

Préservation de la fertilité en cas de cancer gynécologique

P. MATHEVET *
(Bron)

Résumé

Du fait de l'amélioration des techniques de dépistage et de diagnostic, le nombre de cancers pelviens découverts chez des femmes en âge de procréer est en augmentation. Aussi, des techniques chirurgicales visant à préserver la fertilité se sont développées. En cas de cancer du col utérin débutant, il a été montré que la trachélectomie élargie associée à la lymphadénectomie laparoscopique pelvienne est une option thérapeutique fiable et efficace chez les femmes voulant préserver leur fertilité. Ainsi le taux de grossesse dépasse 70 % après cette intervention, avec cependant un risque accru de fausses couches tardives et d'accouchements prématurés. En cas de cancer endométrial débutant, un traitement conservateur peut se discuter chez des femmes jeunes désirant avoir un enfant. Ainsi, un traitement progestatif associé aux techniques de procréation médicalement assisté permet de concevoir et mener à terme une grossesse. En raison d'un excellent pronostic, les tumeurs ovariennes borderline peuvent être traitées de manière conservatrice même à des

* Hôpital femme-mère-enfant - Service de gynécologie - 59 boulevard Pinel - 69677 Bron cedex

Correspondance : patrice.mathevet@chu-lyon.fr

stades avancés. En cas de cancer ovarien invasif, les indications de préservation de la fertilité sont limitées aux stades débutants et aux lésions de faible grade histologique. Une chimiothérapie adjuvante est à proposer aux patients à risque. Lors de tumeur germinale ovarienne, un traitement conservateur peut être proposé même en cas de stade avancé du fait de l'excellente efficacité de la chimiothérapie sur ce type histologique.

Mots clés : grossesse, fertilité, cancer ovarien, cancer endométrial, cancer du col utérin

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, P. Mathevet, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

L'évolution des mœurs, la poursuite d'études supérieures ainsi que l'installation dans une activité professionnelle amènent les femmes à retarder de plus en plus leurs grossesses. Les gynécologues sont donc parfois confrontés à des femmes présentant un cancer pelvien mais souhaitant préserver leur fertilité. Heureusement depuis quelques années, des traitements en particulier chirurgicaux qui visent à préserver la possibilité de grossesses ultérieures sans altérer les chances de guérison ont été développés et évalués.

Nous présentons dans ce travail une synthèse des données actuelles concernant la préservation de possibilités de grossesses ultérieures chez des patientes porteuses d'un cancer pelvien (ovarien, cervical ou endométrial). Il est important de préciser que toutes les indications de préservation de la fertilité en cas de cancer pelvien doivent être présentées et discutées à l'occasion d'une réunion de concertation cancérologique d'un centre compétent, et que les patientes doivent être bien informées des avantages et inconvénients des techniques de la préservation de la fertilité ainsi que des alternatives thérapeutiques.

Par ailleurs, les dernières évolutions des lois de bioéthique, si elles permettent le don d'ovocytes et donc l'obtention possible de grossesse en cas d'absence ou de non fonctionnement ovarien, n'autorisent toujours pas le prêt d'utérus (la gestation pour autrui). Aussi actuellement, la préservation de l'utérus reste un prérequis indispensable à la préservation de la fertilité chez une femme porteuse d'une tumeur cancéreuse.

I. EN CAS DE CANCER DU COL UTÉRIN

Bien que l'incidence du cancer du col de l'utérus soit en diminution, il est fréquent que ce cancer soit observé chez des femmes jeunes souhaitant conserver leur fertilité (l'âge médian du cancer du col utérin étant de 45 ans en France). Deux approches conservatrices de l'utérus sont proposées en fonction du stade tumoral du cancer du col utérin à traiter. Il s'agit de la conisation et de la trachélectomie élargie.

I.1. La conisation

Depuis plus de 20 ans, il est connu que les cancers micro-invasifs du col utérin ont un risque de dissémination paramétriale ou ganglionnaire quasiment nul si la profondeur d'infiltration est inférieure à 3 mm et s'il n'y a pas d'embolies lympho-vasculaires. Ces deux critères correspondent à des données histologiques précises qui ne peuvent être obtenues qu'après analyse anatomopathologique en coupes semi-sérialées de la totalité de la lésion cervicale. Une conisation est donc requise à titre diagnostique pour évaluer de manière précise les caractéristiques histologiques de la lésion tumorale cervicale. Cette conisation doit être réalisée préférentiellement au bistouri froid pour avoir une étude histologique la plus précise possible. Si la patiente souhaite préserver sa fertilité, la conisation est suffisante si elle est en zone saine et que le cancer est de stade Ia1 (profondeur d'infiltration de moins de 3 mm et extension horizontale de moins de 7 mm) sans embolies lympho-vasculaires [1].

En cas de stade Ia1 avec embolies, la conduite thérapeutique est discutée. Un contrôle ganglionnaire pelvien est conseillé pour s'assurer de l'absence d'extension tumorale à ce niveau. La technique

recommandée pour la vérification ganglionnaire correspond à une lymphadénectomie pelvienne laparoscopique avec identification des ganglions sentinelles. En cas d'absence d'atteinte ganglionnaire pelvienne, la préservation utérine est possible. Par contre l'attitude sur le plan cervical reste débattue en cas de souhait de préservation de la fertilité : conisation, amputation du col, trachélectomie élargie ont été préconisées.

1.2. La trachélectomie élargie ou opération de Dargent

Conserver la fertilité chez une patiente porteuse d'un cancer du col utérin invasif était une gageure il y a encore quelques années. Parmi les nombreuses innovations proposées par Daniel Dargent, la réalisation d'une intervention chirurgicale radicale mais conservatrice : la trachélectomie élargie, a permis d'offrir une solution à cette gageure [2].

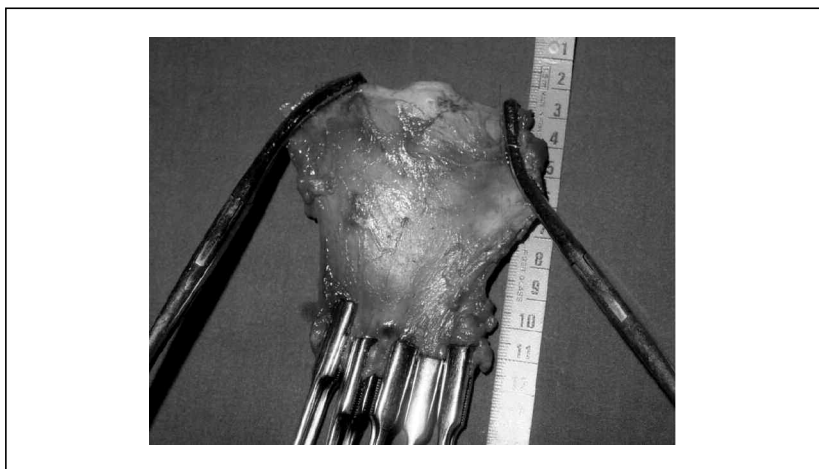
L'intervention de Dargent consiste en la réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne laparoscopique associée à une exérèse élargie du col utérin par voie basse. La première étape de l'intervention consiste en la vérification de l'absence d'extension ganglionnaire pelvienne par la réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne laparoscopique avec identification des ganglions sentinelles [3]. Un examen extemporané sur les ganglions sentinelles est pratiqué, et en l'absence d'extension tumorale décelable, la trachélectomie élargie est réalisée dans le même temps opératoire. Cette exérèse élargie par voie basse comporte une amputation totale du col utérin associée à un prélèvement d'une collerette vaginale ainsi que de la partie proximale des paramètres (Figures 1 et 2). Un cerclage isthmique est positionné sur l'isthme du corps utérin laissé en place. Sur le plan cervical, l'exérèse est comparable à celle que l'on peut obtenir lors d'un WERTHEIM de type Piver II [2].

À l'heure actuelle, la diffusion de la technique à travers de nombreuses équipes chirurgicales dans le monde a permis de valider cette approche chirurgicale. Les indications retenues de l'intervention de Dargent sont les femmes jeunes désirant conserver leur fertilité et présentant un cancer du col utérin débutant : c'est-à-dire un cancer du col utérin de stade Ia2 ou Ib1. L'opération est particulièrement adaptée pour les cancers du col de moins de 2 cm de diamètre. Pour les tumeurs de plus de 2 cm, notre expérience ainsi que les données de la littérature [6] permettent de proposer, pour des patientes jeunes et motivées, une préservation de leur fertilité par la réalisation de 3 à 4 cures de chimiothérapie néo-adjuvante suivies d'une trachélectomie

Figure 1 - Schéma de la réalisation de la section isthmique lors d'une trachélectomie élargie



Figure 2 - Pièce de trachélectomie élargie



élargie avec curage ganglionnaire pelvien. Il s'agit dans l'immédiat de données précoces et limitées, mais les résultats observés pour des tumeurs de stades Ib-IIb et de taille jusqu'à 5 cm sont prometteurs et ne semblent pas faire prendre de risque accru de rechute à ces patientes. La fertilité après opération de Dargent est tout à fait correcte : elle est estimée à 65-70 %. Les cas de stérilité induits par la technique de Dargent sont peu fréquents et correspondent essentiellement à des sténoses sévères du néo-orifice cervical. Actuellement plus de 100 enfants en bonne santé sont nés suite à cette intervention. Cependant les grossesses sont marquées par un taux de fausses couches tardives et d'accouchements prématurés non négligeable [4] qui peut cependant être réduit par la pratique de différentes thérapeutiques : cerclage isthmique positionné lors de l'intervention initiale, fermeture de l'orifice cervical à la fin du 3^e mois de grossesse selon la procédure de Saling, repos et/ou antibioprofylaxie en cours de grossesse. L'accouchement se fait toujours par césarienne.

Des variantes de l'intervention de Dargent ont été proposées par voie abdominale ou laparoscopique. Ces variantes sont souvent associées à une section de l'artère utérine (qui par contre est habituellement préservée en cas de trachélectomie élargie par voie vaginale), et les données de la littérature montrent que la fertilité est moins bonne après ces approches qu'après l'intervention originale de Dargent [7].

Ainsi actuellement, on peut considérer que l'opération de Dargent a été validée comme alternative thérapeutique efficace chez les jeunes patientes souffrant d'un cancer du col utérin débutant et souhaitant conserver leur fertilité [5]. Les études ultérieures doivent s'orienter à mieux cerner les « bonnes » indications de la trachélectomie élargie, à optimiser la prise en charge thérapeutique pour essayer de réduire au maximum les risques de rechute sans altérer la fertilité, et à essayer d'améliorer la gestion des grossesses après opération de Dargent pour que les patientes puissent avoir des enfants vivants en bonne santé.

II. EN CAS DE CANCER ENDOMÉTRIAL

Le cancer endométrial est en incidence le 1^{er} cancer pelvien. Il s'agit habituellement d'un cancer de la femme ménopausée, mais 2 à 14 % des cancers endométriaux surviennent avant 40 ans [8]. Du fait de l'augmentation de l'âge de la 1^{re} grossesse, le cancer endométrial chez

une femme désireuse de grossesse ne peut être considéré comme exceptionnel ; il n'est d'ailleurs pas rare que ce diagnostic soit porté lors des investigations d'une infertilité.

Un traitement conservateur a donc été développé et proposé dans certaines indications électives [9]. Cependant le nombre de cas traités de manière conservatrice reste très limité et la prudence doit être requise avant d'envisager cette thérapeutique. Les indications pour lesquelles un traitement conservateur a été proposé sont : les hyperplasies avec atypies endométriales ou les cancers endométriaux grade 1 de stade Ia (cas où le risque d'envahissement ganglionnaire est $< 2\%$ et le risque de métastase ovarienne $< 1\%$). Ces patientes doivent avoir un bilan d'extension à distance négatif et un bilan de fertilité conjugal compatible avec une éventuelle grossesse.

Le bilan pré-thérapeutique de la patiente doit comporter : une échographie endovaginale, une IRM pelvienne, un scanner abdominopelvien (ou un TEP-scan), un bilan de fertilité conjugale (avec étude de la réserve ovarienne à J3 (FSH, E2, inhibine B, AMH)), et une recherche de contre-indications au traitement médical et une prise en charge des facteurs morbides associés. Le projet parental doit être consensuel et raisonnable, et la patiente doit accepter une surveillance prolongée et soutenue, un risque carcinologique faible mais non nul, et une hystérectomie non conservatrice de clôture une fois le projet parental terminé. La première étape du traitement comporte une hystéroscopie sous anesthésie générale associée à une coelioscopie avec cytologie péritonéale et inspection de la cavité abdominopelvienne et une résection hystéroscopique de la lésion endométriale [10]. Puis en cas d'absence d'extension régionale, un traitement médical est réalisé.

Les traitements proposés sont essentiellement les progestatifs puissants : acétate de médroxyprogestérone (100-800 mg/j) ou acétate de mégestrol (40-160 mg/j). La durée du traitement est de 9 à 18 mois. En cas d'absence de réponse à 3 mois, on doit considérer qu'il s'agit d'un échec thérapeutique et une hystérectomie doit être réalisée [11]. Dans la littérature, les progestatifs ont été utilisés soit en continu soit de manière séquentielle. Les taux de réponses observés sont de 66-94 % pour l'hyperplasie atypique endométriale et de 62-75 % pour le cancer endométrial. Des récives ont été observées dans 0 à 35 % des cas selon les différentes séries publiées avec possibilité de rechute extra-utérine (ovarienne, ganglionnaire...), et même de décès [10, 12] (Tableau 1).

Tableau 1 - Maladie extra-utérine et échec ou récurrence après traitement conservateur d'un cancer endométrial (modifié d'après Morice et al.)

Auteurs	Nb cas	Échecs (E) ou récurrences (R)	Maladie extra-utérine
Muechler (1986)	1	1 R (pas de décès)	0
Kim (1997)	7	3 E et 2 R (4 décès)	1
Randall (1997)	14	4 E et 1 R (pas de décès)	2 (ovaire)
Vinker (1999)	1	1 E (pas de décès)	0
Duska (2001)	12	2 E (?)	1 (ovaire)
Pinto (2001)	1	1 R (pas de décès)	1 (ovaire)
Kakhu (2001)	12	2 E et 4 R (pas de décès)	1 (gg pelvien)
Imai (2001)	15	7 E et 3 R (pas de décès)	1 (ovaire)
Wang (2002)	9	1 E et 4 R (pas de décès)	0
Gotlieb (2003)	13	5 R (pas de décès)	0
Le Digabel (2006)	5	1 E et 1 R	0
Total	90	43	7 (5 ovaires)
Chiva (2008) Revue de la littérature	133	24 % d'échecs et 34 % de récurrences	4 décès

D'autres modalités thérapeutiques ont été proposées (analogues de la LHRH isolés ou associés à une anti-aromatase, tamoxifène + progestatifs...) mais le nombre de cas est trop réduit pour en tirer des conclusions.

La surveillance doit être trimestrielle et comporter un examen clinique, une échographie pelvienne, une biopsie de l'endomètre et une hystérocopie + biopsies à 6 mois. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à 9-12 mois et disparition du processus tumoral.

Concernant les grossesses, la revue de la littérature retrouve 32 % de grossesses car la fécondité spontanée est faible [11, 12]. Il ne faut donc pas hésiter à recourir à l'AMP en particulier pour réduire l'intervalle entre traitement conservateur et l'hystérectomie de clôture.

Le traitement conservateur utérin a donc sa place dans la prise en charge des cancers endométriaux de la femme jeune, avec des indications bien ciblées, un suivi rigoureux, un projet parental fort, une acceptation du risque carcinologique et d'une hystérectomie de clôture.

III. EN CAS DE TUMEUR OVARIENNE

Deux natures histologiques de tumeur ovarienne doivent être différenciées du fait d'un pronostic totalement différent et d'agressivité

thérapeutique opposées : les tumeurs à malignité limitée et les véritables cancers ovariens invasifs.

III.1. Tumeur ovarienne à malignité limitée (TOML)

Du fait de l'agressivité faible de ces tumeurs et de leur fréquence non négligeable chez des femmes jeunes souhaitant préserver leur fertilité, des traitements conservateurs utérins et ovariens ont été étudiés et fréquemment proposés. Cependant l'étude de la littérature montre que le risque de récurrence est augmenté lors d'un traitement conservateur d'une TOML. Ce taux de récurrence est de 0-5 % en cas de traitement radical, il passe à 5-15 % en cas d'annexectomie et 5-47 % en cas de kystectomie [13, 14]. Mais cette élévation du taux de récurrence ne semble pas avoir d'impact sur la survie.

Le traitement de référence en cas de TOML découverte et reconnue en per-opératoire chez une femme jeune est l'annexectomie (ou ovariectomie) laparoscopique en cas d'annexe controlatérale présente et saine. La biopsie systématique de l'ovaire controlatéral n'est pas recommandée quand l'ovaire est normal en aspect macroscopique et échographique, car le risque d'adhérences n'est pas négligeable et peut retentir sur la fertilité ultérieure. Le traitement chirurgical doit comprendre aussi une stadification laparoscopique complète avec une exploration de toutes les surfaces péritonéales, une cytologie péritonéale, des biopsies péritonéales multiples, une biopsie endométriale, une omentectomie infracolique et une éventuelle appendicectomie en cas de TOML de nature mucineuse.

Les indications retenues de préservation de la fertilité dans le cadre des TOML sont les femmes jeunes même en cas de stades II ou III (avec des implants non invasifs).

La surveillance doit être régulière et très prolongée car le risque de rechute tardive n'est pas négligeable. La surveillance doit comporter un examen clinique, échographique, et dosage des marqueurs sériques tous les 6 mois. La chirurgie de totalisation après obtention du projet parental est discutée car elle est très souvent inutile et ne modifie pas la survie [14].

Concernant les grossesses, la revue de la littérature retrouve un taux brut de 30 à 65 % de grossesses [13, 14]. Mais la fécondité spontanée est faible avec un taux de fertilité spontanée d'environ 40 %. On peut recourir à l'AMP pour améliorer le taux de fertilité, avec une préférence pour la FIV avec un nombre de cycles limité plutôt qu'une simple induction, et un suivi régulier [15-18]. Des grossesses après

ovariectomie bilatérale et conservation utérine ont été décrites soit par préservation d'embryons (obtenus en couple), soit par préservation d'ovocytes, soit par cryopréservation de tissu ovarien, soit par don d'ovocytes, cependant le nombre de cas décrits dans la littérature est très réduit.

III.2. Cancers de l'ovaire

Comme il s'agit de lésions agressives à fort risque de rechute, le traitement radical est privilégié. La place d'un traitement conservateur de la fertilité est très réduite. Des résultats carcinologiques acceptables ont été observés pour les stades Ia de grade 1 ou 2 avec une histologie « classique » (séreuse, mucineuse et endométrioïdes) [19-22] (Tableau 2). Les autres types histologiques de mauvais pronostic (cellules claires, petites cellules et indifférenciées) sont une contre-indication à un traitement conservateur. De plus la réalisation d'une chimiothérapie ne permet pas d'élargir les indications de conservation.

Tableau 2 - Risque de récurrence et de décès en cas de traitement préservant l'utérus chez les femmes présentant un cancer ovarien débutant

Séries	Stade IA grade 1	Stade IA grade 2	Stade IA grade 3
Italienne Zanetta 1997	1 récurrence/24 (1 décès) Pas de chimio	2 récurrence/8 (1 décès) 1 chimio	1 récurrence/4 (1 décès) Toutes chimio
Américaine Schilder 2002	2 récurrences/33 (1 décès) Pas de chimio	2 récurrences/6 (1 décès) Pas de chimio	0 récurrence/3 Toutes chimio
Française Morice 2005	1 récurrence/13 (1 décès) Pas de chimio	4 récurrences/14 (1 décès) 2 chimio	1 récurrence/3 (0 décès) Toutes chimio
Coréenne Park 2008	1 récurrence/29 (0 décès) 52 % de chimio	0 récurrence/3 3 chimio	4 récurrences/4 (2 décès) Toutes chimio

Par contre pour les stades > Ia : il n'y a pas d'indication de traitement conservateur sauf lors de formes histologiques particulières très chimiosensibles (tumeurs germinales essentiellement).

Avant d'autoriser un traitement conservateur devant un cancer ovarien, il est impératif de disposer d'une chirurgie de stadification complète comprenant : une cytologie péritonéale, un bilan lésionnel

complet, des biopsies péritonéales multiples, une omentectomie, une appendicectomie (si tumeur mucineuse), un curetage biopsique endométrial, une annexectomie unilatérale, une exploration de l'ovaire controlatéral et une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique [20]. La voie laparoscopique est conseillée pour réduire la sanction adhérentielle et préserver au mieux la fertilité. Un suivi régulier clinique et paraclinique (marqueurs sériques, échographie abdominale, scanner abdominopelvien, tous les 4 mois) est impératif.

Concernant les grossesses, la fécondité spontanée est faible et le nombre d'enfants nés après traitement conservateur d'un cancer ovarien est très réduit, ceci d'autant plus que la stimulation ovarienne reste contre-indiquée [22]. Une fois le projet parental terminé, la chirurgie de totalisation reste discutée mais la plupart des auteurs la préconisent car des rechutes très tardives ont été décrites et ces récives peuvent être létales.

CONCLUSION

La préservation de la fertilité est un souhait de plus en plus fréquent des femmes atteintes d'un cancer pelvien. Les progrès médicaux permettent actuellement à un certain nombre de ces femmes de pouvoir bénéficier de traitements curatifs efficaces tout en préservant leur fertilité potentielle. Les chances de grossesses et d'enfants en bonne santé ultérieures sont non négligeables.

Bibliographie

- [1] Référentiel SFOG Col utérin. <http://asfsg.free.fr>.
- [2] 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.
- [3] Lécuru F, Mathevet P, Querleu D *et al.* Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the Senticol study. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1686-91.
- [4] Mathevet P, Laszlo de Kaszon E, Dargent D. Fertility preservation in early cervical cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31(9):706-12.
- [5] Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A *et al.* Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol* 2007;106(1):132-41.
- [6] Marchiole P, Tigaud JD, Costantini S *et al.* Neoadjuvant chemotherapy and vaginal radical trachelectomy for fertility-sparing treatment in women affected by cervical cancer (FIGO stage IB-IIA1). *Gynecol Oncol* 2011;122(3):484-90.
- [7] Li J, Li Z, Wang H *et al.* Radical abdominal trachelectomy for cervical malignancies: surgical, oncological and fertility outcomes in 62 patients. *Gynecol Oncol* 2011;121(3):565-70.
- [8] Patsner B. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(3):249-50.
- [9] Thornton JG. Primary treatment of endometrial cancer with progestagen alone. *Lancet* 1985 Jul 27;2(8448):207-8.
- [10] Morice P, Fourchette V, Sideris L *et al.* A need for laparoscopic evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment. *Gynecol Oncol* 2005;96(1):245-8.
- [11] Chiva L, Lapuente F, Gonzalez-Cortijo L *et al.* Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:S101-S104.
- [12] Le Digabel JF, Gariel C, Catala L *et al.* Young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma stage I: will conservative treatment allow pregnancy? Results of a French multicentric survey. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34(1):27-33.
- [13] Zanetta G, Meni A, Brancatelli G *et al.* Comparison of methods for monitoring young women with stage I borderline ovarian tumor after conservative surgery. *Minerva Ginecol* 2001;53(1 Suppl 1):10-1.
- [14] Morice P, Camatte S, El Hassan J *et al.* Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* 2001;75(1):92-6.
- [15] Fortin A, Hazout A, Thoury A *et al.* Assisted reproductive technologies after conservative management of borderline or invasive ovarian tumours. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33(7-8):488-97.
- [16] Fauvet R, Poncelet C, Boccarà J *et al.* Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: a French multicenter study. *Fertil Steril* 2005;83(2):284-90.
- [17] Basille C, Olivennes F, Le Calvez J *et al.* Impact of gonadotrophins and steroid hormones on tumour cells derived from borderline ovarian tumours. *Hum Reprod* 2006;21(12):3241-5.
- [18] Fortin A, Morice P, Thoury A *et al.* Impact of infertility drugs after treatment of borderline ovarian tumors: results of a retrospective multicenter study. *Fertil Steril* 2007;87(3):591-6.
- [19] Zanetta G, Chiari S, Rota S *et al.* Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(9):1030-5.
- [20] Morice P, Wicart-Poque F, Rey A *et al.* Results of conservative treatment in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2001;92(9):2412-8.
- [21] Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD *et al.* Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87(1):1-7.
- [22] Park JY, Kim DY, Suh DS *et al.* Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol* 2008;110(3):345-53.