5 Gy). Cependant une nuance est à faire en fonction de la cible de l'irradiation : l'irradiation corporelle totale à doses myéloablatives (5 à 8 Gy corps entier) entraîne une insuffisance ovarienne dans la quasi-totalité des cas [5].

Il est classique, dans les cancers du col utérin, de transposer les ovaires pour les éloigner du champ de curiethérapie et préserver la fonction ovarienne. Ainsi, à 44 mois de recul moyen, Pahisa *et coll.* notent-ils 93 % de préservation de la fonction endocrine de l'ovaire après transposition (contre 63,3 % si une irradiation pelvienne a été associée à la curiethérapie) [6].

L'effet mutagène sur les ovocytes de l'irradiation ovarienne est largement documenté chez l'animal, cependant chez la femme il n'y a pas de démonstration claire de cet effet sur les enfants de patientes irradiées avant leur grossesse [7-9].

1.1.b. Effets de la radiothérapie sur l'utérus

L'irradiation pelvienne peut entraîner des lésions utérines notamment à type de fibrose lorsque les doses délivrées atteignent 20 Gy [5]. Certains auteurs notent cependant des troubles dès la dose de 10 Gy [10].

Les lésions observées touchent l'endomètre, le myomètre, et la vascularisation utérine, elles sont responsables d'une diminution du volume utérin. Ces différentes altérations utérines vont limiter les chances d'implantation embryonnaire [11]. En cas de grossesse les possibilités de développement de l'utérus semblent diminuées, ce qui favorise les fausses couches, les accouchements prématurés, les retards de croissance intra-utérins, les morts *in utero* et les morts néonatales [10, 12].

Contrairement à l'effet toxique constaté sur la gamétogenèse ovarienne, les lésions utérines sont d'autant plus importantes que la patiente est jeune au moment de l'irradiation, certains troubles apparaissant pour des doses de 2 Gy reçues chez la jeune fille prépubère [10].

Les lésions sont réputées irréversibles, ne répondant pas aux éventuels traitements hormonaux même à fortes doses [13]. Cependant, pour Letur-Kornish *et coll.*, les thérapeutiques utilisant la voie anti-oxydante pourraient améliorer les conditions tissulaires locales [14].

Ainsi il est nécessaire d'éviter l'irradiation utérine pour ménager au mieux la fertilité des patientes. C'est pourquoi aux stades précoces des cancers du col utérin, où il est démontré que la chirurgie et la radiothérapie donnent les mêmes résultats en termes de guérison, il sera préférable de privilégier la chirurgie (que l'on peut adapter aux stades précoces) pour préserver la fertilité.

1.1.c. Autres cibles potentielles pour la radiothérapie

Au niveau vaginal la radiothérapie, mais surtout la curiethérapie, peuvent être source de synéchies, de fibrose et de vaginites, avec risque de rigidité des parois et de vaginodynies [5].

1.2. L'adaptation de la chimiothérapie

Les effets délétères de la chimiothérapie sur la fertilité s'exercent sur l'ovaire. Les altérations utérines semblent temporaires et réversibles.

La grande majorité des drogues de chimiothérapie, et notamment celles utilisées dans le traitement des CGP, sont responsables d'une destruction des follicules en croissance et donc d'une aménorrhée pendant la durée des traitements. Cependant certaines drogues, essentiellement les agents alkylants, ont de plus la particularité d'être toxiques pour la réserve des follicules primordiaux. Ces agents alkylants étant peu ou pas utilisés dans le traitement de CGP, la chimiothérapie est finalement peu délétère sur la fertilité des femmes atteintes par ces cancers.

Il est cependant important de noter que l'effet néfaste de la radiothérapie sur la fertilité sera augmenté en cas d'utilisation associée de la chimiothérapie, surtout de manière concomitante, comme cela est désormais habituel dans le traitement des cancers du col utérin.

1.3. L'adaptation de la chirurgie

Les actes chirurgicaux réalisés dans la prise en charge des CGP sont source de problèmes pour la fertilité ultérieure des patientes. Classiquement pour être fertile une patiente doit posséder un tractus génital fonctionnel et une capacité d'ovulation. Cependant les progrès des techniques d'AMP sont venus totalement remettre en question ce vieux dogme. Il est désormais possible d'obtenir une grossesse sans trompe (FIV), sans ovaire (don d'ovocyte), voire sans utérus (GPA), même si cette dernière technique reste illégale en France.

Les actes chirurgicaux réalisés lors du traitement des CGP doivent tenir compte des possibilités offertes par l'AMP afin de laisser les meilleures chances de grossesse aux patientes.

L'épargne du tissu ovarien chez les jeunes femmes désireuses de préserver leur fertilité doit être la règle. L'évaluation de la balance bénéfique (sur la fertilité) / risque (carcinologique) doit être minutieuse dans ces situations. La vieille croyance que l'ovariectomie ne compromet pas plus la fertilité que la kystectomie doit être battue en brèche [15], l'altération de la fertilité est directement corrélée à la quantité de tissu ovarien enlevé. Il faut donc être le plus « économe » possible dans l'ablation de ce tissu ovarien [16], et préserver le maximum de cortex (lieu où se trouve la réserve des follicules primordiaux) sans prendre de risque carcinologique inconsidéré.

L'ablation de l'utérus rend toute fertilité impossible dans les pays comme le nôtre qui interdisent le recours à la grossesse pour autrui (GPA) et avant que l'allogreffe utérine n'ait fait ses preuves [17]. Des procédés permettent cependant, dans certaines situations précises, d'éviter l'hystérectomie et/ou de lui préférer des chirurgies conservatrices (conisation, trachélectomie), comme nous allons le voir.

I.3.a. Dans les cancers de l'ovaire

Les tumeurs borderline de l'ovaire (TBO)

Les TBO sont une pathologie qui touche volontiers la femme jeune (âge médian de survenue pour Skírnisdóttir *et coll.* = 55,2 ans contre 61,6 ans pour les tumeurs cancéreuses de l'ovaire (TCO) [18]). Plus du tiers des patientes de moins de 40 ans et atteintes d'une tumeur ovarienne ont une TBO [18]. Par ailleurs le pronostic des TBO est excellent (95 % de survie à 5 ans et 90 % à 10 ans tous stades confondus et respectivement 99 % et 97 % pour les stades I [19]), c'est dire que de nombreuses jeunes femmes en âge de procréer vont survivre à ce type de tumeurs et que le problème de la préservation de la fertilité va se poser de manière souvent aiguë chez elles.

Darai *et coll.* ont fait une revue récente des publications concernant les tentatives de préservation de la fertilité lors de la prise en charge de TBO [19]. Il résulte de cette revue que dans les TBO de stade précoce (stades I) traitées de manière conservatrice, le taux de grossesses est de 54 % avec un risque faible de récurrence de 0,5 %, tandis que dans les tumeurs de stades plus évolués (II et III), le taux de grossesse chute à 34 % avec un risque de récurrence qui augmente à 2 %.

I.3.a.i. Les stades précoces (stades I)

Il existe désormais un relatif consensus pour autoriser la chirurgie conservatrice pour les stades I des TBO.

Pour les TBO séreuses, la kystectomie (bilatérale au besoin) peut être préférée à l'annexectomie [20], les taux de grossesse sont supérieurs sans augmentation significative des récurrences. En cas de tumeur unilatérale, il n'est pas recommandé de réaliser une biopsie systématique de l'ovaire controlatéral s'il est d'aspect sain, la rentabilité d'un tel acte est très faible et le risque d'induire une infertilité non négligeable [21].

Pour les TBO de nature mucineuse, la kystectomie n'est cependant pas recommandée, le taux de récurrences étant trop important, on préférera donc réaliser une annexectomie du côté atteint [19, 22].

I.3.a.ii. Les stades évolués (II et III)

La présence d'implants péritonéaux invasifs augmente nettement le taux de rechutes et la mortalité. Dans cette situation, la plupart des auteurs déconseillent les tentatives de préservation de la fertilité [19].

Dans le cas d'implants péritonéaux non invasifs, il est important de réaliser une résection complète des lésions, la préservation de la fertilité peut alors être envisagée.

Ces différentes données de la littérature font apparaître la nécessité de réaliser une chirurgie de stadification adéquate des TBO avant d'envisager toute préservation de la fertilité.

I.3.a.iii. Les cancers de l'ovaire

Le problème de la préservation de la fertilité se pose plus rarement en présence d'une TCO que d'une TBO (seulement 357 patientes de moins de 45 ans ont été atteintes d'une TCO en France en 2012) (Tableau 2).

La préservation de la fertilité dans les cancers ovariens consiste à réaliser une annexectomie unilatérale du côté atteint, la kystectomie dans un contexte de cancer n'étant pas recommandée. Ceci sous-entend donc que l'ovaire controlatéral est non atteint par la maladie cancéreuse. Il existe un consensus pour ne proposer cette chirurgie conservatrice qu'au TCO de stade 1 et de grade 1. Dans une méta-analyse regroupant 913 patientes ayant été traitées de manière conservatrice au stade 1, Du Bois *et coll.* notent un risque de récurrence supérieur pour les stades IC par rapport aux stades IA (OR = 1,72 ; IC 95 % = 1,12-2,64 ; $p < 0,05$), et un risque nettement supérieur pour les tumeurs de grades 2 et 3 par rapport aux tumeurs de grade 1 (OR = 4,26 ; IC 95 % = 2,31-7,86 ; $p < 0,0001$). Par contre le sur-risque n'est pas significatif entre les tumeurs IC grade 1 et les IA grade 1 [23]. Au total la chirurgie conservatrice est possible sans sur-risque majeur pour les tumeurs de stade IA grade 1 et elle peut s'envisager également pour les tumeurs IC (unilatérales) grade 1. Ceci naturellement après que le stade du cancer ovarien ait été affirmé par une chirurgie de stadification complète. Rappelons qu'il est également conseillé de vérifier l'intégrité de l'endomètre par une hystérocopie et des biopsies avant d'accepter la conservation utérine.

I.3.b. Dans les cancers du col de l'utérus

L'ablation de l'utérus est la règle dans les cancers du col utérin aux stades précoces, et la radio-chimiothérapie est devenue le « gold standard » pour les stades plus évolués. Ainsi dans ces deux cas de figure du traitement classique, la cavité utérine devient impropre pour

permettre une grossesse. Cependant depuis plusieurs années des tentatives chirurgicales de préservation de la cavité utérine ont été proposées chez les femmes jeunes désireuses de conserver leur fertilité.

1.3.b.i. La conisation simple

La conisation est une technique qui permet de préserver la fertilité de manière très efficace, avec pour principal inconvénient la possibilité d'ouverture prématurée du col utérin en cours de grossesse et donc de menace d'accouchement prématuré.

Cependant la conisation ne peut être proposée qu'aux stades les plus précoces du cancer du col utérin (IA1 et IA2 sans embole) [24], au-delà elle s'avère insuffisante avec des taux de récurrences trop importants.

1.3.b.ii. La trachélectomie élargie

Proposée par Dargent [25], cette technique permet de garder la cavité utérine tout en enlevant le col et le paramètre chez les patientes atteintes d'un cancer du col utérin de stade précoce et désireuses de préserver leur fertilité. Les indications de la trachélectomie élargie sont désormais assez unanimement admises, il s'agit des cancers de stade IA avec emboles et des cancers de stade IB1 inférieurs à 2 cm et sans atteinte ganglionnaire.

Dans une revue de la littérature en 2007, Dursun *et coll.* faisaient état d'un taux de grossesse de 70 % chez les jeunes patientes désirant concevoir avec des taux de récurrence et de mortalité respectivement de 4,2 % et 2,8 %, identiques aux taux observés à stade égal après hystérectomie élargie [26]. Les patientes doivent cependant être clairement informées des risques de fausses couches et d'accouchement prématuré après cette intervention.

La trachélectomie élargie, initialement décrite par voie vaginale, a également été proposée par voie laparoscopique. Les résultats ne semblent cependant pas meilleurs par cette voie comme le rapportent Ebisawa *et coll.* [27] : taux de grossesse de 52 %, mais sur les 21 grossesses obtenues dans cette série, 5 ont abouti à une fausse couche du 1^{er} trimestre et 2 à un avortement au 2^e trimestre. Sur les 13 enfants nés vivants, la moitié était prématurée et deux d'entre eux ont de lourdes séquelles de cette prématurité.

1.3.b.iii. L'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante

L'idée de faire une chimiothérapie néoadjuvante dans le but de diminuer la taille du cancer du col et de pouvoir ensuite faire une chirurgie conservatrice sur la cavité utérine (conisation, trachélectomie

élargie ou non) est assez récente, les premières publications remontent à 2005 [28]. L'indication pour pratiquement tous les auteurs en est la tumeur du col de stade IB1 > 2 cm. Wang *et coll.* dans une revue de la littérature (Tableau 3) retrouvent 52 cas, avec 3 récurrences et 28 grossesses [29].

Tableau 3 - Revue de la littérature des essais de chimiothérapie néoadjuvante dans le but de préserver la fertilité lors des cancers du col utérin [29]

Auteur (Année)	Nb > 2 cm	Stade	Chimio	% réponses	Geste chirurgical	Récidive	Grossesses
Kobayashi (2005)	1	IB1	SCC-BOMP	100 %	Conisation	0	1
Plante (2006)	3	IB1	SCC-TIP	100 %	VTE + LP	0	3
ILandoni (2007)	2	IB1	AC-TEP	100 %	Conisation + LP	0	?
Liu (2008)	1	IB1	SCC-BP	100 %	VTE + LP	0	1
Maneo (2008)	6/16	IB1	SCC-TIP AC-TEP	93,8 %	Conisation + LP	0	9
Rob (2008)	6	IB1	SCC-IP AC-AP	85,7 %	TS + LP	0	3
Robova (2010)	11	IB1	SCC-IP AC-AP	75 %	TS + LP	3	7
Singh (2010)	1	IB1	CCAC-TC	100 %	ATE + LP	0	?
Gottschalk (2011)	1	IB1	AS-TP	100 %	VTE + LP	0	1
Marchiole (2011)	7	IB1, IB2, IIA1	SCC-TIP AC-TEP	57,1 %	VTE + LP	0	?
Palaia (2011)	1	IB2	SCC-TIP	100 %	TS + LP	0	?
Wang (2013)	2	IB1	SCC-PF BP	50 %	VTE + LP	0	?
Total	42/52	IB1-IIA1				3	28

AP : doxorubicin, cisplatine ; BOMP : bleomycin, vincristine, mitomycin, cisplatine ; BP : bleomycin, cisplatine ; IP : ifosfamide, cisplatine ; PF : cisplatine, 5-FU ; TC : paclitaxel, carboplatine ; TEP : paclitaxel, épirubicin, cisplatine ; TIP : paclitaxel, ifosfamide, cisplatine ; TP : paclitaxel, cisplatine
VTE : trachélectomie élargie par voie vaginale ; AC : adénocarcinomes ; SCC : carcinomes épidermoïdes ; CCAC : carcinomes à cellules claires ; AS : adénocarcinome squameux ; ATE : trachélectomie élargie par voie abdominale ; TS : trachélectomie simple ; LP : lymphadénectomie pelvienne

1.3.c. Dans les cancers de l'endomètre

Les tentatives de préservation de la fertilité dans les cancers de l'endomètre concernent un faible nombre de patientes, seulement 115 patientes de moins de 45 ans ont présenté un cancer de l'endomètre dans notre pays en 2012 (Tableau 2). Il existe un consensus pour ne proposer le traitement conservateur sur l'utérus qu'aux patientes présentant un stade purement endométrial de la maladie (IA intra-muqueux) et de grade 1. Dans ce contexte plusieurs thérapeutiques ont

été proposées : administration de progestatifs (Tableau 4) [30], d'agoniste du GnRH, destruction au laser [31].

Tableau 4 - Étude de 391 patientes traitées par progestatifs d'un cancer de l'endomètre précoce ou d'une hyperplasie atypique [30]

Type	Réponses complètes	Récidives après réponses complètes	Persistance	Grossesse
Hyperplasie atypique	65,8 %	23,2 %	14,4 %	41,2 %
Cancer de l'endomètre grade 1	48,9 %	35,4 %	25,4 %	34,8 %
p	0,002	0,02	0,02	0,39

II. UTILISATION DES PROCÉDURES D'AMP ET CANCER PELVIEN

L'évolution tout à fait extraordinaire, ces dernières années, des possibilités de l'AMP permet d'envisager une fertilité pour les jeunes femmes soumises à un traitement anticancéreux dans des situations réputées jusqu'alors sans solution.

Les procédures d'AMP peuvent être utilisées avant les traitements du cancer ou après.

II.1. Procédures d'AMP avant les traitements du cancer

L'évolution de la cryobiologie permet désormais de « stocker » les gamètes et/ou les embryons des jeunes femmes avant que leurs organes de reproduction ne soient endommagés par les traitements du cancer.

II.1.a. La cryopréservation d'embryons

Avant de traiter le CGP, il est possible de réaliser une hyper-stimulation ovarienne en vue de recueillir des ovocytes matures qui pourront être fécondés pour obtenir des embryons qui seront ensuite cryopréservés. Une récente revue de cette pratique des fécondations *in vitro* (FIV) dites « en urgence », avant traitement anticancéreux, réalisées dans les centres français, vient d'être publiée [32]. Cinquante-six cycles chez 52 patientes ont ainsi été colligés dans 14 centres français d'AMP. La durée moyenne des stimulations a été de 11,2 jours +/- 2,5 (grâce à l'utilisation de protocoles de stimulation dit « courts »).

Il a ainsi été obtenu une moyenne de 8,2 ovocytes par ponction, dont 6,1 matures, donnant 4,4 embryons au stade de pronuclei, dont 4,2 ont été congelés en moyenne. Le taux de grossesses cliniques a été de 36 % et le taux d'enfants vivants de 27 % chez les couples qui ont demandé le transfert de leurs embryons. Ces résultats sont très encourageants et font de cette méthode un bon moyen de préserver la fertilité des patientes soumises à un traitement anticancéreux.

S'il était préférable de congeler des embryons jusqu'à ces dernières années, les progrès récents de la congélation de l'ovocyte mature, avec l'apport de la vitrification, sont tels que l'on peut désormais proposer cette alternative aux patientes qui n'ont pas de conjoint.

L'inconvénient de cette méthode de congélation embryonnaire ou ovocytaire est la nécessité de réaliser une hyperstimulation qui impose un délai pour mettre en route le traitement du cancer. Cependant ce délai semble raisonnable dans la série française, avec l'utilisation des protocoles courts [32].

II.1.b. La maturation ovocytaire in vitro (MIV)

Il est également possible de ponctionner les ovocytes immatures au sein des follicules antraux [33] en évitant toute perte de temps par une stimulation ovarienne. Lorsque les ovocytes sont ainsi prélevés pendant la phase lutéale ou au début de la phase folliculaire, leur maturation finale *in vitro* est possible en 24 à 48 heures. La congélation des ovocytes matures (ou des embryons obtenus après fécondation *in vitro* dans la situation où un conjoint est présent) est alors réalisable. Proposée par certains dans le contexte de la préservation de la fertilité féminine [33, 34], cette stratégie permet donc d'éviter la stimulation ovarienne et offre la possibilité d'un prélèvement sans délai. Grynberg *et coll.* [35] recommandent toutefois d'y associer le prélèvement et la conservation de tissu ovarien, en raison du faible nombre des ovocytes matures ainsi obtenus.

Une équipe japonaise a récemment proposé de ponctionner l'ovaire *ex vivo* lors de l'ovariectomie réalisée pour cancer de l'endomètre [36].

II.1.c. La cryopréservation de tissu ovarien (CPTO)

La CPTO a désormais fait ses preuves en termes d'obtention de grossesse et d'enfants vivants [37]. Elle doit donc faire partie des techniques de préservation de la fertilité à envisager. Cependant dans les situations où il n'est pas dangereux sur le plan carcinologique de laisser le tissu ovarien en place, il faut préférer cette option à la CPTO. Le cortex ovarien sera toujours plus fonctionnel *in situ* qu'après congélation-décongélation. À l'opposé, à chaque fois qu'on est amené à enlever du tissu ovarien d'apparence saine pour une raison carcinologique, il est

logique, chez la femme désireuse de préserver sa fertilité, de cryopréserver son cortex. Cette notion pose toutefois un problème éthique chez la patiente dont l'utérus aura été enlevé ou rendu impropre à la nidation par la radiothérapie. Ces jeunes femmes n'ont en effet pas de possibilité légale pour utiliser leurs gamètes ainsi cryopréservés selon les lois de notre pays où la GPA est interdite.

La CPTO pose un autre problème quand elle est faite dans le cadre d'un CGP : le risque particulier de réintroduire la maladie néoplasique chez la patiente lors de l'autogreffe de son tissu ovarien prélevé. En effet à l'heure actuelle, la seule utilisation possible du tissu ovarien après décongélation est l'autogreffe. La maturation *in vitro* des follicules primordiaux (les seuls qui survivent à la congélation) n'a été réussie que chez l'animal.

L'autogreffe est donc inévitable, le risque de réintroduire des cellules cancéreuses est alors évident pour les tumeurs ovariennes, mais également pour les tumeurs utérines qui peuvent présenter des métastases ovariennes.

Enfin notons que si la CPTO peut s'appliquer aux jeunes filles non pubères et aux enfants, la plupart des équipes renoncent à cette technique chez les femmes de plus de 35 ans.

II.1.c.i. CPTO et cancer de l'endomètre

La fréquence des métastases ovariennes dans les cancers de l'endomètre est élevée, comprise entre 2,6 % et 41,7 % selon les séries [38]. Mais Pan *et coll.* se sont intéressés uniquement aux stades I et ils ne trouvent alors qu'un taux faible de métastases ovariennes (1,74 % (17/976)) [39].

Dans la littérature actuelle, il n'y a aucun rapport de tentative d'autogreffe de tissu ovarien prélevé lors de cancer de l'endomètre. Cependant certaines équipes ont déjà cryopréservé du tissu dans cette situation.

II.1.c.ii. CPTO et cancer du col

Les taux de métastases ovariennes dans les cancers du col utérin sont très faibles (< 2 %) dans la plupart des séries [38], sauf pour Nakanishi [40] et Natsume [41] qui notent une plus grande fréquence de métastases ovariennes pour les adénocarcinomes du col, respectivement dans 6,8 % et 14,3 % des cas.

Bastings *et coll.* rapportent 4 cas d'autotransplantations de cortex ovarien prélevé chez des patientes atteintes de cancer du col [38]. L'une d'entre elles a présenté une récurrence de sa maladie et est décédée rapidement, les auteurs pensent cependant que cette récurrence ne s'est pas faite à partir du greffon ovarien.

II.1.c.iii. CPTO et tumeurs ovariennes

Il y a peu de rapport de CPTO dans le cadre des TBO. La série la plus intéressante est celle de Fain-Kahn *et coll.* [42], qui cologent 17 patientes porteuses d'une TBO et prévues pour une CPTO. La procédure n'a été finalement réalisée que dans 53 % des cas et notamment dans 18 % des cas, il a été impossible de retrouver du cortex ovarien d'apparence saine à congeler. Dans cette situation particulière des tumeurs ovariennes, l'idéal est que le pathologiste et le cryobiologiste décident ensemble des zones de cortex ovarien qui sont d'apparence saine et à congeler. Aucune publication ne rapporte de tentative d'autogreffe de cortex congelé dans le cadre de cancer de l'ovaire ou de TBO. Le risque de réintroduction de la maladie cancéreuse ne peut donc être évalué.

Il faut noter que l'on peut associer les différentes procédures de cryopréservation, ainsi Dittrich *et coll.* rapportent une série de patientes chez lesquelles ils ont réalisé des stimulations ovariennes avec recueil d'ovocytes et cryopréservation de tissu ovarien le jour du recueil ovocytaire [43].

II.2. Procédures d'AMP après les traitements du cancer

Daraï *et coll.* ont revu des publications rapportant l'utilisation des procédures d'AMP après TBO [19]. Sur 126 patientes ayant subi une stimulation simple ou une FIV/ICSI après traitement conservateur d'une TBO, 111 ont été enceintes et 35 ont présenté une récurrence. L'auteur conclut au faible risque de récurrence engendré par la stimulation ovarienne. Cependant cette notion doit être pondérée par la récente méta-analyse réalisée pour la Cochrane database [44], qui conclut qu'« il n'y a pas d'évidence convaincante d'augmentation du risque de cancer invasif de l'ovaire avec les traitements de l'infertilité, mais qu'il pourrait y avoir une augmentation du risque de TBO chez les femmes infertiles traitées par FIV ».

Pour ce qui est du cancer de l'endomètre, la proportion importante de patientes infertiles dans cette population et la fréquence des récurrences ont fait proposer à certains auteurs le recours systématique aux procédures d'AMP après les traitements conservateurs [45], pour obtenir rapidement la grossesse désirée. Il n'a pas été noté d'augmentation des récurrences lors de ces stimulations. L'ablation de l'utérus est ensuite conseillée après l'obtention de la grossesse.

En matière de cancer du col utérin, les procédures d'AMP post-traitement ne se sont pas non plus avérées source de récurrences.

III. CONDUITE À TENIR EN PRATIQUE

Au quotidien devant une jeune femme présentant un CGP et désireuse de préserver sa fertilité, il va falloir adapter les traitements classiques du cancer quand cela est possible sans prendre un risque démesuré sur le plan carcinologique et recourir à bon escient aux procédures d'AMP. C'est dire que ces dossiers doivent faire l'objet de concertations pluridisciplinaires qui ne peuvent avoir lieu que dans des centres hautement spécialisés à la fois dans la prise en charge des cancers pelviens de la femme et dans les procédures d'AMP.

III.1. Sur le plan règlementaire

Le rapport récent de l'Agence de la biomédecine [5] stipule que « si tous les patients ne sont pas candidats ou choisissent de ne pas poursuivre la démarche (de préservation de leur fertilité), tous doivent prendre leur décision après avoir reçu une information exhaustive, juste et compréhensible sur les différentes options. Les droits des patients à envisager leur avenir reproductif doivent être respectés. Actuellement, la situation en France n'est pas pleinement satisfaisante ».

En France, la préservation de la fertilité s'inscrit dans les différentes lois de bioéthique depuis 1994. L'article L. 2141-11, modifié par la loi 2011-814 du 7 juillet 2011, prévoit que : « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. Ce recueil et cette conservation sont subordonnés au consentement de l'intéressé et, le cas échéant, de celui de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur, lorsque l'intéressé, mineur ou majeur, fait l'objet d'une mesure de tutelle ».

III.1.a. Pour les tumeurs borderline de l'ovaire

À tous les stades de la maladie il est licite de ne pas enlever un ovaire qui ne présenterait pas de lésion, sauf en présence d'implants péritonéaux infiltrants, où la chirurgie conservatrice n'est plus admise. Les différents cas de figure sont envisagés au tableau 5.

III.1.b. Pour les cancers de l'ovaire

La kystectomie est réfutée par la plupart des auteurs sur un ovaire cancéreux. L'annexectomie est la règle. Les possibilités selon les stades sont rapportées dans le tableau 6.

Tableau 5 - Possibilités de préservation de la fertilité en cas de tumeur borderline de l'ovaire

Stade	Chirurgie	AMP avant traitement	AMP après traitement
Stade 1a	Séreux : kystectomie unilatérale		La stimulation ovarienne est possible si besoin, dans tous les cas de figure.
	Mucineux : annexectomie unilatérale	CPTO du cortex d'apparence saine	
Stade 1b	Séreux : kystectomie bilatérale	Congélation ovocytaire et/ou embryonnaire et/ou ponction d'ovocytes immatures	
	Mucineux : annexectomie bilatérale	Idem + CPTO du cortex d'apparence saine	
Stade 1c	Si unilatéral : comme 1a si bilatéral : comme 1b	On peut toujours congeler des ovocytes matures ou immatures avant la chirurgie. Si on enlève un ovaire on peut également congeler le cortex d'aspect sain.	
Stade 2 et au-delà	Si atteinte unilatérale des ovaires, raisonner comme au stade 1a Si atteinte bilatérale des ovaires, raisonner comme au stade 1b De plus il faut mettre la patiente en R0, ceci passe par l'hystérectomie si besoin		
Si implants péritonéaux infiltrants	Hystérectomie et annexectomie bilatérale, mise en R0 Chimiothérapie		
R0 : absence totale de résidu macroscopiquement visible			

Tableau 6 - Possibilités de préservation de la fertilité en cas de tumeur cancéreuse de l'ovaire

Stade	Chirurgie	AMP avant traitement	AMP après traitement
Stade 1a	Grade 1 : annexectomie unilatérale	Pas de cryopréservation	Possibilité de faire une banque d'embryons ou d'ovocytes avec l'ovaire restant après chirurgie. Stimulation ovarienne possible si besoin
	Grades 2 et 3 : pas de chirurgie conservatrice	Banque d'embryons/ovocytes. CPTO côté non atteint	GPA - greffe utérine
Stade 1b	Pas de chirurgie conservatrice	Banque d'embryons/ovocytes. CPTO côté non atteint	GPA - greffe utérine
Stade 1c	Grade 1 unilatéral : annexectomie unilatérale	Pas de cryopréservation	Possibilité de faire une banque d'embryons ou d'ovocytes avec l'ovaire restant après chirurgie. Stimulation ovarienne possible si besoin
Stades 2 et 3	Pas de chirurgie conservatrice	Banque d'embryons/ovocytes. CPTO du cortex d'apparence saine	GPA - greffe utérine

III.1.c. Pour le cancer de l'endomètre

Nous avons vu que les possibilités de préservation de l'utérus sont limitées au stade le plus précoce de ce cancer. Le tableau 7 rapporte ces possibilités selon le stade de la maladie.

Tableau 7 - Possibilités de préservation de la fertilité en cas de tumeur de l'endomètre

Stade	Chirurgie	AMP avant traitement	AMP après traitement
Stade 1a muqueux, grade 1	Traitement progestatif		Stimulation ovarienne pour obtenir une grossesse rapidement, puis hystérectomie
Au-delà	Hystérectomie et annexectomie bilatérale	Banque d'embryons et/ou d'ovocytes. CPTO	GPA - greffe utérine

III.1.d. Pour le cancer du col

Aux stades précoces du cancer du col, on sait que la radiothérapie et la curiethérapie font aussi bien que la chirurgie, nous avons vu que chez une jeune femme désireuse de préserver sa fertilité, le recours à la chirurgie est cependant préférable. Pour les stades plus évolués, à partir des IB2, la radiochimiothérapie concomitante aboutit à la destruction de la cavité utérine, la rendant impropre à recevoir une grossesse. Le tableau 8 rapporte les possibilités selon le stade de la maladie.

Tableau 8 - Possibilités de préservation de la fertilité en cas de cancer du col de l'utérus

Stade	Chirurgie	AMP avant traitement	AMP après traitement
Stades 1A1 - 1A2 sans embole	Conisation en limites saines	Pas de cryopréservation	Toutes les procédures d'AMP sont possibles si besoin
Stades 1A avec embolies et 1B1 < 2 cm	Trachélectomie élargie		
Stade 1B1 > 2 cm	Chimio néoadjuvante et trachélectomie		
Stades 2 et 3	Radiochimiothérapie	Banque d'embryons et/ou d'ovocytes. CPTO	GPA - greffe utérine

CONCLUSION

Ainsi, et bien que les gynécologues soient parmi les plus soucieux des praticiens pour préserver la fertilité de leurs patientes, les cancers gynécologiques sont des grands pourvoyeurs d'infertilité féminine. Seuls les stades les plus précoces de ces cancers offrent des possibilités raisonnables de préservation de la fertilité. C'est dire la nécessité de les dépister très précocement chez les femmes jeunes pour éviter autant que faire se peut le drame que constitue la perte de la fécondité pour une patiente en âge de procréer.

D'autre part comme nous l'avons signalé, les procédures d'AMP évoluent à grande vitesse, nous avons vu tout récemment apparaître la CPTO, la MIV et la vitrification de l'ovocyte, qui offrent de nouvelles perspectives et élargissent les possibilités de préservation de la fertilité. Nous verrons probablement un jour la maturation *in vitro* des follicules primordiaux, permettant d'éviter l'autogreffe du tissu ovarien décongelé et donc tout risque de réintroduire la maladie cancéreuse. La GPA deviendra peut-être un jour autorisée dans notre pays au moins pour les jeunes femmes atteintes de cancer. Enfin l'allo-transplantation utérine sera peut-être disponible un jour prochain. C'est dire que les équipes amenées à prendre en charge les jeunes femmes atteintes de CGP doivent rester vigilantes et informées des dernières avancées pour proposer à leurs patientes les meilleures chances de préserver leur fertilité.

Bibliographie

- Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005;6:209-18.
- [2] Green MD, Sklar CA, Boice JD, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2374-81.
- [3] Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey T. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiation Oncol Bio Phys* 2005;62(3):738-44.
- [4] Sudour H, Chastagner P, Claude L, Desandes E, Klein M, Carrie C et al. Fertility and pregnancy outcome after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood tumor survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):867-73.
- [5] ABM-INCa R. Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité. État des connaissances et propositions. 2013 février.
- [6] Pahisa J, Martínez-Román S, Martínez-Zamora MA, Torné A, Caparrós X, Sanjuán A et al. Laparoscopic ovarian transposition in patients with early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(3):584-9.
- [7] Boice JD Jr, Tawn EJ, Winther JF, Donaldson SS, Green DM, Mertens AC et al. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer. *Health Phys* 2003;85(1):65-80.
- [8] Hawkins MM. Is there evidence of a therapy-related increase in germ cell mutation among childhood cancer survivors? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1991;83(22):1643-50.
- [9] Winther JF, Olsen JH, Wu H, Shyr Y, Mulvihill JJ, Stovall M et al. Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(1):27-33.
- [10] Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;376(9741):624-30.
- [11] Vernaev V, Bodri D, Colodrón M, Vidal R, Durbán M, Coll O. Endometrial receptivity after oocyte donation in recipients with a history of chemotherapy and/or radiotherapy. *Hum Reprod* 2007;22(11):2863-7.
- [12] Letur-Kornisch H, Lefaix JL, Delanian S. Uterus after irradiation. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33(9):605-9.
- [13] Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:64-8.
- [14] Letur-Kornisch H, Guis F, Delanian S. Uterine restoration by radiation sequelae regression with cobined pentoxifylline-tocopherol: a phase II study. *Fertil Steril* 2002;77(6):1219-26.
- [15] Zhai A, Axt J, Hamilton EC, Koehler E, Lovvorn HN 3rd. Assessing gonadal function after childhood ovarian surgery. *J Pediatr Surg* 2012;47(6):1272-9.
- [16] Aubard Y, Piver P, Gauthier T. Should we change our indications for ovarian tissue cryopreservation? *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37(10):773-4.
- [17] Gauthier T, Piver P, Mesnard C, Marquet P, Pichon N, Guillaudeau A et al. Uterus transplantation. Current situation. *Gynecol Obstet Fertil* 2012;40(11):691-4.
- [18] Skírnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008;123(8):1897-901.
- [19] Darai E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update* 2013;19(2):151-66.
- [20] Palomba S, Falbo A, Del Negro S, Rocca M, Russo T, Cariati F et al. Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up. *Hum Reprod* 2010;25(8):1966-72.
- [21] Morice P, Camatte S, El Hassan J, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* 2001;75(1):92-6.
- [22] Koskas M, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, Haie-Meder C et al. Fertility determinants after conservative surgery for mucinous borderline tumours of the ovary

(excluding peritoneal pseudomyxoma). *Hum Reprod* 2011;26(4):808-14.

[23] Du Bois A, Heitz F, Harter P. Fertility-sparing surgery in ovarian cancer: a systematic review. *Onkologie* 2013;36(7-8):436-43.

[24] HAS-INCa. Guide ALD 30 Cancer invasif du col 2010.

[25] Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000;88(8):1877-82.

[26] Dursun P, LeBlanc E, Nogueira MC. Radical vaginal trachelectomy (Dargent's operation): a critical review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(8):933-41.

[27] Ebisawa K, Takano M, Fukuda M, Fujiwara K, Hada T, Ota Y et al. Obstetric outcomes of patients undergoing total laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;S0090-8258(13):01073-1.

[28] Kobayashi Y, Akiyama F, Hasumi K. A case of successful pregnancy after treatment of invasive cervical cancer with systemic chemotherapy and conization. *Gynecol Oncol* 2006 Jan;(100)1:213-5.

[29] Dan Wang, Jiaxin Yang, Keng Shen, Yang Xiang. Neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery for women with stage IB1 cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2013;24(3):287-90.

[30] Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):477-82.

[31] Choi MC, Jung SG, Park H, Cho YH, Lee C, Kim SJ. Fertility preservation via photodynamic therapy in young patients with early-stage uterine endometrial cancer: a long-term follow-up study. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(4):698-704.

[32] Courbiere B, Decanter C, Bringer-Deutsch S, Rives N, Mirallié S, Pech JC et al. Emergency IVF for embryo freezing to preserve female fertility: a French multicentre cohort study. *Hum Reprod* 2013;28(9):2381-8.

[33] Rao GD, Chian RC, Son WS, Gilbert L, SL T. Fertility preservation in women undergoing cancer treatment. *Lancet* 2004;363:1829-30.

[34] Smitz JE, Thompson JG, RB G. The promise of in vitro maturation in assisted reproduction and fertility preservation. *Semin Reprod Med* 2011;29(1):24-37.

[35] Grynberg M, Hesters L, Bénard J, Trèves R, Fanchin R, Frydman R et al. In vitro maturation of oocytes: an option for fertility preservation in women. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011;40(2):103-8.

[36] Shirasawa H, Kumagai J, Sato W, Kumazawa Y, Sato N, Terada Y. Retrieval and in vitro maturation of human oocytes from ovaries removed during surgery for endometrial carcinoma: a novel strategy for human oocyte research. *J Assist Reprod Genet* 2013;11 (Epub ahead of print).

[37] Donnez J, Silber S, Andersen CY, Demeestere I, Piver P, Meirow D et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 13 live births. *Ann Med* 2011;43(6):437-50.

[38] Bastings L, Beerendonk CC, Westphal JR, Massuger LF, Kaal SE, van Leeuwen FE et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2013;19(5).

[39] Pan Z, Wang X, Zhang X, Chen X, Xie X. Retrospective analysis on coexisting ovarian cancer in 976 patients with clinical stage I endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(4):352-8.

[40] Nakanishi T, Wakai K, Ishikawa H, Nawa A, Suzuki Y, Nakamura S et al. A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2001;82(3):504-9.

[41] Natsume N, Aoki Y, Kase H, Kashima K, Sugaya S, Tanaka K. Ovarian metastasis in stage IB and II cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;74(2):255-8.

[42] Fain-Kahn V, Poirot C, Uzan C, Prades M, Gouy S, Genestie C et al. Feasibility of ovarian cryopreservation in borderline ovarian tumours. *Hum Reprod* 2009;24(4):850-5.

[43] Dittrich R, Lotz L, Mueller A, Hoffmann I, Wachter DL, Amann KU et al. Oncofertility: combination of ovarian stimulation with subsequent ovarian tissue extraction on the day of oocyte retrieval. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;Mar 5(5):11-9.

[44] Rizzuto I, Behrens RF, LA S. Risk of

ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. Cochrane Database Syst Rev 2013;18(CD008215).

[45] Park JY, Seong SJ, Kim TJ, Kim JW, Kim

SM, Bae DS et al. Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2013;121(1):136-42.

