

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et obstétrique**

—
**tome XXIX
publié le 30.11.2005**



*VINGT-NEUVIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2005*

Tumeurs borderlines de l'ovaire et fertilité

P. MORICE, S. CAMATTE, P. PAUTIER, C. LHOMMÉ,
C. HAIE-MEDER, P. DUVILLARD, D. CASTAIGNE*
(Villejuif)

Les tumeurs borderlines de l'ovaire (TBO) représentent 10 à 20 % des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. Leur incidence est évaluée à 4,8/10 000 par an (71). Cette incidence augmente progressivement jusqu'à la sixième décennie, se stabilise entre la 6^e et 8^e décennie pour ensuite diminuer (46). L'âge moyen de survenue est de 10 ans plus jeune que celui des carcinomes. Près du tiers des TBO surviennent avant 40 ans, donc chez des patientes souhaitant théoriquement bénéficier d'un traitement permettant de préserver leur fertilité ultérieure (72).

Pourtant, pendant des décennies, ces tumeurs ont été considérées comme une étape intermédiaire dans l'oncogenèse entre les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes. Leur traitement a donc longtemps été basé sur la chirurgie « radicale » (hystérectomie associée à une annexectomie bilatérale). Ces dernières années, étant donné l'excellent pronostic de ces tumeurs (99 % de survie à 10 ans en cas de TBO de stade I) (70, 77), ces dogmes ont été largement bousculés, en particulier avec le grand développement de la chirurgie conservatrice pour préserver la fertilité ultérieure des femmes jeunes. Quel est l'état actuel de la question en 2005 ?

* Institut Gustave Roussy – Villejuif – France.

1. CHIRURGIE « STANDARD » DES TBO

Le traitement des TBO est chirurgical. Il est d'ailleurs dans la plupart des cas la seule thérapeutique. La chirurgie permet de confirmer le diagnostic (en s'aidant si besoin de l'examen histologique extemporané), d'évaluer l'extension de la maladie et de réaliser le traitement adapté aux constatations peropératoires. On distingue trois temps dans l'acte chirurgical: exploration, bilan d'extension et traitement de la TBO.

L'intervention chirurgicale débute donc par une exploration minutieuse de la tumeur ovarienne et de toute la cavité péritonéale (pelvienne et abdominale). Ce temps est fondamental et ne peut être réalisé en quelques secondes. Avant de manipuler la tumeur, une cytologie péritonéale est réalisée. Comme le diagnostic de TBO est souvent rétrospectif et est rarement évoqué avant une chirurgie pelvienne (en dehors des cas où les patientes ont déjà été traitées pour une TBO), les étapes précédemment décrites devraient être idéalement réalisées lors de toute chirurgie pratiquée pour une tumeur annexielle même si celle-ci est « a priori » d'aspect très rassurant.

Lorsqu'il existe une tumeur macroscopiquement suspecte, un examen extemporané peropératoire devrait être pratiqué. Cet examen extemporané peut être effectué sur une pièce d'annexectomie ou bien de kystectomie. Néanmoins, la sensibilité de l'examen extemporané est moins bonne pour les TBO que pour les adénocarcinomes et les cystadénomes: sensibilité de 45 à 60 %, spécificité de 98,6 % avec seulement une valeur prédictive positive de 61 à 75 % et une valeur prédictive négative de 97,3 % (1, 30, 38, 61, 75). La sensibilité est encore plus mauvaise pour les tumeurs mucineuses qui sont souvent de grande taille, polylobées, rendant la sélection d'échantillons plus aléatoire (1, 30, 61). Aussi, chez une patiente jeune, lorsque l'examen extemporané ne permet pas de confirmer le diagnostic de malignité de manière formelle, le traitement chirurgical doit être le plus conservateur possible dans l'attente des résultats anatomopathologiques définitifs.

Le bilan d'extension chirurgical est fondamental (chirurgie dite « de stadification »). En effet, deux études américaines montrent que seules 12 à 29 % des patientes bénéficient d'un bilan d'extension complet alors même que le diagnostic extemporané de TBO est donné, et que 34 % n'ont aucune biopsie péritonéale systématique (38, 60). Ce bilan doit comporter classiquement une omentectomie ou au minimum des biopsies épiploïques et des biopsies péritonéales multiples

(péritoine pelvien, gouttières pariéto-coliques, coupole diaphragmatique droite). Cette chirurgie permet de modifier 13 % à 22 % des stades I par l'existence d'implants microscopiques (43, 74). Une appendicectomie doit classiquement être effectuée dans les TBO mucineuses. Les aires ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques doivent être explorées et, en cas d'adénomégalie, une adénectomie sera réalisée. Néanmoins la lymphadénectomie systématique n'est plus réalisée, en particulier dans les tumeurs de stade précoce (7, 58).

Néanmoins quatre études ont été publiées récemment et semblent montrer que, même si cette chirurgie de stadification est « rentable » (car elle permet de « surstader » 1/6 à 1/4 des patientes), son impact sur la survie des patientes est pratiquement nul (10, 19, 58, 73). En effet, dans la très grande majorité des cas, cette surstadification est réalisée lors de l'analyse histologique de la cytologie péritonéale ou de l'épiploon (tableau I). La « surstadification » sur une cytologie péritonéale n'a pas la même signification que dans les tumeurs épithéliales malignes. Dans les TBO il s'agit simplement d'une « desquamation » de la tumeur ovarienne et non pas du reflet d'une maladie péritonéale infraclinique. Cette cytologie péritonéale « positive » ne change donc absolument pas la prise en charge. Lorsque des implants sont retrouvés sur l'épiploon (plus rarement sur des biopsies péritonéales systématiques), ceux-ci sont pratiquement toujours des implants non invasifs. Leur découverte, là encore, ne modifie pas la prise en charge ultérieure. Le seul cas de figure où la chirurgie de restadification change la prise en charge thérapeutique ultérieure est la découverte d'implants invasifs sur des biopsies systématiques sans lésions macroscopiquement visibles (épiploon et/ou péritoine). Cette situation est exceptionnelle et n'a été rapportée que 2 fois en cas de TBO de type histologique « habituel » (65, 73). La seule entité histologique très particulière où une telle situation doit être recherchée est la TBO séreuse avec composante « micropapillaire » où l'extension péritonéale avec des implants invasifs n'est pas exceptionnelle (63).

C'est pour ces différentes raisons que certains auteurs préconisent de surseoir à une chirurgie de restadification systématique en cas de chirurgie initiale incomplète (cas fréquent des femmes jeunes ayant bénéficié d'une kystectomie laparoscopique simple), sous réserve d'un certain nombre d'impératifs à respecter : 1) type histologique de la tumeur mucineux ou séreux mais sans composante micropapillaire ; 2) péritoine bien exploré et décrit lors de la première intervention ; et 3) patiente parfaitement compliant à un suivi ultérieur régulier. Si un de ces trois critères n'est pas rempli, la chirurgie de restadification reste la règle.

Tableau I. Revue de la littérature sur la « rentabilité » de la chirurgie de stadification ou de restadification dans les tumeurs borderlines de l'ovaire

Séries	N	N (%)	Localisation	Caractéristiques de la surstadification			
	Patientes Stade 1	Surstadiées		Macroscopique	Microscopique	Implants non invasifs	Implants invasifs
Nation (51)	55	NP	Epiploon=2 Ganglions=3	NP*	NP	NP	NP
Helewa (26)	9	1 (12%)	NP	NP	NP	NP	NP
Yazigi (74)	25	6 (24%)	Cytologie péritonéale=2 Ganglions=4	NP	NP	0	0
Hopkins (29)	15**	7 (47%)	Ovaire conservé=2 Péritoine=3 Epiploon=2	5	2	NP	NP
Snider (65)	27	5 (18%)	Ovaire controlat.=1 Péritoine=3 Epiploon=1	0	5	4	1 (péritoine)
Winter III (73)	31	8 (26%)	Epiploon=2 Appendice=2 Séreuse utérine=1 Ganglions=3	NP	NP	NP	1 (péritoine)
Querleu (57)	30	8 (26%)	Cytologie péritonéale=5 Epiploon=1 Péritoine=1 Ganglions=1	NP	NP	2	0
Land (34)	56	4 (7%)	Cytologie péritonéale=2 Trompe controlat.=1 Ovaire controlat.=1	NP	4	NP	NP
Camatte (10)	48	8 (17%)	Cytologie péritonéale=6 Epiploon=2	0	8	2	0
Fauvet (19)	47	8 (17%)	Ovaire controlat.= 3 Autres=5 (NP)	NP	NP	NP	NP
Rao (58)	143	40 (28%)	Cytologie péritonéale=28 Epiploon & péritoine=10 Ganglions =2	0	40	NP	NP

*: Non précisé
 **: mélange des stades (I & II)

Le traitement chirurgical de la tumeur annexielle en elle-même est historiquement et classiquement radical (annexectomie bilatérale +/- hystérectomie). Cette chirurgie radicale a été prônée pendant plus de 50 ans car les TBO ont longtemps été considérées comme des lésions précancéreuses avec un potentiel évolutif pouvant aller jusqu'au carcinome invasif. Le traitement radical s'imposait donc pour diminuer au maximum le risque de récurrence. Néanmoins, en 2005, le développement du traitement conservateur a remis en question ce dogme de l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale comme traitement de référence des TBO. La problématique de la conservation d'une annexe sera étudiée dans le chapitre 2. Mais même lorsque l'annexectomie bilatérale est indiquée, l'intérêt de la réalisation de l'hystérectomie est actuellement débattu. Si celle-ci est impérativement indiquée dans les cancers invasifs, c'est d'une part parce que l'on découvre parfois des nodules de carcinose infraclinique sur la séreuse utérine et d'autre part parce qu'on retrouve des cancers endométriaux synchrones dans 10 % à 15 % des cancers épithéliaux de l'ovaire. Ce risque n'est pas avéré dans les TBO. En conséquence, selon les recommandations consensuelles de la Société Française d'Oncologie Gynécologique, la réalisation de l'hystérectomie, en cas de TBO diagnostiquée chez une femme ne souhaitant plus de grossesse (où donc l'annexectomie bilatérale sera réalisée), est optionnelle (56).

2. TRAITEMENT CONSERVATEUR

Le traitement conservateur est défini par la préservation au moins d'une partie d'un ovaire et de l'utérus. Celui-ci est proposé chez des femmes ayant un désir de grossesse, pour préserver leur fertilité ultérieure. Lors d'un traitement conservateur, on peut réaliser une kystectomie, une ovariectomie ou une annexectomie. Plusieurs études ont comparé les résultats du traitement conservateur (quelles qu'en soient les modalités) au traitement radical. Le risque de récurrence est significativement augmenté après traitement conservateur (environ 15 % versus 5 % en cas de traitement radical) (21, 47, 49). Notons néanmoins que certaines de ces « récurrences » après traitement conservateur surviennent très tardivement (72 mois dans la série de Gotlieb et al., 147 mois dans la série de Morris et 240 mois dans notre propre série) (8, 24, 50). Dans de tels cas, il peut s'agir plus de « seconde » tumeur que de « récurrence » vraie de la première tumeur traitée plus de 5 ans auparavant.

La réalisation d'une kystectomie augmente significativement ce taux de récurrences dans la plupart des séries (variant de 12 % à 58 %) (tableau II). D'après Lim-Tan, la résection non in sano de la TBO et la multiplication des kystectomies sur un même ovaire sont les principaux facteurs de risque de récurrence après un tel geste (37). Néanmoins,

Tableau II. Résultats des traitements conservateurs de tumeurs borderlines de l'ovaire

Séries	N stade I	N conservateur*	Kystectomie	N récurrence	N décès
Julian et al. (31)	34	15	0	0	0
Hart & Norris (25)	97	43	0	1	0
Tazelaar et al. (68)	61	20	4	3	0
Tasker et al. (67)	52	10	2	0	0
Bostwick et al. (6)	87	24	2	3	0
Lim-Tan et al. (37)	33	33	33	4	0
Rice et al. (59)	64	30	10	0	0
Massad et al. (43)	18	1	1	0	0
Leake et al. (36)	135	53	16	5	0
Manchul et al. (40)	63	13	2	0	0
Piura et al. (54)	46	17	5	0	0
Barnhill et al. (3)	146	21	0	0	0
Kennedy et al. (33)	38	18	?	2	0
Tamakoshi et al. (66)	125	58	4	0	0
Darai et al. (14)	24	18	8	4	0
Gottlieb et al. (24)		35**	21	4	0
Morris et al. (50)		43**	9	11	1
Camatte et al. (8)		50	15	7	0
Zanetta et al. (76)	283	164		20	1
Seracchioli et al. (64)	19	19***	11	1	0
Donnez et al. (16)	67	14	5	3	0
Prat & De Nictolis (55)	76	21		2	0
Chan et al. (13)	24	25	6	0	0
Maneo et al. (41)		62	28	18	0
Fauvet et al. (21)		162	23	27	0

* Conservateur = salpingo-oophorectomie + kystectomie
 ** Stade I + patientes « non stadifiées »
 *** Chirurgie laparoscopique

pour être *in sano*, la kystectomie dans le cadre d'une TBO nécessite souvent une ovariectomie partielle car la paroi de la tumeur est souvent adhérente au cortex ovarien. Le sacrifice du parenchyme ovarien peut donc être important, en particulier s'il s'agit d'une tumeur volumineuse. De plus, la définition lors de l'analyse histologique du caractère *in sano* de la résection est difficile et n'a pas fait la preuve de sa reproductibilité. Cette précision est probablement d'autant plus délicate lorsque l'extraction de la pièce opératoire a été réalisée par coelioscopie (déformation, voire fragmentation de la tumeur lors de son extraction). Sur le plan pratique, cette étude de Lim-Tan n'a pas d'impact sur la prise en charge chirurgicale des patientes. Ce taux de récurrences élevé après kystectomie est aussi un marqueur de la fréquente multifocalité de la TBO au sein d'un même ovaire, en particulier en cas de TBO séreuse.

Ce risque élevé de récurrence après kystectomie doit faire considérer l'annexectomie unilatérale comme le traitement conservateur idéal d'une TBO reconnue lors de l'intervention chirurgicale. La kystectomie doit être réservée à l'ovaire le moins atteint dans les formes bilatérales d'emblée, ou aux TBO survenant sur ovaire unique (antécédents de TBO sur l'ovaire controlatéral). Ainsi, en cas de récurrence ovarienne isolée de la TBO survenant chez une femme jeune désirant une grossesse, un nouveau traitement conservateur (kystectomie) pourra être proposé (si le parenchyme ovarien normal résiduel reste important). Dans notre série, 4 grossesses ont été observées après traitement conservateur pour une récurrence de TBO (47).

Néanmoins un certain nombre de TBO ne sont pas reconnues comme telles lors de la chirurgie initiale (kyste d'aspect bénin macroscopiquement) et alors sont diagnostiquées fortuitement sur une pièce de kystectomie. Faut-il réaliser une chirurgie de complément systématique (ovariectomie ou annexectomie complémentaire du côté de la tumeur initiale) pour réduire le risque de récurrence ? Cette stratégie est discutable car elle impose une nouvelle chirurgie. Aucune étude de la littérature n'a porté sur ce point. Elle n'est a priori pas à proposer de manière systématique (sauf particularité histologique, cf. 3) et ne sera réalisée que dans le cas où une chirurgie de restadification péritonéale doit être pratiquée.

Aucune étude n'a porté non plus sur la comparaison des résultats carcinologiques de l'ovariectomie versus annexectomie en cas de tumeur unilatérale macroscopiquement limitée au seul ovaire. Empiriquement on pourrait proposer une annexectomie s'il s'agit d'une tumeur volumineuse et/ou avec un gros développement vers le mésovarium. L'ovariectomie seule pourrait être proposée sur le plan

carcinologique en cas de tumeur n'ayant pas les caractéristiques précédentes et/ou survenant chez une patiente n'ayant plus de trompe du côté controlatéral à la TBO.

En cas de traitement conservateur chez une patiente ayant une tumeur unilatérale, certains auteurs recommandent la biopsie systématique de l'ovaire controlatéral sain pour détecter des lésions infracliniques sur l'ovaire controlatéral. Néanmoins plusieurs auteurs ont rapporté des récidives ovariennes homolatérales à une biopsie normale lors du traitement initial (6, 50, 68). Ces biopsies systématiques peu rentables sont sources d'adhérences et d'éventuelle infertilité post-opératoire. Elles doivent donc être proscrites si l'ovaire controlatéral à la tumeur paraît macroscopiquement et radiologiquement (échographie préchirurgicale) sain.

Le taux de récidives très élevé après traitement conservateur ne doit cependant pas remettre en question ce dernier. En effet, même si le taux de récidives est augmenté, celui-ci n'a aucun impact sur la survie (8, 49, 76). Ainsi, dans la série de Zanetta, la survie sans récidive des patientes traitées de manière conservatrice pour une TBO de stade I est de 99,3 % (76). Les décès secondaires à une évolution tumorale après traitement conservateur d'une TBO de stade I sont très exceptionnels. Ainsi dans le tableau II récapitulant les principales séries rapportant des traitements conservateurs, deux décès sont liés à une évolution secondaire (50, 76). Mais dans un de ces cas (récidive homolatérale à la tumeur initiale mais très tardive – 147 mois après le traitement conservateur), les détails exacts de cette récidive ne sont pas donnés et ne permettent pas d'imputer directement le traitement conservateur initial (50). Dans plusieurs séries numériquement importantes, aucun décès n'est lié à ce type de traitement (8, 21). Cette caractéristique rassurante est liée au fait que la très grande majorité des récidives surviennent sur un mode borderline et sont donc très accessibles à un traitement chirurgical simple. Les récidives qui remettent réellement en péril le pronostic vital ultérieur sont les récidives survenant sur un mode de cancer invasif. Or ces récidives sont très rares après traitement conservateur d'une TBO de stade I. Le tableau III rapporte les cas publiés actuellement (7) alors que plus de 1000 traitements conservateurs ont maintenant été rapportés dans la littérature. Ce risque peut donc être estimé < 1 %. Il est à noter que certaines de ces récidives ont été rapportées très précocement après le traitement de la TBO (5 mois dans la série de Gotlieb et 9 mois dans la série de Zanetta) (24, 76). On peut alors se demander si cette tumeur est réellement une « récidive » ou bien une lésion déjà présente lors du traitement de la TBO mais peut-être alors méconnue.

Tableau III. Cas publiés de récurrence sous forme de cancer invasif après traitement d'une tumeur borderline de stade I.

Cas n°	Auteurs	Stade initial	Type histologique	Âge (ans)	Traitement initial de la TBO	Site de la récurrence	Délai (mois)
1		IC	Mucineux	30	Kystectomie	Pelvis + péritoine	10
2		IA	Séieux	41	Kystectomie	2 ovaires + ganglions + péritoine	39
3	Zanetta et al. (76)	IC bilat	Séieux	40	Kystectomie + annexectomie + chimiothérapie	Ovaire conservé	40
4		IA	Mucineux	27	Kystectomie	Ovaire homolatéral	55
5		IA	Séieux	36	Annexectomie + stadification	Ovaire controlatéral	39
6	Gotlieb et al. (24)	IA	Mucineux	35	Annexectomie + stadification	Ovaire controlatéral	5
7	Salomon et al. (62)	IA	Mucineux	23	Kystectomie	Ovaire homolatéral	26

3. LIMITES DU TRAITEMENT CONSERVATEUR

Le traitement conservateur est donc une option acceptable chez une patiente jeune présentant une TBO de stade I. Néanmoins il y a plusieurs limites ou incertitudes concernant ces traitements. La première limite peut être d'ordre technique (faisabilité du traitement conservateur). C'est le cas lorsqu'il existe un envahissement massif des deux ovaires (ou d'un seul ovaire chez une patiente ayant déjà eu une annexectomie controlatérale) ne permettant pas de préserver une portion de parenchyme macroscopiquement sain d'un des ovaires. Dans ces cas l'annexectomie bilatérale doit être réalisée mais avec préservation de l'utérus (cf. 4).

Sur le plan des indications du traitement conservateur, peut-on le proposer dans toutes les TBO ? Les résultats du traitement conservateur des TBO avec lésions péritonéales (stade II ou III selon la classification de la FIGO) sont moins bien documentés dans la littérature que dans les stades I. Dans le tableau IV sont réunies toutes les publications rapportant de telles observations. En cas de TBO mucineuse avec extension péritonéale (pseudo-myxome péritonéal), le traitement conservateur est contre-indiqué et la chirurgie doit être radicale avec résection des lésions péritonéales. En cas de TBO séreuses avec implants, seules 2 séries ont rapporté un nombre d'observations dépassant les simples cas isolés (9, 76, tableau IV). Dans notre étude, parmi nos 17 patientes traitées de manière conservatrice, 3 présentaient des implants invasifs (9). Deux de ces trois patientes ont récidivé : une sur l'ovaire controlatéral isolément, une est en poursuite évolutive mais présentait d'emblée une carcinose diffuse. Parmi les 14 TBO avec implants non invasifs, une seule a récidivé sous la forme d'implants invasifs. La qualité des prélèvements péritonéaux initiaux a été remise en question chez cette dernière patiente (biopsies trop superficielles méconnaissant des implants d'emblée invasifs) car cette évolution est rare (2 %) dans notre expérience en cas d'implants non invasifs (48). Parmi les autres patientes avec implants non invasifs, 6 ont présenté une récurrence ovarienne sur un mode borderline (9). Zanetta rapportait quant à lui une série de 25 patientes (dont 7 avec implants invasifs). Cinq récidives ont été observées sur un mode borderline sur l'ovaire controlatéral et une sur un mode invasif (associée à une atteinte d'un ganglion obturateur) (76). Mais aucune patiente n'est décédée (76).

Compte tenu de ces résultats, il semble possible de proposer un traitement conservateur chez les femmes jeunes ayant une TBO avec implants non invasifs mais avec un risque de récurrence sur ovaire restant plus élevé que dans les tumeurs de stade I (> 50 %). Néanmoins, là encore, la majorité de ces récurrences sont des récurrences borderlines et ne semblent pas influencer la survie globale des patientes (48, 76). Pour les tumeurs avec implants invasifs, les données ne sont pas suffisantes pour valider ce traitement.

D'autres questions sont encore débattues concernant les indications de ces traitements conservateurs. Faut-il les réaliser pour tous les types histologiques ? On sait que le pronostic des tumeurs séreuses micropapillaires de stade I est comparable à celui des autres tumeurs séreuses (23). Néanmoins, il n'y a aucune donnée dans la littérature concernant les traitements conservateurs en cas de tumeur de type micropapillaire. Par ailleurs lorsqu'on fait la synthèse des 7 cas publiés de récurrence sur un mode invasif (tableau III), on s'aperçoit que

Tableau IV. Résultats des traitements conservateurs en cas de tumeur borderline séreuse avec implants péritonéaux

Séries	N patientes	Type d'implants	N récidive	Récidive ovarienne invasive	N traitement conservateur (kystectomie) des récidives	N grossesses
Zanetta et al. (76)	25	7 Invasif/ 18 Non invasif	5 (ovaire controlat.)	1 (+ péritoine)	?	?
Beiner et al. (5)	4	NP	3 (borderline/ovaire controlat.)	0	2	?
Morris et al. (49)	3	NP	2 (1 borderline/ovaire controlat. + 1 périton.)	0	?	1
Tamakoshi et al. (66)	4	NP	3 (2 décès)	NP	?	?
Miller et al. (45)	1	Non invasif	0	0	0	1
Donnez et al. (16)	2	Non invasif		0	0	?
Camatte et al. (9)	17	3 Invasif/ 14 Non invasif	9 (7 borderline/ovaire controlat. + 2 périton.)	0	3	7 chez 6 patientes (3 après tt conservateur récidive)
Chan et al. (13)	1	NP	0	0	0	1
Maneo et al. (41)	1	NP	NP	0	NP	?

3 patientes avaient une tumeur unilatérale mucineuse traitée par kystectomie seule et ont récidivé sur le même ovaire (tableau III, 62). Cette observation peut être liée au fait que ces tumeurs mucineuses sont souvent plus volumineuses que les tumeurs séreuses. Leur échantillonnage anatomopathologique est donc plus difficile. Lorsqu'une

patiente n'a bénéficié que d'une kystectomie pour une tumeur unilatérale mucineuse, peut-être faut-il proposer une chirurgie pour faire l'ovariectomie ou l'annexectomie du côté de la TBO traitée par kystectomie (si la patiente a encore une annexe controlatérale saine) (62).

4. FERTILITÉ SPONTANÉE APRÈS TRAITEMENT CONSERVATEUR

L'objectif du traitement conservateur est de promouvoir la fertilité ultérieure. L'étude des résultats obstétricaux dans la littérature est complexe car les séries publiées donnent souvent des résultats incomplets et parfois difficiles à interpréter. Six séries importantes ont été publiées sur ce sujet et sont détaillées dans le tableau V (8, 16, 21, 24, 50, 76). Ainsi, Gotlieb rapporte 22 grossesses (chez 15 patientes) sur une série de 39 patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur. Le nombre de patientes souhaitant une grossesse n'est pas précisé (24). Dans la série américaine de Morris, 24 des 43 patientes traitées de manière conservatrice souhaitaient une grossesse. Douze ont eu au moins une grossesse spontanée (total de 16 enfants viables) (50). Dans la série de Zanetta, 44 grossesses ont été obtenues sur les 189 patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur mais le nombre de patientes souhaitant une grossesse n'est pas précisé (76). Dans la série de Donnez, 11 patientes souhaitaient une grossesse. Sept d'entre elles ont eu 12 grossesses spontanées (16). Dans notre série nous rapportons que, sur les 42 patientes traitées de manière conservatrice, 13 ne souhaitaient pas de grossesse. Vingt-six grossesses ont été obtenues chez 19 patientes (24 d'entre elles ont été obtenues spontanément) (8). Parmi les 12 patientes qui avaient une tumeur de stade II ou III, 4 grossesses ont été obtenues (9).

La série la plus importante est une série multicentrique française publiée par Fauvet colligeant 65 patientes souhaitant une grossesse (21). Trente grossesses (27 spontanées) ont été obtenues chez 21 patientes. Les caractéristiques des patientes qui ont eu une grossesse n'étaient pas globalement différentes de celles qui n'ont pas pu être enceintes (parité, antécédents d'infertilité, type histologique, stade, voie d'abord chirurgicale) (21). Il est à noter aussi que le type de chirurgie (kystectomie ou annexectomie) n'a pas d'influence sur le taux de grossesses (21). La seule différence concerne l'âge des patientes qui était significativement plus élevé en cas d'annexectomie (32 ans versus 26 ans) (21). Le taux de conceptions était de 42 % chez les patientes < 35 ans et 22 % chez celles

Tableau V. Résultats obstétricaux et issue des grossesses après traitement conservateur d'une tumeur borderline de l'ovaire

Séries	N traitements conservateurs	N ptes désireuses de grossesse	N ptes enceintes	N grossesses	Issue des grossesses
Gotlieb et al. (24)	39	?	15	22	19 normales (avec 3 césariennes) 3 en cours
Morris et al. (50)	43	24	12	25	16 normales 4 fausses couches spontanées 3 grossesses extra-utérines 2 en cours
Zanetta et al. (76)	189	?	44	44	41 normales 3 fausses couches spontanées
Camatte et al. (8)	68	29	19	26	16 menées à terme 3 fausses couches spontanées 1 grossesse extra-utérine 4 interruptions volontaires 2 en cours
Donnez et al. (16)	16	11	7	12	Toutes normales
Fauvet et al. (21)	162	65	21	30	17 menées à terme (avec 2 césariennes) 5 fausses couches spontanées 8 interruptions volontaires

âgées de 35 à 40 ans. Aucune grossesse n'a été observée chez les patientes de plus de 40 ans (21). L'évolution des grossesses rapportées dans la littérature n'a pas de caractéristique particulière (tableau V).

Le choix de la voie d'abord chirurgicale a peut-être aussi un rôle dans les résultats sur la fertilité. Quelques séries ont été rapportées de traitement coelioscopique d'une TBO (11, 12, 15, 20, 41, 64). Ces différentes séries suggèrent que ce traitement est faisable sans a priori prendre de risque carcinologique, dans des cas bien sélectionnés et avec une technique opératoire rigoureuse (11, 15, 20). L'avantage théorique de l'utilisation de cette voie d'abord dans ce cadre est surtout de réduire le risque adhérentiel, source d'une éventuelle infertilité ultérieure, chez des patientes jeunes traitées de manière conservatrice.

Ainsi dans la série de Seracchioli concernant 19 patientes ayant une tumeur de stade I traitées par voie laparoscopique exclusive, 10 souhaitaient une grossesse et 6 patientes ont eu une grossesse spontanée (64). Néanmoins, dans l'étude de Fauvet, il n'y a pas de différence concernant les résultats sur la fertilité entre les patientes traitées par laparotomie ou cœlioscopie (20).

Au total, le taux de grossesses spontanées après traitement d'une TBO varie dans la littérature entre 32 % et 65 % (8, 21). On peut donc constater qu'environ 50 % des patientes vont pouvoir avoir une grossesse spontanément. Les résultats après 40 ans ne sont pas bons et on peut donc logiquement fixer la limite de ce traitement conservateur à cet âge.

5. INFERTILITÉ ET TBO : DONNÉES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES

L'infertilité est un facteur fréquemment associé tant aux TBO qu'aux cancers de l'ovaire. Dans les séries publiées, 10 % à 35 % des patientes avaient des antécédents d'infertilité avant le traitement de la tumeur (8, 21, 24, 50). Cette association pose bien évidemment le problème de la prise en charge médicale de ces patientes après traitement conservateur. En cas d'infertilité persistante, l'utilisation des techniques de procréation médicalement assistée (PMA) reste discutée. En effet, certaines études incriminent l'hyperstimulation ovarienne dans la genèse des tumeurs borderlines comme dans celle des cancers ovariens. Cependant des études récentes semblent remettre en question ce « dogme » historique, le risque accru de néoplasie ovarienne observé après stimulation étant plutôt en relation avec le terrain (infertilité, paucio-ovulation) que secondaire à un effet direct des substances utilisées pour induire la poly-ovulation. De plus, deux études expérimentales récentes *in vitro* sur des lignées cellulaires de TBO (primocultures dans un cas et cultures immortalisées par un adénovirus dans l'autre cas) ne semblent pas montrer d'effet prolifératif de la FSH (4, 69). Des résultats identiques ont été observés avec l'estradiol (4). Dans l'étude de Tourgeman, l'hCG aurait même un effet inhibiteur de la prolifération (69).

Plusieurs cas cliniques isolés ou courtes séries ont été rapportés concernant l'utilisation des techniques de PMA chez des traitées pour une TBO (tableau VI). Néanmoins, l'analyse de ces expériences est difficile car les détails des techniques de PMA utilisées sont excep-

Tableau VI. Revue de la littérature concernant les traitements par procréation médicalement assistée chez des patientes traitées pour une tumeur borderline de l'ovaire

Séries	N patientes	N induction ovarienne	N FIV	N stade II/III	N grossesses	N récidence (après stimulation ou FIV)
Nijman et al. (53)	1	0	1	1	1	0
Mantzavinos et al. (42)	2	0	2	2	1	0
Hershkovitz et al. (27)	2	1	1	1	2 (1 spontanée après tentative par stimulation)	0
Hoffman et al. (28)	1	0	1	1	1	0
Madelenat et al. (39)	27	3	24	5	13	3
Beiner et al. (5)	7	0	7	2	5	2
Camatte et al (8)	5	1	4	2	2	2 (borderline/ovaire préservé)
Attar et al. (2)	1	0	1	1 (III C)	1	Progression péritonéale rapide
Fasouliotis et al. (18)	5	0	5	0	6 grossesses chez 3 patientes	3 récides de TBO chez 1 patiente
Fauvet et al. (21)	11	6 (dont 1 IUI)	5	1	3	?

tionnellement décrits (type de PMA, nombre de cycles...). La plupart des cas rapportés concernent des patientes ayant une TBO de stade I (tableau VI). Dans l'étude récente de Fauvet, 11 patientes ont bénéficié de techniques de PMA : stimulation de l'ovaire dans 5 cas, insémination intra-utérine dans 1 cas et fécondation in vitro (FIV) dans 5 cas. Trois grossesses ont été obtenues (2 FIV et 1 après insémination) (21). Les résultats carcinologiques chez ces patientes ne sont pas

détaillés. Une étude multicentrique rétrospective très récente dénombre 27 cas de stimulation ovarienne après traitement conservateur pour TBO. Après un recul global de 36 mois, trois récidives (ovaire restant et/ou péritoine dans un cas) ont été observées. Ces dernières patientes sont actuellement vivantes et, a priori, non évolutives. Treize grossesses ont été obtenues (39). Nijman, Mantzavinos et Hoffman rapportent un total de 5 patientes traitées pour une TBO séreuse avec implants péritonéaux non invasifs qui ont bénéficié d'une FIV avec succès (28, 42, 53).

Les techniques de PMA semblent acceptables sur le plan carcinologique pour les patientes infertiles traitées pour un stade I, le nombre de cycles de stimulation devant alors rester limité. La discussion de consentement éclairé reste de toute façon nécessaire dans ce cadre (56). Les données ne sont pas suffisantes pour recommander ce traitement en cas de stade II ou III (< 15 cas rapportés dans la littérature) (tableau VI). Notons une observation récente publiée par Attar rapportant une progression tumorale rapide péritonéale chez une patiente ayant bénéficié d'un cycle de FIV pour une TBO séreuse de stade III C une composante micropapillaire (2). Cette observation amène donc à toutes les réserves concernant l'utilisation des techniques de PMA chez des patientes ayant une TBO de stade avancé et peut-être aussi chez des patientes ayant une tumeur séreuse de composante micropapillaire.

Chez les patientes jeunes qui présentent des récidives itératives englobant la totalité du parenchyme ovarien restant (ou d'emblée en cas de tumeur exophytique bilatérale comme on l'a vu) et nécessitant sur le plan technique la réalisation d'une ovariectomie bilatérale (ou unilatérale sur annexe unique), on peut envisager une conservation utérine et proposer une cryoconservation d'une partie d'ovaire sain dans le but d'une réimplantation ultérieure éventuelle. Cette stratégie fait actuellement l'objet d'expériences restreintes. Néanmoins, très récemment, Donnez a rapporté la première grossesse observée dans l'espèce humaine après cryopréservation ovarienne (17). Cette technique devrait donc être discutée avec la patiente lorsqu'une annexectomie bilatérale (ou unilatérale sur ovaire unique) est prévisible.

Trois équipes rapportent par ailleurs également une grossesse après don d'ovocytes ou réimplantation d'embryons préalablement congelés chez des patientes ayant eu une annexectomie bilatérale avec conservation utérine pour une TBO (22, 35, 52). Le cas rapporté par Gallot est particulièrement intéressant (22). Cette patiente a présente une récidive sur ovaire unique 6 mois après un traitement conservateur pour une TBO séreuse de stade III A. Une FIV a été réalisée en urgence avec

succès (obtention d'embryons congelés) (22). La chirurgie radicale a ensuite été réalisée (avec préservation utérine). La patiente a pu obtenir une grossesse après réimplantation ultérieure des embryons congelés (22). Hershkovitz a rapporté une observation similaire chez une patiente ayant une tumeur de stade III (27). Madelenat, lui aussi, a rapporté récemment 4 observations de FIV réalisées en urgence dans ce cadre (39). Cette attitude (stimulation de l'ovaire avant une chirurgie de totalisation rapide) peut être une option pour la prise en charge des patientes ayant une récurrence sur ovaire unique.

6. SURVEILLANCE APRÈS TRAITEMENT CONSERVATEUR

Il y a peu de données spécifiques sur les modalités de surveillance des TBO après traitement. L'examen clinique est bien sûr important mais l'examen complémentaire fondamental est l'échographie abdominale et pelvienne endovaginale (77). Certains y associent aussi un dosage des marqueurs (CA 125 +/- 19.9 selon le type histologique). Le rythme de cette surveillance est régulier (par exemple tous les 4 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuel). Cette surveillance sera poursuivie au-delà de 5 ans car des récurrences tardives peuvent survenir. Ainsi, dans la série de Kaern, 20 % des récurrences surviennent au moins 5 ans après le traitement de la TBO (32). Dans notre expérience, la récurrence la plus tardive est survenue, on l'a vu, 20 ans après le traitement de la première TBO (8).

Après l'obtention d'une (ou des) grossesse(s) souhaitée(s), la réalisation d'une chirurgie de totalisation de l'ovaire restant est controversée (21, 50). Une telle décision dépend de plusieurs facteurs (type histologique, stade, type de traitement conservateur... et choix de la patiente). Chez des patientes ayant bénéficié d'une annexectomie lors de la chirurgie initiale pour une tumeur séreuse a priori de stade I, le risque de récurrence est de 15 %, nous l'avons vu. De plus ces récurrences restent d'un pronostic excellent et aisément curables. Ceci veut dire qu'une éventuelle chirurgie de totalisation est « inutile » pour au moins 85 % des patientes. La plupart des équipes considèrent donc qu'une telle chirurgie n'est pas un standard chez des patientes qui seront suivies régulièrement. Celle-ci n'est effectuée qu'en cas de suspicion de récurrence sur l'ovaire controlatéral. Néanmoins, certaines patientes approchant ou dépassant l'âge de la ménopause en ont assez d'une

surveillance régulière et astreignante. La chirurgie de totalisation peut aussi être discutée dans ces cas.

Les TBO ne sont pas une contre-indication en elles-mêmes aux traitements hormonaux substitutifs.

CONCLUSION

Les TBO sont caractérisées, par rapport aux adénocarcinomes ovariens, par un âge de survenue en moyenne de 10 ans inférieur à celui des tumeurs malignes et un très bon pronostic global. Le traitement de référence est essentiellement (voire exclusivement) chirurgical (annexectomie bilatérale avec une stadification péritonéale). Néanmoins, le tiers de ces tumeurs survenant chez des femmes jeunes souhaitant préserver leur fertilité ultérieure, une chirurgie conservatrice de l'utérus et au moins d'une partie d'un ovaire peut être proposée. Le risque de récurrence est accru après ce type de traitement (surtout après kystectomie) mais sans avoir d'impact sur la survie globale car la très grande majorité des récurrences sont des récurrences borderlines aisément curables et de très bon pronostic. Le taux de grossesses spontanées est d'environ 50 %. En cas d'infertilité persistante, le recours aux techniques de PMA peut être proposé chez des patientes ayant une tumeur de stade I. La surveillance doit être régulière et est basée sur l'examen clinique et l'échographie (en particulier endovaginale). Cette surveillance doit être poursuivie après 10 ans car des récurrences très tardives ont été décrites. L'intérêt de la chirurgie de totalisation de l'ovaire restant après obtention des grossesses désirées est toujours discuté.

Résumé

Les tumeurs borderlines de l'ovaire (TBO) sont des tumeurs d'excellent pronostic. Elles surviennent à un âge moyen de 10 ans plus jeune que les carcinomes et environ 1 tiers d'entre elles sont découvertes chez des patientes de moins de 40 ans, souhaitant donc bénéficier d'un traitement préservant leur fertilité ultérieure. Le traitement de référence est radical (annexectomie bilatérale +/- hystérectomie) associé classiquement à une stadification chirurgicale péritonéale (cytologie péritonéale directe, omentectomie, biopsies péritonéales multiples et appendicectomie).

Néanmoins, depuis 10 ans, les traitements conservateurs de l'utérus et au moins d'une partie d'un ovaire (pour préserver la fertilité ultérieure) se sont beaucoup développés. Après ce type de chirurgie le risque de récurrence est plus élevé (15 % après annexectomie et jusqu'à 35 % après kystectomie alors que ce risque n'est que de 5 % après traitement radical), mais la très grande majorité de ces récurrences sont ovariennes et de type borderline et sont très aisément curables par une chirurgie itérative exclusive. Ceci explique que ce risque de récurrence accru n'a aucun impact sur le pronostic vital des patientes et ne remet donc pas en question sa réalisation. Le risque de récurrence sur un mode de cancer invasif de l'ovaire est en effet très faible ($< 1\%$). Ce traitement conservateur est donc le standard (s'il est techniquement réalisable) en cas de TBO de stade I survenant chez une femme jeune qui sera bien suivie et peut-être aussi chez des patientes ayant des tumeurs de stade II ou III (avec implants non invasifs). En cas de TBO bilatérale d'emblée (ou unilatérale mais sur ovaire unique) survenant chez une femme jeune et envahissant la totalité du parenchyme ovarien, l'annexectomie bilatérale (ou unilatérale sur ovaire unique) est techniquement nécessaire. Dans ces cas la préservation de l'utérus est alors la règle.

Le taux de grossesses spontanées après traitement conservateur est d'environ 50 %. En cas d'infertilité persistante, le recours aux techniques de PMA peut être proposé, sous certaines conditions, chez des patientes ayant une tumeur de stade I. L'intérêt de la chirurgie de totalisation de l'ovaire restant après obtention des grossesses désirées est toujours discuté.

Bibliographie

1. Atallah D, Morice P, Camatte S, Thoury A, Benhassouna J, Pautier P et al. Place et résultats de l'examen extemporané dans la stratégie chirurgicale des tumeurs épithéliales malignes et à la limite de la malignité de l'ovaire. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32: 651-656.
2. Attar E, Berckman S, Topuz S, Baysal B, Akhan S, Chambers JT. Evolutive peritoneal disease after conservative management and the infertility drugs in a patient with stage IIIC borderline micropapillary serous carcinoma (MPSC) of the ovary: case report. *Hum Reprod* 2004; 19: 1472-1475.
3. Barnhill D, Kurman R, Brady M, Omura GA, Yordan E, Given FT, Kucera PR, Roman LD. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2752-2756.
4. Basile C. Primoculture de tumeurs de l'ovaire à la limite de la malignité: Effets de la FSH. Diplôme d'Etudes Approfondies de Physiologie de la Reproduction. Faculté de Médecine de Paris VI, 2004-2005.
5. Beiner ME, Gotlieb WH, Davidson B, Kopolovic J, Ben-Baruch G. Infertility treatment after conservative management of borderline ovarian tumors. *Cancer* 2001; 92: 320-325.
6. Bostwick D, Tazelaar H, Ballon S, Hendrickson MR, Kempson RL. Ovarian Epithelial Tumors of Borderline Malignancy. A clinical and pathologic Study of 109 cases. *Cancer* 1986; 58: 2052-2065.
7. Camatte S, Morice P, Atallah D, Pautier P, Lhomme C, Haie-Meder C et al. Lymph node disorders and prognostic value of nodal involvement in patients treated for borderline ovarian tumor: An analysis of a series of 42 lymphadenectomies. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 332-338.
8. Camatte S, Rouzier R, Boccaro-Dekeyser J, Pautier P, Pomel C, Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D, Morice P. Pronostic et fertilité après traitement conservateur d'une tumeur ovarienne à la limite de la malignité: revue d'une série continue de 68 cas. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30: 583-591.
9. Camatte S, Morice P, Pautier P, Atallah D, Duvillard P, Castaigne D. Fertility results after conservative treatment of advanced stage serous borderline tumors of the ovary. *BJOG* 2002; 109: 376-380.
10. Camatte S, Morice P, Thoury A, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D. Impact of restaging surgery in patients with macroscopic « stage I » ovarian borderline tumors: Analysis of a continuous series of 101 cases. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1842-1849.
11. Camatte S, Morice P, Atallah D, Thoury A, Pautier P, Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D. Clinical outcomes after laparoscopic treatment of borderline ovarian tumors: results of a series of 34 patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 605-609.
12. Candiani M, Vasile, C, Sgherzi MR, Nozza A, Maggi F, Maggi R. Borderline ovarian tumors: laparoscopic treatment. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999; 26: 39-43.
13. Chan JK, Lin YG, Loizzi V, Ghobriel M, DiSaia PJ, Berman ML. Borderline ovarian tumors in reproductive-age women. Fertility-sparing surgery and outcome. *J Reprod Med* 2003; 48: 756-760.
14. Darai E, Teboul J, Fauconnier A, Scoazec JY, Benifla JL, Madelenat P. Management and outcome of borderline ovarian tumors incidentally discovered at or after laparoscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 451-457.
15. Deffieux X, Morice P, Camatte S, Fourchette V, Duvillard P, Castaigne D. Results after laparoscopic treatment of advanced stage borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 84-89.
16. Donnez J, Munschke A, Berliere M, Pirard C, Jadoul P, Smets M, Squifflet J. Safety of conservative management and fertility outcome in women with borderline tumors of the ovary. *Fertil Steril* 2003; 79: 1216-1221.
17. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405-1410.
18. Fasouliotis S, Davis O, Schattman G, Spandorfer SD, Kigman I, Rosenwaks Z. Safety and efficacy of infertility treatment after conser-

- vative management of borderline ovarian tumors: a preliminary report. *Fertil Steril* 2004; 82: 568-572.
19. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, David-Montefiore E, Poncelet C, Darai E. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors. Results of a french multicenter study. *Cancer* 2004; 100: 1145-1151.
20. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, Poncelet C, Darai E. Laparoscopic management of borderline ovarian tumor. *Ann Oncol* 2004; 16: 403-410.
21. Fauvet R, Poncelet C, Boccara J, Descamps P, Fondrinier E, Darai E. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: A French multicenter study. *Fertil Steril* 2005; 83: 284-290.
22. Gallot D, Pouly JL, Janny L, Mage G, Canis M, Wattiez A, Bruhat MA. Successful transfer of frozen-thawed embryos obtained immediatly before radical surgery for a stage IIIa serous borderline ovarian tumour: Case report. *Human Reprod* 2000; 15: 2347-2350.
23. Gershenson DM. Is micropapillary serous carcinoma for real? *Cancer* 2002; 95: 677-680.
24. Gottlieb W, Flikker S, Davidson B, Korach Y, Kopolovic J, Ben-Baruch G. Borderline tumors of the ovary: Fertility treatment, conservative management, and pregnancy outcome. *Cancer* 1998; 82: 141-146.
25. Hart WR, Norris HJ. Borderline and Malignant Mucinous Tumors of the Ovary. *Cancer* 1973; 31: 1031-1045.
26. Helewa ME, Krepert GV, Lotocki R. Staging laparotomy in early epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 282-286.
27. Hershkovitz R, Lunenfeld E, Piura B, Pak I, Leiberman JR, Yassai-Inban I et al. Ovulation induction in three infertile patients with ovarian borderline tumor. *Isr J Obstet Gynecol* 1998; 9: 271-275.
28. Hoffman JS, Laird L, Benadiva C, Dreiss R. In vitro fertilization following conservative management of stage 3 serous borderline tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 515-518.
29. Hopkins MP, Morley GW. The second-look operation and surgical reexploration in ovarian tumor of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 375-378.
30. Houck K, Nikrui N, Duska L, Chang Y, Fuller AF, Bell D, Goodman A. Borderline tumors of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 839-43.
31. Julian C, Woodruff D. The biologic behavior of low-grade papillary serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 860-867.
32. Kaern J, Tropé C, Abeler V. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegia Radium Hospital from 1970 to 1982. *Cancer* 1993; 71: 1810-1820.
33. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 278-286.
34. Land R, Perrin L, Nicklin J. Evaluation of restaging in clinical stage IA low malignant potential ovarian tumours. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 42: 379-382.
35. Lawal AH, Lynch CB. Borderline ovarian cancer, bilateral surgical castration, chemotherapy and a normal delivery after ovum donation and in vitro fertilisation-embryo transfer. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 931-932.
36. Leake J, Currie J, Rosenshein N, Woodruff D. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 150-158.
37. Lim-Tan S, Cajigas H, Scully R. Ovarian cystectomy for serous borderline. tumors: a follow-up study of 35 cases. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 775-780.
38. Lin P, Gershenson D, Bevers M, Lucas KR, Burke TW, Silva EG. The Current Status Of Surgical Staging of Ovarian Serous Borderline Tumors. *Cancer* 1999; 85: 905-911.
39. Fortin A, Hazout A, Thoury A, Alves K, Bats AS, Dhainaut C, Madelenat P. Assistance médicale à la procréation après traitement conservateur d'une tumeur de l'ovaire invasive ou à la limite de la malignité. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33: 488-497.
40. Manchul LA, Simm J, Levin W, Fyles AW, Dembo AJ, Pringle JF, Rawlings GA, Sturgeon JF, Thomas GM. Borderline Epithelial Ovarian Tumours: a review of 81 cases with an assessment of the impact of the treatment. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1992; 22: 867-874.

41. Maneo A, Vignali M, Chiari S, Colombo A, Mangioni C, Landoni F. Are borderline tumors of the ovary safely treated by laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2004; 94: 387-392.
42. Mantzavinos T, Kanakas N, Genatas C, Papadias K, Zourlas PA. Five years' follow-up in two patients with borderline tumours of the ovary hyperstimulated by gonadotrophin therapy for in-vitro fertilization. *Human Reprod* 1994; 9: 2032-2033.
43. Massad S, Hunter V, Szpak C, Clarke-Pearson D, Creasman W. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1027-1032.
44. Michael H, Sutton G, Roth L. Ovarian carcinoma with extracellular mucin production: reassessment of « pseudomyxoma ovarii et peritonei ». *Int J Gynecol Pathol* 1987; 6: 298-310.
45. Miller DM, Ehlen TG, Saleh EA. Successful term pregnancy following conservative debulking surgery for a stage IIIA serous low-malignant-potential tumor of the ovary: A case report. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 535-538.
46. Mink P, Sherman ME, Devesa S. Incidence patterns of invasive and borderline ovarian tumors among white women and black women in the United States: Results from the SEER program 1978-1997. *Cancer* 2002; 95: 2380-2389.
47. Morice P, Camatte S, El Hassan J, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D. Clinical outcomes and fertility results after conservative treatment for ovarian borderline tumor. *Fertil Steril* 2001; 75: 92-96.
48. Morice P, Camatte S, Rey A, Lhommé C, Haie-Meder C, Duvillard P, Castaigne D. Prognostic factors of patients with advanced stage serous borderline tumor of the ovary. *Ann Oncol* 2003; 14: 592-598.
49. Morice P, Camatte S, Wicart-Poque F, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Pomel C, Lhommé C, Duvillard P, Castaigne D. Results of conservative management of epithelial malignant and borderline epithelial ovarian tumor. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 185-192.
50. Morris RT, Gershenson DM, Silva EG, Follen M, Morris M, Wharton JT. Outcome and reproductive function after conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 541-547.
51. Nation JG, Krepart GV. Ovarian carcinoma of low malignant potential: staging and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 290-293.
52. Navot D, Fox JH, Williams M, Brodman M, Friedman F Jr, Cohen CJ. The concept of uterine preservation with ovarian malignancies. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 566-568.
53. Nijman HW, Burger CW, Baak JP, Schats R, Vermorken JB, Kenemans P. Borderline malignancy of the ovary and controlled hyperstimulation, a report of 2 cases. *Eur J Cancer* 1992; 12: 1971-1973.
54. Piura B, Dganis R, Blicksteins I, Yanai-Inbar I, Czernobilsky B, Glezerman M. Epithelial ovarian tumors of borderline malignancy: a study of 50 cases. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2: 189-197.
55. Prat J, De Nicolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1111-1128.
56. Querleu D, Morice P, Leblanc E, Castaigne D. Tumeurs frontières de l'ovaire: recommandations de la Société Française d'Oncologie Gynécologique. *La Lettre du Gynécologue* Mai 2002; 272: 33-36.
57. Querleu D, Papageorgiou T, Lambaudie E, Sonoda Y, Narducci F, Leblanc E. Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours: results of 30 cases initially presumed as stage IA borderline ovarian tumours. *BJOG* 2003; 110: 201-204.
58. Rao GG, Skinner E, Gerhig PA, Duska LR, Coleman RL, Schorge O. Surgical staging of ovarian low malignant potential tumors. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 261-266.
59. Rice L, Berkowitz R, Mark S, Yavner DL, Lage JM. Epithelial ovarian tumors of borderline malignancy. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 195-198.
60. Robinson WR, Curtin JP, Morrow CP. Operative staging and conservative surgery in the management of low malignant potential ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2: 113-118.
61. Rose P, Rubin R, Nelson B, Hunter R, Reale F. Accuracy of frozen-section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 823-826.
62. Salomon L, Lhommé C, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D, Morice P. Is simple cystectomy a safe procedure in patient with unilateral mucinous borderline tumor. *Soumis pour publication.*

63. Seidman J, Kurman R. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types: a clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1331-1345.
64. Seracchioli R, Venturoli S, Colombo FM, Govoni F, Missiroli S, Bagnoli A. Fertility and tumor recurrence rate after conservative laparoscopic management of young women with early-stage borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* 2001; 76: 999-1004.
65. Snider DD, Stuart GC, Nation JG, Robertson DI. Evaluation of surgical staging in stage I low malignant potential ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 129-132.
66. Tamakoshi K, Kikkawa F, Nakashima N, Tamakoshi A, Kawai M, Furuhashi Y, Hattori SE, Kuzuya K, Arii Y, Suganuma N, Tomoda Y. Clinical behaviour of borderline ovarian tumors: A Study of 150 cases. *J Surg Oncol* 1997; 64: 147-152.
67. Tasker M, Langley FA. The outlook for women with borderline epithelial tumours of the ovary. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 969-973.
68. Tazelaar H, Bostwick D, Ballon S, Hendrickson MR, Kempson RL. Conservative treatment of borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 417-422.
69. Tourgeman D, Lu JJ, Boostanfar R, Amezcua C, Felix JC, Paulson RJ. Human chorionic gonadotropin suppresses ovarian epithelial neoplastic cell proliferation in vitro. *Fertil Steril* 2002; 78: 1096-1099.
70. Trimble CL, Kosary C, Trimble E. Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 34-37.
71. Trope C, Kaern J. Management of borderline tumors of the ovary: State of the art. *Semin Oncol* 1998; 25: 372-380.
72. Trope C, Kristensen G, Makar A. Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 69-75.
73. Winter WE III, Kucera PR, Rodgers W, McBroom JW, Olsen C, Maxwell GL. Surgical staging in patients with ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 671-676.
74. Yazigi R, Sanddstad J, Munoy AK. Primary staging in ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1988; 31: 402-408.
75. Yeo E, Yu K, Poddar NC, Hui PK, Tang LC. The accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian tumors. *J Obstet Gynecol Res* 1998; 24: 189-195.
76. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: A prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2658-2664.
77. Zanetta G, Rota S, Lissoni A, Meni A, Brancatelli G, Buda A. Ultrasound, physical examination, and CA 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 63-66.