

Quand autoriser une grossesse après cancer gynécologique ?

C. UZAN *^{1, 2}, S. GOUY¹, C. HAIE-MEDER¹, C. LHOMMÉ¹,
P. PAUTIER¹, A. LÉARY¹, P. DUVILLARD¹, C. BALLEYGUIER¹,
P. MORICE^{1, 2, 3}
(Villejuif, Le Kremlin-Bicêtre)

Résumé

La question de la grossesse après cancer est de plus en plus fréquente compte tenu de l'augmentation de l'âge à la première grossesse. Concernant les cancers gynécologiques, en général la grossesse n'a pas d'impact sur le risque de récurrence ; par contre pour certaines pathologies gynécologiques, l'aide à la procréation doit être discutée et encadrée (certaines tumeurs borderline de l'ovaire à risque élevé de récurrence) alors que pour d'autres pathologies elle doit être proposée rapidement (pathologie endométriale). Le praticien doit donc au cours de la surveillance évoquer régulièrement l'éventuel projet de grossesse et savoir orienter la patiente. Les possibilités de grossesse dépendent de la qualité de la prise en charge initiale carcinologique et le praticien doit d'emblée évoquer les risques des traitements pour la fertilité et les possibilités futures réelles de grossesse (en fonction de l'âge, de la fertilité individuelle, des traitements réalisés), ce qui peut nécessiter une consultation spécifique d'oncofertilité. Dans la littérature, on ne retrouve pas de notion

1 - Gustave Roussy-Cancer Campus-Grand Paris - 114 rue Edouard Vaillant - 94805 Villejuif

2 - Unité INSERM 10-30 - Gustave Roussy-Cancer Campus-Grand Paris - 94805 Villejuif

3 - Université Paris Sud - 63 rue Gabriel Péri - 94270 Le Kremlin-Bicêtre

* Correspondance : catherine.uzan@gustaveroussy.fr

de délai optimum avant d'envisager une grossesse mais chaque cancer gynécologique a ses particularités qui vont être évoquées ci-dessous. Un bilan complet doit être pratiqué avant d'envisager une grossesse, adapté à la pathologie initiale, pour éliminer une récurrence locale ou à distance.

Mots clés : oncofertilité, grossesse, trachélectomie, AMP, traitement conservateur

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect avec un organisme privé, industriel ou commercial en rapport avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

La question de la grossesse après cancer est de plus en plus fréquente compte tenu de l'augmentation de l'âge à la première grossesse. Ainsi actuellement dans les pays développés, 1 naissance sur 12 concerne des patientes de 35 ans ou plus (cela représentait 1 sur 100 en 1970). Concernant les cancers gynécologiques, en général la grossesse n'a pas d'impact sur le risque de récurrence ; par contre pour certaines pathologies gynécologiques, l'aide médicale à la procréation (AMP) doit être discutée et encadrée (certaines tumeurs borderline de l'ovaire à risque élevé de récurrence) alors que pour d'autres pathologies elle doit être proposée rapidement (pathologie endométriale). Le praticien doit donc au cours de la surveillance évoquer régulièrement l'éventuel projet de grossesse et savoir orienter la patiente. Les possibilités de grossesse dépendent de la qualité de la prise en charge initiale carcinologique et le praticien doit d'emblée évoquer les risques des traitements pour la fertilité et les possibilités futures réelles de grossesse (en fonction de l'âge, de la fertilité individuelle, des traitements réalisés), ce qui peut nécessiter une consultation spécifique d'oncofertilité.

Dans la littérature, on ne retrouve pas de notion de délai optimum avant d'envisager une grossesse mais chaque cancer gynécologique a ses particularités qui vont être évoquées ci-dessous. Un bilan complet doit être pratiqué avant d'envisager une grossesse, adapté à la pathologie initiale, pour éliminer une récurrence locale ou à distance.

I. BILAN AVANT GROSSESSE

Il doit comporter un examen clinique complet avec notamment l'exploration des aires ganglionnaires. Une colposcopie doit être réalisée pour les lésions cervicales. Les marqueurs adaptés doivent être contrôlés surtout s'ils étaient informatifs initialement. L'échographie pelvienne est l'examen de référence après traitement conservateur des pathologies ovariennes, complété par l'IRM (imagerie par résonance magnétique) en cas d'anomalies ou d'images difficilement interprétables. Après trachélectomie, on recommande une surveillance annuelle par IRM. La surveillance doit être faite par hystérocopie pour les lésions endométriales (tous les 3 mois initialement). Dans certaines situations particulières, notamment avant réimplantation de tissu ovarien, une coelioscopie pour vérifier l'absence de lésion suspecte peut être indiquée.

II. TUMEUR BORDERLINE DE L'OVAIRE (TBO)

Les possibilités de grossesse dépendront du type de traitement conservateur réalisé et des tissus préservés. On encouragera la patiente à être enceinte rapidement car le risque de récurrence est important et que l'on ne peut savoir si un nouveau traitement conservateur sera de nouveau réalisable en cas de récurrence. Par ailleurs les récurrences peuvent être très tardives, il n'y a donc pas de délai qui mette « à l'abri » d'une récurrence les patientes. Il est important de considérer que la majorité des récurrences de TBO sont « rattrapables » et que le risque essentiel est celui de la récurrence de type invasive. Ainsi avant d'envisager une grossesse et encore plus si une AMP est nécessaire, il faut prendre en compte les caractéristiques spécifiques de la maladie initiale [1]. Actuellement la seule technique d'identification de ces lésions à haut

risque est basée sur des critères histologiques, d'où le rôle déterminant des pathologistes pour ces lésions. Une relecture dans le cadre d'une organisation centralisée à partir du site des tumeurs rares (www.ovaire-rare.org) est recommandée en cas d'implants (pour être sûr du caractère non invasif), en cas d'architecture micropapillaire (car cette caractéristique est plus souvent associée à des implants), en cas de carcinome intraépithélial et/ou de micro-invasion stromale (pour éliminer un carcinome invasif) et en cas de TBO mucineuse (classification difficile). Sur une large revue de la littérature récente [2], les facteurs de risque de récurrence invasive qui ont pu être prouvés étaient l'existence d'implants péritonéaux (pour les TBO séreuses) et la maladie résiduelle ; ces 2 facteurs contre-indiquant l'AMP (Tableau 1).

Au total pour les TBO, sous couvert d'une échographie et de marqueurs normaux, une grossesse est rapidement envisageable. En cas de facteur de risque, l'éventuel recours à une AMP doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en fonction des critères histologiques initiaux et si elle est envisagée, elle doit être contrôlée et limitée en nombre de cycles.

Un nouveau recours à un traitement conservateur si une nouvelle récurrence survient avant que la grossesse ait pu être obtenue est, sous couvert d'une surveillance régulière, envisageable dans certains cas [3].

Tableau 1 - Résumé des facteurs de risque (FDR) de récurrence invasive (STBO : TBO séreuses ; MTBO : TBO mucineuses). D'après Morice et al. [2]

FDR prouvés de récurrence invasive
Implants péritonéaux (STBO) Maladie résiduelle
Critères discutés
Micropapillaire (pas facteur indépendant) MTBO avec carcinome intraépithélial MTBO traité par kystectomie STBO avec micro-invasion stromale
Pas FDR de récurrence invasive
N+ Coelioscopie Chimiothérapie MTBO avec micro-invasion stromale Traitement conservateur, (re)stadiation

III. TUMEUR OVARIENNE INVASIVE

La question cruciale demeure celle de la sélection initiale des patientes. L'indication reconnue est celle des tumeurs ovariennes de stade IA grade 1 (grade 2 discuté) de type séreux. Cependant on retrouve dans la littérature des discussions pour élargir au grade 3, stade IC, type non séreux [4, 5]. La grossesse peut de toute façon être envisagée rapidement. Classiquement le recours à l'AMP est contre-indiqué et une chirurgie de complément est recommandée après l'obtention des grossesses.

IV. CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Pour les néoplasies intraépithéliales, après contrôle colposcopique normal à 4 mois, une grossesse peut être rapidement envisagée. Concernant le risque d'accouchement prématuré, il dépend de la taille de la conisation initiale [6].

Après trachélectomie, la surveillance peut être délicate, on recommande donc une IRM annuelle en plus de la surveillance clinique. Le plus souvent un délai de 6 mois est rapporté avant d'envisager une grossesse. Une AMP peut être nécessaire, notamment pour les patientes présentant une sténose cervicale postopératoire. Il existe un risque d'accouchement prématuré (environ 10 % avant 32 SA [7]) nécessitant d'orienter d'emblée ces patientes vers des centres adaptés. Cependant on constate grâce aux études de qualité de vie que de nombreuses patientes peuvent avoir des difficultés à reprendre une activité sexuelle après ce type de chirurgie et qu'elles s'interrogent beaucoup sur leurs chances réelles d'être enceintes [8, 9]. Il est donc essentiel d'interroger de façon détaillée les patientes à chaque consultation de surveillance et d'aborder le sujet malgré les réticences. Carter *et al.* ont ainsi démontré qu'une « check list » systématique concernant les questions de douleur, de dyspareunie, d'effets secondaires, de désir de grossesse permettait de mieux cerner les besoins des patientes qu'avec les données classiques de la consultation [9].

V. HYPERPLASIE ET CANCER DE L'ENDOMÈTRE

Trois à quatorze pour cent des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre ou d'une hyperplasie atypique ont moins de 40 ans. De plus ces lésions peuvent être découvertes au décours d'un bilan d'infertilité. Le traitement radical est le traitement de référence avec un excellent pronostic, le traitement conservateur ne s'envisage que dans l'objectif de l'obtention d'une grossesse.

Plusieurs questions concernant le traitement conservateur demeurent en suspens :

- la fiabilité de la stadification initiale concernant le grade anatomopathologique, l'absence d'invasion myométriale à l'IRM [10], l'évaluation du risque ovarien (CA125, intérêt de la cœlioscopie) et ganglionnaire ;
- les modalités du traitement médical (type, voie, posologie) ;
- les modalités de surveillance ;
- la chirurgie de clôture.

Concernant cette dernière question, la plupart des auteurs recommandent une hystérectomie de clôture après obtention des grossesses (25 à 40 % de récurrences [11]) mais certains proposent une conservation ovarienne si l'âge de la ménopause est encore éloigné.

L'AMP doit être très tôt évoquée dans la surveillance de ces patientes. En effet une infertilité est souvent associée et les taux de grossesse obtenus sont meilleurs en cas de prise en charge en AMP qu'en cas de grossesse spontanée [11]. Par ailleurs il n'a pas été observé d'effet sur la survie de traitement d'infertilité [12]. L'obtention d'une grossesse est même un facteur pronostique de bonne réponse au traitement médical [13]. Dans la large série de Park *et al.*, le délai moyen avant tentative de grossesse était de 5 mois [13]. L'un des facteurs de résistance au traitement conservateur médical est l'obésité (BMI > 25 [13]) et il est essentiel dans le suivi de ces patientes de les aider à perdre du poids, ce qui peut améliorer les taux de réponse et les chances de grossesse. Pour ces patientes, la prise en charge en AMP doit être réalisée dans des centres spécialisés avec des cycles contrôlés en favorisant les transferts sans stimulation et associée à une surveillance rigoureuse en hystéroscopie.

CONCLUSION

Pour ces patientes, les conditions de la prise en charge initiale sont essentielles et les risques pour la fertilité et les possibilités de grossesse doivent être dès le départ évoqués avec la patiente. Un bilan complet préconceptionnel doit être réalisé. Dans la littérature, il n'y a pas le plus souvent de données sur le délai idéal avant d'envisager une grossesse mais la notion qui prédomine est de savoir évoquer rapidement la grossesse et d'avoir recours à une AMP si nécessaire, notamment pour les lésions endométriales. Pour les cas les plus délicats, le recours à l'AMP doit être discuté en RCP et la prise en charge doit être multidisciplinaire le plus précocement possible. Enfin, certaines patientes peuvent être réticentes ou avoir des difficultés à évoquer les possibilités de grossesse, ces questions doivent donc faire partie intégrante de la consultation de surveillance après traitement conservateur.

Bibliographie

[1] Daraï 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 Mar-Apr;19(2):151-66.

[2] Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Daraï E. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 2012 Mar;13(3):e103-15.

[3] Uzan C, Muller E, Kane A, Gouy S, Bendifallah S, Fauvet R, Daraï E, Morice P. Fertility sparing treatment of recurrent stage I serous borderline ovarian tumours. *Human Reprod* 2013 in press.

[4] Fruscio R, Corso S, Ceppi L, Garavaglia D, Garbi A, Floriani I, Franchi D, Cantù MG, Bonazzi CM, Milani R, Mangioni C, Colombo N. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann Oncol* 2013 Jan;24(1):

138-44.

[5] Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, Reed N, Schneider A, Kesic V, Colombo N; Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011 Jul;21(5):951-63.

[6] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006 Feb 11;367(9509):489-98.

[7] Shepherd JH, Milliken DA. Conservative surgery for carcinoma of the cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008 Aug;20(6):395-400.

[8] Carter J, Sonoda Y, Chi DS, Raviv L, Abu-Rustum NR. Radical trachelectomy for cervical cancer: postoperative physical and emotional adjustment concerns. *Gynecol Oncol* 2008 Oct;111(1):151-7.

[9] Carter J, Raviv L, Sonoda Y, Chi DS, Abu-Rustum NR. Recovery issues of fertility-preserving surgery in patients with early-stage

cervical cancer and a model for survivorship: the physician checklist. *Int J Gynecol Cancer* 2011 Jan;21(1):106-16.

[10] Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Haacke EM, Hu J. Predictive value of T2-weighted imaging and contrast-enhanced MR imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer: a pooled analysis of prospective studies. *Eur Radiol* 2013 Feb;23(2):435-49.

[11] Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Oct;207(4):266.e1-12.

[12] Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y, Minaguchi T, Kawana K, Yano T, Kozuma S. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2013 Feb;23(2):288-93.

[13] Park JY, Kim DY, Kim TJ, Kim JW, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Bae DS, Nam JH. Hormonal therapy for women with stage IA endometrial cancer of all grades. *Obstet Gynecol* 2013 Jul;122(1):7-14.