




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



ÉTAT DES CONNAISSANCES

Mise au point : traitements anticancéreux et réserve ovarienne

Statement: Cancer treatments and ovarian reserve

C. Basille^{a,b}, A. Torre^{a,b}, M. Grynberg^{a,b}, V. Gallot^{a,b},
R. Frydman^{a,b,c}, R. Fanchin^{a,b,*,c}

^a Université Paris-Sud, 92140 Clamart, France

^b Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart, France

^c Inserm U782, 92140 Clamart, France

Reçu le 19 avril 2009 ; avis du comité de lecture le 24 mai 2010 ; définitivement accepté le 26 mai 2010

Disponible sur Internet le 31 juillet 2010

MOTS CLÉS

Fertilité ;
Chimiothérapie ;
Radiothérapie ;
Réserve ovarienne

KEYWORDS

Fertility;
Chemotherapy;
Radiotherapy;
Ovarian reserve

Résumé

But de la revue. – Le but de cette revue est de revoir les connaissances concernant l'impact des traitements anticancéreux sur la réserve ovarienne, les options de préservation de la fertilité et les nouveaux marqueurs permettant d'en évaluer les effets infracliniques.

Points essentiels. – L'impact de la chimiothérapie et de la radiothérapie sur la fertilité dépend des substances et des doses utilisées. La réserve ovarienne est le plus souvent affectée de façon significative et la persistance des règles n'en est qu'un reflet médiocre. Les techniques de préservation de la fertilité, basées sur la protection des ovaires, mais surtout sur l'assistance médicale à la procréation, doivent être discutées au cas par cas et proposées aux patientes si cela est possible. Les nouveaux marqueurs de la réserve ovarienne sont un outil pertinent pour évaluer les altérations ovariennes infracliniques chimio et/ou radio-induites.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Purpose of review. – The purpose of this review is to update the reader on the impact of cancer treatment on fertility, the options of fertility preservation, and the new markers to assess ovarian function.

Essential points. – The impact of chemotherapy and radiotherapy on fertility depends on the drugs and the doses used. It often affects ovarian reserve significantly, and the presence of menstruation is not a reliable reflection of it. Fertility preservation techniques, such as ovarian protection, and preferably cryopreservation combined with assisted reproductive medicine,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : renato.fanchin@abc.aphp.fr (R. Fanchin).

should be individually discussed and possibly proposed to the patients. The use of new markers for ovarian reserve assessment will help to evaluate infraclinical chemotherapy and/or radiotherapy-induced effects on ovarian reserve, prior to clinical effects.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Longtemps, le monitoring des conséquences des chimiothérapies sur la fonction ovarienne s'est cantonné à l'observation d'une défaillance ovarienne profonde, traduite cliniquement par la survenue d'une aménorrhée plus ou moins réversible [1–5]. Parmi toutes les femmes traitées pour un cancer (tous âges confondus), le risque global d'extinction ovarienne précoce est de l'ordre de 60% [6]. Force est de constater que, même lorsqu'elle est transitoire, l'aménorrhée signe la survenue d'altérations ovariennes irréversibles. L'âge de la ménopause est ainsi plus précoce parmi les femmes ayant subi un arrêt iatrogène plus ou moins prolongé des règles [7,8]. Or, la diminution de la fertilité peut constituer l'unique manifestation clinique de l'épuisement des follicules ovariens, dont l'aménorrhée chimio-induite (ACI) n'est qu'un médiocre reflet [9]. Avec le développement des techniques de préservation de la fertilité, le besoin d'un diagnostic préclinique et précis des altérations de la fonction ovarienne chimio-induites s'est fait sentir. Que conseiller, quand? Les progrès de la cancérologie ces dernières années en matière de survie ont été tels [10] que la question qui se pose avec acuité est dorénavant celle de la qualité de vie [11]; la fertilité tient une place clé dans celle-ci pour les patientes en âge de procréer. Le praticien doit comprendre les enjeux, prévenir et conseiller. Une publication vient de souligner le manque trop fréquent d'informations données à la patiente avant un traitement pouvant retentir sur la fertilité [12].

L'objectif de cette mise au point est de revoir les connaissances actuelles concernant l'impact de la chimiothérapie sur la fertilité et les outils permettant de mieux évaluer cet impact. Nous aborderons tout d'abord les effets connus des principales chimiothérapies, en passant en revue les cancers les plus fréquents susceptibles d'affecter une femme adulte en âge de procréer, puis les effets de la radiothérapie. Ensuite, nous ferons le point sur les différentes options de préservation de la fertilité à envisager avant un traitement anticancéreux. Enfin, nous approcherons les possibilités d'appréciation de la réserve ovarienne et leur utilisation dans l'étude de l'effet des chimiothérapies sur la fonction ovarienne.

La chimiothérapie

Mécanismes de gonado-toxicité

La toxicité des chimiothérapies entraîne, au niveau ovarien, une altération de la maturation folliculaire, ainsi qu'une diminution irréversible de la réserve en follicules primordiaux, follicules qui ne sont pas renouvelables [13]. Les manifestations de cette diminution pourront classiquement

prendre deux formes cliniques: d'un côté, l'aménorrhée transitoire, lorsque le capital folliculaire est suffisant pour une reprise des cycles menstruels [14], de l'autre, l'aménorrhée permanente (ou extinction ovarienne précoce). Sur les coupes histologiques d'ovaires de patientes exposées à des traitements de chimiothérapie, les lésions vont d'une simple diminution de la densité des follicules jusqu'à leur disparition complète et la fibrose ovarienne [13]. L'analyse de fragments de cortex ovarien a également mis en évidence une diminution du compte des follicules primordiaux ainsi qu'une altération fonctionnelle du stroma [15]. Sur le plan du mécanisme, l'utilisation d'un modèle de souris avec xénogreffe de tissu ovarien humain a montré une destruction folliculaire précoce par apoptose, suite à l'administration de cyclophosphamide [16]. Aucune étude n'a, à notre connaissance, été plus loin dans le mécanisme moléculaire de l'altération du fonctionnement ovarien induite par la chimiothérapie.

La plupart des protocoles anticancéreux ayant recours à des associations de produits, il est souvent difficile de déterminer la contribution individuelle relative de chaque substance [1]. De plus, beaucoup d'autres facteurs, dont la maladie elle-même, peuvent contribuer à ce dysfonctionnement ovarien. Les paramètres pronostiques les plus importants sont l'âge de la patiente, la classe de chimiothérapie utilisée et la dose cumulative [17–20]. Les agents alkylants entraînent le risque le plus important d'insuffisance ovarienne prématurée. Ils entraînent des cassures de l'ADN, indépendamment de la division cellulaire [19]. Byrne et al. ont répertorié les femmes traitées par alkylants et radiothérapie avant l'âge de 20 ans et ont constaté que 42% de ces femmes étaient ménopausées à l'âge de 31 ans, versus 5% dans le groupe témoin [8]. L'emploi des agents alkylants augmenterait donc le risque d'extinction ovarienne précoce par un facteur de 9 [21]. Dans une autre étude plus générale, Meirou a estimé le risque d'insuffisance ovarienne définitive avec un *odds-ratio* à 3,98 par rapport aux patientes non-traitées [22]. Parmi les autres produits largement utilisés en chimiothérapie, le cisplatine aurait un *odds-ratio* de 1,77. Les vinca-alcaloïdes, comme la vinblastine, ont un *odds-ratio* de 1 mais entraînent des aneuploïdies. Il n'y a pas de données sur les anti-métabolites. Les anthracyclines sont mutagènes, et peuvent entraîner des mutations chez les ovocytes en maturation; leur demi-vie est très courte, l'effet sur la réserve ovarienne n'a pas été démontré. Dans une très récente revue, Oktay et Sönmezer rapportent le degré de gonado-toxicité comme suit [2]:

- haut degré de toxicité : cyclophosphamide, busulfan, melphalan, procarbazine, chlorambucil ;
- risque modéré : cisplatine, adriamycine ;

- risque bas à nul : méthotrexate, 5-fluoro-uracile, actinomycine, bléoycine, vincristine.

Importance pronostique de l'âge

L'âge de la patiente au moment du traitement est un facteur pronostique déterminant. En effet, le risque d'atteinte gonadique augmente avec l'âge, l'impact d'une diminution du nombre de follicules étant sans doute plus néfaste lorsque la réserve ovarienne est déjà diminuée [23].

Ainsi, chez les adolescentes traitées par chimiothérapie, le risque d'extinction ovarienne précoce est augmenté d'un facteur 4 tandis qu'il est augmenté d'un facteur 27 chez des femmes âgées de 21 à 25 ans [24]. Chez les femmes de plus de 25 ans traitées pour cancer, le taux d'aménorrhée peut atteindre 80 à 90 % ; toutes ces patientes présenteront potentiellement une extinction ovarienne précoce et seules 5 % obtiendront une grossesse spontanée [25]. Chez les patientes plus âgées, l'extinction ovarienne est quasi systématique [9].

Chimiothérapie dans le cancer du sein

Le cancer du sein est la pathologie maligne la plus fréquente de la femme en âge de procréer [26]. On estime que 15 % des cas de cancer du sein se produisent avant l'âge de 40 ans [27]. La fréquence de l'aménorrhée après traitement de chimiothérapie dépend du protocole utilisé [28], de l'âge de la patiente et de l'utilisation ou non du tamoxifène [23]. Les multiples protocoles de poly-chimiothérapie rendent difficile l'incrimination d'un médicament précis et les études rapportent surtout l'incidence de l'ACI. Certaines études ont d'ailleurs utilisé cet événement clinique comme indicateur de l'efficacité thérapeutique dans le cancer du sein [29] bien que cette question reste controversée [30]. L'incidence de l'ACI rapportée dans la littérature est comprise entre 0 et 96 % pour les protocoles basés sur les anthracyclines, de 42,2 à 71 % pour le protocole CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluoro-uracile) et de 50 à 77 % pour le protocole CEF (cyclophosphamide, épirubicine, 5-fluoro-uracile) [31]. Les taxanes qui ont été récemment ajoutés à ces protocoles ont un effet encore indéterminé [32]. Pour les patientes en âge de procréer, le risque d'aménorrhée après six cures de CEF est un risque dit « intermédiaire », compris entre 20 et 80 % [33].

Cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent de la femme jeune. Le pic de fréquence est cependant retrouvé entre 50 et 60 ans [34] et chez la femme jeune, on rencontre surtout la forme précancéreuse, telles les néoplasies intra-épithéliales (*cervical intraepithelial neoplasia* [CIN]). Pour les stades Ia, cancer du col dans sa forme micro-invasive, et Ib de moins de 2 cm, respectivement une conisation en marges saines et une trachélectomie avec lymphadénectomie coelioscopique peuvent être discutées si la patiente désire conserver sa

fertilité (recommandations FNCLCC) [35,36]. Il n'y a pas de chimiothérapie adjuvante, parfois de la radiothérapie [37]. Les grossesses ultérieures seront alors des grossesses à haut risque d'accouchement prématuré [38]. La radiothérapie, et de plus en plus la chimiothérapie concomitante [39], sont recommandées pour les stades plus avancés où l'hystérectomie élargie est de toute façon indiquée [34]. Nous ne parlerons pas ici de la possibilité des mères porteuses, la gestation pour autrui étant interdite en France. Le sujet est actuellement en discussion au Sénat dans le cadre de la révision des lois de bioéthique 2009.

Cancer de l'ovaire

Comme pour le cancer du col, le problème du cancer de l'ovaire est avant tout celui de la possibilité du traitement conservateur.

Les tumeurs germinales malignes de l'ovaire requièrent un traitement chirurgical conservateur ainsi qu'un traitement par chimiothérapie [40]. Il s'agit d'une tumeur rare de l'ovaire (100 nouveaux cas par an en France environ, donnée Orphanet), mais qui survient chez la femme jeune, et dont il existe différents types histologiques. Les protocoles de chimiothérapie correspondant sont également variables, le plus souvent à base de cisplatine et/ou carboplatine, ou cyclophosphamide. Les données disponibles montrent une fertilité conservée après traitement [41–43]. Une étude de cohorte a suivi 86 patientes présentant une tumeur germinale de l'ovaire traitée par chirurgie conservatrice ± chimiothérapie et une grossesse a pu être obtenue dans 76 % des cas [44]. Ces résultats ont été corroborés par le suivi de 28 patientes rapportant 18 % d'infertilité induite, ainsi qu'une autre étude de cohorte de 81 patientes ayant eu une chirurgie conservatrice avec chimiothérapie adjuvante, où seule une patiente a présenté une ACI parmi les patientes pubères [45]. Les multiples protocoles de chimiothérapie, une gravité initiale variable et un nombre de cas faible rendent difficile une interprétation plus fine.

Moins de 20 % des cancers épithéliaux de l'ovaire surviennent chez la femme en âge de procréer et la moitié sont des tumeurs *borderline* [46]. Le traitement conservateur a d'abord été proposé pour les tumeurs *borderline* de l'ovaire, et ce jusqu'à des stades II et III [47,48]. Pour le cancer épithélial de l'ovaire, le traitement chirurgical conservateur se discute dorénavant pour les stades Ia ± jusqu'à Ic, de bas grade, non à cellules claires [49–51] ; la chimiothérapie, à base de sels de platine, est recommandée à partir du stade Ic (recommandations FNCLCC 2008). Nous disposons de quelques suivis de cohorte pour les femmes ayant eu un traitement conservateur et une chimiothérapie pour cancer de l'ovaire. Dans la publication de Schilder et al., 20 patientes ont reçu de la chimiothérapie, et le taux de conception ultérieur est de 71 % [52]. Une étude française multicentrique évalue la pertinence du traitement conservateur et rapporte dix grossesses pour 34 patientes [53]. Enfin, très récemment, Park et al. ont suivi 62 femmes ayant eu un traitement conservateur pour tumeur de l'ovaire, essentiellement des stades Ia à Ic, parmi lesquelles 48 ont reçu de la chimiothérapie [54]. Toutes les patientes ont recouvré des cycles, et 15/19 patientes souhaitant une grossesse ont pu être enceintes.

Chimiothérapie dans les cancers hématologiques

Le traitement des lymphomes est potentiellement pourvoyeur d'infertilité induite. Peu d'études récentes utilisant des protocoles modernes de chimiothérapie se sont intéressées à la fertilité féminine. Les protocoles les plus utilisés sont CHOP (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et prednisone) et CHOP 21 (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone). Ils sont connus pour ne pas entraîner de stérilisation définitive. Une étude récente a évalué la fertilité de 13 patientes traitées par intensification de CHOP. En 70 mois, une patiente a présenté une extinction ovarienne précoce, alors que huit ont conçu spontanément [55]. Il y a peu de données sur des protocoles plus agressifs, tels BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, et prednisone) ou CHOP 14 et CHOP/étoposide [56,57].

La question se pose avec acuité pour la maladie de Hodgkin de bas stade, où les taux de survie à cinq ans après quatre cures d'adriamycine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine (ABVD) et radiothérapie adjuvante rapportent une survie à cinq ans de 98%. La question de la qualité de vie prend alors tout son sens. L'ABVD est réputé pour ne pas altérer la fertilité et des grossesses sont rapportées [58]. Un suivi à long terme de dix ans a été réalisé auprès de 67 femmes traitées pour maladie de Hodgkin de bas stade par chimiothérapie et radiothérapie focalisée [59]. Parmi les 59 patientes en âge de procréer, 33% ont présenté une aménorrhée transitoire pendant ou après le traitement, aucune n'a présenté d'aménorrhée permanente. Dix de ces patientes ont pu être enceintes, pour un total de 18 grossesses. Les auteurs concluent à une innocuité ovarienne de l'ABVD [59]. Une autre étude a suivi 103 femmes de moins de 40 ans, traitées pour maladie de Hodgkin par radiothérapie, chimiothérapie ou association des deux [60]. Dans cette étude, 20 grossesses sont rapportées, sans augmentation du nombre de fausses couches ou d'anomalies congénitales. Enfin, la cohorte la plus importante est le suivi de 405 patientes, âgées de moins de 40 ans au moment du diagnostic [57]. Les taux d'aménorrhée dépendent de l'âge de la patiente, avec un taux plus important si l'âge est supérieur à 30 ans, du stade plus ou moins avancé de la maladie et du protocole de chimiothérapie, le protocole BEACOPP étant le plus délétère. Cependant, on sait que les études basées sur la survenue d'une grossesse n'évaluent pas bien la fertilité, car la grossesse dépend d'autres facteurs : désir de la patiente, facteurs masculins, utérins, pour ne citer qu'eux.

La greffe de moelle osseuse et ses traitements associés représentent sans doute le contexte thérapeutique au pronostic le plus sombre en matière de fertilité [61], même lorsqu'ils sont pratiqués chez l'enfant [62,14]. En effet, seulement 19% des enfants ainsi traités auront une fonction ovarienne normale [63]. Chez les patientes plus âgées, plusieurs études rapportent le risque très élevé, quasi systématique, d'insuffisance ovarienne définitive [9,64], bien que des cas isolés de récupération spontanée aient été rapportés [65,66]. L'altération ovarienne post-greffe de moelle est constante, que le conditionnement soit obtenu par des hautes doses de chimiothérapie avec ou sans irradiation corporelle totale ou par une irradiation totale simple (voir paragraphe Radiothérapie). Toutes les options de préservation de la fertilité doivent être envisagées dans ce cas.

Ostéosarcome

Dans le traitement de l'ostéosarcome, des protocoles à base de méthotrexate, cisplatine et doxorubicine ± ifosfamide et étoposide sont utilisés, en chimiothérapie néo-ajuvante ou adjuvante [67]. Les observations dans la littérature rapportent une persistance des cycles chez les patientes traitées et l'obtention de grossesses à l'issue du traitement [68]. Le suivi à plus de dix ans de 54 femmes traitées pour ostéosarcome, dont 26 patientes post-pubères, ne rapporte aucun cas d'ACI, et les patientes désirant une grossesse ont été enceintes [69]. Un suivi de cohorte plus récent de 36 patientes a abouti aux mêmes conclusions [70].

Les thérapeutiques moléculaires ciblées

Les thérapeutiques moléculaires ciblées sont dirigées spécifiquement contre des molécules jouant un rôle dans la carcinogenèse de la tumeur concernée. Elles se sont développées ces dernières années au point de faire partie des standards thérapeutiques, comme l'imatinib pour la leucémie myéloïde chronique, le rituximab pour le lymphome malin B à grandes cellules CD20+ [71]. Pour les cancers du sein localisés exprimant HER2, le trastuzumab (Herceptin™) en traitement adjuvant a fait la preuve de son efficacité [72]. À notre connaissance, aucune donnée n'est disponible concernant les effets gonadiques des thérapies moléculaires ciblées chez l'homme. Une publication récente sur les testicules de rat rapporte des portées plus petites et des taux de gonadotrophines plus élevés pour les rats exposés à une thérapie moléculaire ciblée, par effet spécifique probable sur les voies de signalisation [73].

La radiothérapie

L'exposition des ovaires à de hautes doses de radiation entraîne des lésions ovariennes. C'est le cas pour les pathologies malignes hématologiques notamment lorsque l'irradiation des aires ganglionnaires pelviennes est indiquée, ou lors de l'irradiation corporelle totale avant greffe de moelle. Les effets ovariens dépendent de la dose ; cela a bien été démontré chez la souris avec une déplétion des follicules primordiaux dose-dépendante : les doses basses entraînent une insuffisance ovarienne prématurée se manifestant à distance du traitement, tandis que les hautes doses entraînent une stérilisation immédiate [74]. Les ovocytes deviennent pycnotiques immédiatement après l'irradiation, puis la chromatine se condense et l'enveloppe nucléaire se rompt, les ovocytes étant ainsi remplacés par de la fibrose [75]. Chez l'homme, plusieurs travaux ont cherché à déterminer la dose de radiothérapie critique entraînant une perte de la fonction ovarienne ; une relation dose-dépendante a ici aussi été mise en évidence [14]. La dose entraînant une perte de 50% (DL50) des follicules serait inférieure à 2 Gy [76]. L'irradiation corporelle totale est un traitement utilisé pour conditionnement avant greffe de moelle ; l'incidence des grossesses après un tel traitement serait de moins de 3% avec un pronostic cependant plus favorable si la dose est fragmentée [77]. Comme pour la chimiothérapie, l'âge de la patiente est un facteur pronostique important : chez une patiente jeune, la dose de 20 Gy entraîne une insuf-

finance ovarienne définitive, tandis qu'au-delà de 40 ans, 6 Gy seulement ont cet effet [78,79]. Les effets utérins de l'irradiation sont importants à prendre en compte lors d'une grossesse, avec un risque plus important de mort fœtale in utero, de retard de croissance ; on proposera de se reporter à l'excellente revue de Maltaris et al. [80] car dans cette mise au point nous souhaitons nous centrer sur les effets ovariens.

Les stratégies de protection de la fonction ovarienne

Lors d'un traitement anticancéreux chez une femme jeune, l'évocation du risque d'infertilité doit faire partie de l'information éclairée de la patiente. Les stratégies possibles pour protéger la fonction ovarienne doivent être abordées. On peut considérer, d'une part, des mesures pour minimiser les effets toxiques du traitement et, d'autre part, des techniques issues de l'assistance médicale à la procréation (AMP) consistant à préserver des embryons, des gamètes ou du parenchyme ovarien. C'est un domaine en évolution, un challenge pour les années à venir. La Société américaine d'oncologie (ASCO) a proposé ses recommandations en 2006 [33]. Il faut souligner le caractère multi-disciplinaire de la décision qui doit être prise au cas par cas, et avec la patiente. En effet, la prise en charge de la fertilité ne doit pas repousser un traitement et compromettre son efficacité, un dialogue de qualité est donc nécessaire entre oncologues et gynécologues spécialistes de la fertilité. La cryopréservation éventuelle nécessite l'implication du laboratoire d'AMP et d'une équipe chirurgicale si la réalisation de fragments ovariens est envisagée.

Primum non nocere

Avant toute chose, il convient de privilégier les protocoles entraînant une toxicité gonadique moindre, pour une efficacité carcinologique équivalente, dans une optique de désescalade thérapeutique. C'est le cas par exemple pour l'utilisation préférentielle du protocole ABVD au détriment du protocole MOPP pour la maladie de Hodgkin. Une connaissance plus précise des effets de chaque chimiothérapie permettra d'apporter des éléments de choix parmi les protocoles. C'est pourquoi les marqueurs subcliniques de toxicité des chimiothérapies doivent être développés. Nous avons souligné l'inadéquation des cycles menstruels dans l'évaluation de la fertilité. Pour cette même raison, il est recommandé aux patientes qui sont normalement réglées à l'issue d'un traitement par chimio- et/ou radiothérapie, de ne pas trop attendre pour réaliser un désir de grossesse, tout en respectant les délais habituels de six mois à un an à cause de la toxicité possible sur les ovocytes en croissance [8,9].

De même, il est recommandé lorsque cela est possible de protéger les ovaires en cas de radiothérapie et de limiter le champ d'irradiation. Lorsqu'une irradiation pelvienne localisée est indiquée, une ovariopexie peut être envisagée, c'est-à-dire une transposition des ovaires hors du champ d'irradiation [81]. La localisation choisie dépend de la zone d'irradiation envisagée [82] ; le repositionnement ultérieur ne semble même pas systématiquement nécessaire en cas

de positionnement derrière l'utérus par exemple et la technique a montré son efficacité [83].

Agonistes de la Gn-RH

Certaines études anciennes sur l'animal suggèrent que le blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire par des analogues de la Gn-RH pourrait préserver les cellules germinales en cas de traitement gonado-toxique. Partant de l'observation de la moindre sensibilité de l'ovaire prépubère à la chimiothérapie, le mécanisme invoqué est la mise au repos des ovaires. Chez la femme, des études non randomisées [84,85], ainsi que des études non contrôlées sur des faibles effectifs [6,86] suggèrent que cette pratique pourrait protéger la fertilité. La plus importante de ces études, contrôlée non randomisée, a suivi 111 femmes traitées pour maladie de Hodgkin, parmi lesquelles 65 ont reçu également un agoniste de la Gn-RH [87]. Dans cette cohorte, les patientes du groupe agoniste de la Gn-RH ont conservé des cycles réguliers plus fréquemment que les patientes sans agoniste. Cependant, l'efficacité de cette approche reste extrêmement controversée, le rationnel ainsi que les résultats des études cliniques sont débattus [88]. Il n'y a pas à l'heure actuelle de recommandation claire en faveur de cette méthode ; des essais de recherche clinique sont en cours pour apporter une réponse dans le futur [3].

Cryopréservation embryonnaire

La conservation embryonnaire est la méthode la plus efficace de préservation de la fertilité. En effet, de nombreux centres de fécondation in vitro ont l'habitude de cryopréserver des embryons, ce qui aboutit à des chances de grossesse de l'ordre de 20% grossesse par transfert, 19,1% dans le rapport européen ESHRE 2004 [89]. Cependant, cela suppose que la patiente ait un conjoint avec lequel elle ait envie d'avoir des enfants. Ensuite, la stimulation de l'ovulation requiert entre deux et trois semaines, délai qui doit être compatible avec l'urgence du traitement. Enfin, la stimulation ovarienne contrôlée (COH) entraîne des taux d'estradiol supra-physiologiques, potentiellement délétères dans le cas des cancers hormono-dépendants. Ainsi, pour les patientes présentant un cancer du sein, la fécondation in vitro en cycle naturel sera préférée [90,91]. Elle évite la stimulation par les gonadotrophines et les taux d'estradiol ne dépassent pas les taux physiologiques. D'autres types de stimulation ont pu être proposés, en remplacement des gonadotrophines, avec utilisation du tamoxifène ou d'un inhibiteur de l'aromatase, le létrozole [92,93]. Leur innocuité n'est pas établie concernant l'évolution de la maladie ou une possible tératogénicité, et actuellement l'Afssaps recommande de ne pas utiliser le létrozole [3].

Cryopréservation ovocytaire

Pour une patiente n'ayant pas de conjoint, la cryopréservation ovocytaire peut être proposée. Comme pour la congélation embryonnaire, une stimulation ovarienne préalable est nécessaire afin de recueillir des ovocytes matures en métaphase II, et donc un délai de deux à trois semaines.

Les ovocytes de mammifères sont plus difficiles à congeler que les embryons clivés, aussi l'efficacité de la cryoconservation est-elle faible. La première naissance issue d'ovocytes cryoconservés chez l'homme a été rapportée en 1986 par Chen avec une méthode de congélation lente [94]. Les taux de survie après congélation/décongélation sont variables. Oktay et al. ont publié en 2006 une méta-analyse de tous les cycles de cryopréservation ovocytaire après congélation lente, décongélation et ICSI depuis 1986 [95]. Ils mettent en évidence un taux de 3,4% naissances vivantes par ovocyte congelé/injecté (1,9 par ovocyte décongelé) et 21,6% par transfert d'une moyenne de 2,6 embryons. Ils concluent que ce taux justifie l'application de la cryoconservation ovocytaire chez les femmes devant subir un traitement anticancéreux, mais que les résultats ne permettent pas le remplacement de la cryoconservation embryonnaire lorsque celle-ci est envisageable. Depuis, le développement de la technique de vitrification a permis d'obtenir un meilleur rendement et de nombreuses publications récentes rapportent leurs résultats [96]. La première naissance a été rapportée par Kuleshova et al. en 1999 [97]. Les taux de survie après décongélation sont de 91% [98], et d'après Antinori, les taux de fécondation et de grossesse entre embryons frais et embryons vitrifiés/réchauffés ne sont pas statistiquement différents [99]. Au total, environ 600 naissances rapportées dans le monde à l'heure actuelle seraient issues d'ovocytes cryoconservés (ESHRE 2008, communication de Eghert te Velde) et il semble avéré que la vitrification est la technique la plus efficace. En France, son utilisation est actuellement freinée par le recours à des supports non aseptiques, utilisés pour augmenter la vitesse de refroidissement, qui ne correspondent pas aux règles de sécurité sanitaire agréées par l'Agence de biomédecine. De nouveaux supports pourraient être développés.

Cryopréservation ovarienne

La cryopréservation de tissu ovarien peut enfin être une alternative lorsque les traitements sont instaurés en urgence. Il s'agit de prélever lors d'une coelioscopie un ovaire ou des fragments de cortex ovarien. Des fragments de cortex, contenant des follicules primordiaux, sont découpés et congelés. La transplantation ultérieure pourra être hétéro- ou orthotopique. Le fragment reprend une activité après quelques mois, une ovulation peut ensuite être obtenue soit naturellement, soit après une stimulation hormonale. À l'heure actuelle, cinq naissances ont été rapportées dans le monde, suite à une auto-greffe orthotopique de fragment ovarien congelé puis décongelé [100–103]. On peut mentionner également deux autres naissances suite à une hétéro-greffe de cortex ovarien chez des jumelles monozygotes, l'une d'elles présentant une insuffisance ovarienne prématurée [104]. Il ne s'agit donc pas d'une technique de routine mais plusieurs équipes dans le monde travaillent à développer cette perspective. Par conséquent, pour les patientes jeunes, il est légitime de proposer une cryoconservation de fragments ovariens ; cela peut même être considéré comme une non-perte de chance pour les patientes très jeunes, tout en soulignant bien sûr que cette technique est prometteuse mais encore expé-

mentale. La question se pose toujours de la réintroduction de cellules malignes avec le greffon. Une étape ultérieure pourra être la culture in vitro de follicules primordiaux ; pour le moment, celle-ci n'a été réalisée que chez la souris [105].

Les nouveaux marqueurs d'altération de la fonction ovarienne

Avec le développement des techniques de préservation de la fertilité le besoin d'un diagnostic précoce et précis des altérations infracliniques de la fonction ovarienne s'est fait sentir, afin de poser les indications à bon escient. Actuellement, des indicateurs précis et peu invasifs de la réserve ovarienne ont été validés : le compte folliculaire antral à l'échographie et le dosage des taux sériques d'hormone anti-müllérienne (AMH).

Le compte folliculaire antral

En début de phase folliculaire, les follicules dotés d'un antrum mesurent 2 à 9 mm et sont aisément visibles par échographie vaginale [106,107]. Leur quantité semble être directement corrélée au nombre de follicules aptes à répondre à la FSH lors de la stimulation ovarienne et est inversement corrélée à l'âge de la femme [107,108]. De nos jours, le compte folliculaire antral échographique est ainsi considéré comme un des examens de référence pour évaluer le degré de vieillissement ovarien [109]. Il est utilisé en routine comme marqueur de la réserve ovarienne pour les traitements d'AMP.

L'hormone anti-müllérienne

Les premières démonstrations de l'intérêt clinique de l'AMH en tant que marqueur du statut folliculaire ovarien sont relativement récentes. La mesure précise des concentrations de cette hormone dans le sang périphérique n'a été possible qu'après la mise au point d'une technique de dosage Elisa ultrasensible [110], les taux d'AMH étant très faibles chez la femme adulte [111]. Ce dosage a permis la réalisation d'études cliniques évaluant la relation entre les concentrations sériques d'AMH et le fonctionnement ovarien. de Vet et al. [112] ont suivi, de manière longitudinale, une cohorte de 41 femmes normo-ovulantes pour étudier les variations des marqueurs hormonaux (AMH, FSH, estradiol et inhibine B) et échographiques, et leur association avec le vieillissement ovarien. Cette étude a montré une diminution significative des concentrations d'AMH entre les deux visites médicales effectuées à $2,6 \pm 1,8$ ans d'intervalle, contrastant avec la stabilité des autres marqueurs analysés. Dans le même temps, Seifer et al. et van Rooij et al. ont montré qu'il existe une corrélation entre les concentrations sanguines d'AMH et l'intensité de la réponse ovarienne à la stimulation [113,114]. De plus, le nombre de follicules sélectionnables est étroitement associé aux concentrations sanguines d'AMH [112], plus que de FSH, inhibine B ou estradiol [115].

D'un point de vue clinique, il existe au moins trois raisons pour considérer l'AMH comme un marqueur particulièrement pertinent. La première résulte du fait que cette hormone est produite par les follicules depuis le stade pri-

maire [116,117] jusqu'à une taille comprise entre 2 et 4 mm [118], soit un nombre de follicules plus important que ceux qui produisent de l'inhibine B. La deuxième raison repose sur des observations suggérant que cette molécule n'est pas régulée par FSH ; en effet, elle est sécrétée par les follicules au stade de croissance basale (< 2 mm), dont le développement est peu dépendant de la FSH [119,120]. Enfin, les concentrations d'AMH au troisième jour du cycle ne sont pas soumises aux variations intercycliques, ni intracycliques, observées avec l'estradiol, l'inhibine B et la FSH [121–123].

van Rooij et al. ont montré que, pour l'évaluation du statut folliculaire ovarien, la valeur prédictive des concentrations d'AMH est comparable à celle du compte folliculaire antral [114]. Cette équipe a également mis en évidence que l'AMH est un marqueur fiable de l'apparition des troubles du cycle menstruel pré-ménopausiques [124], et d'autres travaux récents ont retrouvé un lien entre l'AMH et l'âge de survenue de la ménopause [125,126]. Enfin, chez des femmes ayant reçu une chimiothérapie pendant l'enfance, l'AMH, en association avec la mesure du volume ovarien, présente une excellente sensibilité pour détecter l'altération du capital folliculaire ovarien [119].

Évaluation hormonale et/ou échographique des effets des chimiothérapies

Quelques études récentes se sont intéressées à l'évaluation hormonale et/ou échographique de la fonction ovarienne après chimiothérapie. Un premier travail a suivi la fonction ovarienne chez huit patientes traitées pour cancer du sein. Toutes les patientes ont recouvré des cycles, parmi elles, trois avaient des cycles irréguliers et les cinq autres présentaient un effondrement de l'inhibine B avec une élévation de la FSH, suggérant une altération de la réserve folliculaire [127]. Anderson et al. ont montré que les taux d'AMH après chimiothérapie chutent de façon plus constante et rapide que les taux d'estradiol ou de FSH, chez des patientes traitées pour cancer du sein [128]. Dans cette étude, portant sur 50 patientes non ménopausées, la toxicité gonadique des chimiothérapies est aggravée par l'ajout des taxanes aux sels de platine [27]. Les taux d'inhibine B et des FSH varient peu, ce qui indiquerait que la chimiothérapie affecte plus les follicules primordiaux et pré-antraux que les follicules cycliques. Ces résultats confirment que des dégâts ovariens liés aux chimiothérapies sont possibles même sans altération évidente des cycles menstruels et peuvent ainsi rester sous-diagnostiqués [129]. Le suivi de patientes traitées pour lymphome de Hodgkin pendant l'enfance a mis en évidence une bonne sensibilité de l'AMH pour détecter ces altérations, notamment en comparaison à la FSH ou l'inhibine B [130]. Pour d'autres auteurs, la combinaison entre le compte folliculaire antral et les dosages d'AMH donne la meilleure valeur prédictive de la réserve folliculaire, chez des patientes ayant reçu de la chimiothérapie pour cancer hématologique, avec une sensibilité de 83 % et une spécificité de 88 % [131]. De plus, les taux pré-thérapeutiques d'AMH semblent être prédictifs du risque d'aménorrhée post-chimiothérapie, cette occurrence étant significativement plus élevée chez les patientes dotées d'un taux d'AMH initial bas [132].

Perspectives

Dans l'avenir, l'étude de marqueurs de susceptibilité individuelle pourrait nous aider pour un conseil plus personnalisé pour chaque patiente. Il a ainsi été rapporté que les patientes présentant certains génotypes de l'enzyme cytochrome p450c seraient plus susceptibles de développer une insuffisance ovarienne précoce [133,134]. Les puces à ADN pourraient permettre de développer des profils de patientes plus ou moins à risque.

Conclusion

Des statistiques américaines récentes font état de 680 000 femmes atteintes de cancer en 2007. Vers l'année 2010, on estime qu'une personne sur 250 aura survécu à des cancers pédiatriques [135]. Globalement, 2 % de la population de moins de 40 ans va développer un cancer, dont la moitié nécessitera un traitement potentiellement stérilisant. Les progrès notables réalisés en termes de taux de guérison après chimiothérapie, notamment chez la femme en âge de procréer, renforcent la nécessité d'affiner les indications de préservation de la fertilité. Les marqueurs modernes de la réserve ovarienne, tels le compte folliculaire antral et l'AMH, s'infléchissent précocement, avant toute manifestation clinique. Leur utilisation permettra de mieux identifier à l'avenir les chimiothérapies causant une perte importante et irréversible de la fertilité ovarienne.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Brougham MF, Wallace WH. Subfertility in children and young people treated for solid and haematological malignancies. *Br J Haematol* 2005;131:143–55.
- [2] Oktay K, Sönmezer M. Chemotherapy and amenorrhea: risks and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:408–15.
- [3] This P. Breast cancer and fertility: critical review, considerations and perspectives. *Bull Cancer* 2008;95:17–25.
- [4] Brincker H, Rose C, Rank F, Mouridsen HT, Jakobsen A, Dombrowsky P, et al. Evidence of a castration-mediated effect of adjuvant cytotoxic chemotherapy in premenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:1771–8.
- [5] Ataya K, Moghissi K. Chemotherapy-induced premature ovarian failure: mechanisms and prevention. *Steroids* 1989;54:607–26.
- [6] Franke HR, Smit WM, Vermes I. Gonadal protection by a gonadotropin-releasing hormone agonist depot in young women with Hodgkin's disease undergoing chemotherapy. *Gynecol Endocrinol* 2005;20:274–8.
- [7] Partridge A, Gelber S, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Winer E. Age of menopause among women who remain premenopausal following treatment for early breast cancer: long-term results from International Breast Cancer Study Group Trials V and VI. *Eur J Cancer* 2007;43:1646–53.
- [8] Byrne J, Fears TR, Gail MH, et al. Early menopause in long term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:788–93.

- [9] Meior D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol* 2000;169:123–31.
- [10] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930–42.
- [11] Wenzel LB, Fairclough DL, Brady MJ, Cella D, Garrett KM, Kluhsman BC, et al. Age-related differences in the quality of life of breast carcinoma patients after treatment. *Cancer* 1999;86:1768–74.
- [12] Mancini J, Rey D, Préau M, Malavolti L, Moatti JP. Infertility induced by cancer treatment: inappropriate or no information provided to majority of French survivors of cancer. *Fertil Steril* 2008;90:1616–25.
- [13] Falcone T, Bedaiwy MA. Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:21–6.
- [14] Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964–1988 in Ontario Canada. *Am J Epidemiol* 1999;150:245–54.
- [15] Oktem O, Oktay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 2007;110:2222–9.
- [16] Oktem O, Oktay K. A novel ovarian xenografting model to characterize the impact of chemotherapy agents on human primordial follicle reserve. *Cancer Res* 2007;67:10159–62.
- [17] Whitehead E, Shalet SM, Jones PH, Beardwell CG, Deakin DP. Gonadal function after combination chemotherapy for Hodgkin's disease in childhood. *Arch Dis Child* 1982;57:287–91.
- [18] Whitehead E, Shalet SM, Blackledge G, Todd I, Crowther D, Beardwell CG. The effect of combination chemotherapy on ovarian function in women treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1983;52:988–93.
- [19] Wallace WH, Shalet SM, Crowne EC, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR, Price DA. Gonadal dysfunction due to cisplatin. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:409–13.
- [20] Wallace WH, Shalet SM, Lendon M, Morris-Jones PH. Male fertility in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Androl* 1991;14:312–9.
- [21] Byrne J. Infertility and premature menopause in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:24–8.
- [22] Meior D. Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radio-chemotherapy for hemato-oncological neoplasias and other cancers. *Leuk Lymphoma* 1999;33:65–76.
- [23] Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006;24:1045–51.
- [24] Larsen EC, Muller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5307–14.
- [25] Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM, Wesley MN, Young RC, DeVita VT. Long-term follow-up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med* 1981;71:552–6.
- [26] Wu X, Groves FD, McLaughlin CC, Jemal A, Martin J, Chen VW. Cancer incidence patterns among adolescents and young adults in the United States. *Cancer Causes Control* 2005;16:309–20.
- [27] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43–66.
- [28] Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control* 2002;9:466–72.
- [29] Bianco AR, Del Mastro L, Gallo C, Perrone F, Matano E, Pagliarulo C, et al. Prognostic role of amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with early breast cancer. *Br J Cancer* 1991;63:799–803.
- [30] Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5769–79.
- [31] Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist* 2006;11:422–34.
- [32] Reh A, Oktem O, Oktay K. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertil Steril* 2008;90:1635–9.
- [33] Lee S, Schover L, Partridge A, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;18:1–15.
- [34] Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet* 2003;361:2217–25.
- [35] Stehman FB, Rose PG, Greer BJ, Roy M, Plante M, Penalver M, et al. Innovations in the treatment of the uterine cervix. *Cancer* 2003;98:2052–63.
- [36] Martin XJ, Golfier F, Romestaing P, Raudrant D. First case of pregnancy after radical trachelectomy and pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 1999;74:286–7.
- [37] Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000;88:1877–82.
- [38] Roy M, Plante M. Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1491–6.
- [39] Haie-Meder C, Fervers B, Fondrinier E, Haugh M, Lhomme C, Guastalla JP. SOR guidelines for concomitant chemoradiotherapy for patients with uterine cervical cancers: evidence update bulletin 2004. *Ann Oncol* 2005;16:1100–8.
- [40] Peccatori F, Bonazzi C, Chiari S, Landoni F, Colombo N, Mangioni C. Surgical management of malignant ovarian germ-cell tumors: 10 years' experience of 129 patients. *Obstet Gynecol* 1995;86:367–72.
- [41] Gershenson DM. Menstrual and reproductive function after treatment with combination chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988;6:270–5.
- [42] Kanazawa K, Suzuki T, Sakumoto K. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: reproductive performance after persistent remission. *Am J Clin Oncol* 2000;23:244–8.
- [43] Gaffan J, Holden L, Newlands ES, Short D, Fuller S, Begent RH, et al. Infertility rates following POMB/ACE chemotherapy for male and female germ cell tumours – a retrospective long-term follow-up study. *Br J Cancer* 2003;89:1849–54.
- [44] Tangir J, Zelterman D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003;101:251–7.
- [45] Zanetta G, Bonazzi C, Cantù M, Binidagger S, Locatelli A, Bratina G, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001;19:1015–20.
- [46] Duska LR, Chang YC, Flynn CE, Chen AH, Goodman A, Fuller AF, et al. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. *Cancer* 1999;85:2623–9.
- [47] Morice P, Camatte S, El Hassan J, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* 2001;75:92–6.
- [48] Camatte S, Morice P, Pautier P, Atallah D, Duvillard P, Castaigne D. Fertility results after conservative treatment of

- advanced stage serous borderline tumour of the ovary. *BJOG* 2002;109:376–80.
- [49] Farthing A. Conserving fertility in the management of gynaecological cancers. *BJOG* 2006;113:129–34.
- [50] Borgfeldt C, Iosif C, Måsbäck A. Fertility-sparing surgery and outcome in fertile women with ovarian borderline tumors and epithelial invasive ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134:110–4.
- [51] Kesic V. Fertility after the treatment of gynecologic tumors. *Recent Results Cancer Res* 2008;178:79–95.
- [52] Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87:1–7.
- [53] Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querleu D, Blanchot J, et al. GCCLCC and SFOG. Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des chirurgiens de centre de lutte contre le cancer) and SFOG (Société française d'oncologie gynécologique). *Hum Reprod* 2005;20:1379–85.
- [54] Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol* 2008;110:345–53.
- [55] Dann EJ, Epelbaum R, Avivi I, Ben Shahar M, Haim N, Rowe JM, et al. Fertility and ovarian function are preserved in women treated with an intensified regimen of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (Mega-CHOP) for non-Hodgkin lymphoma. *Hum Reprod* 2005;20:2247–9.
- [56] Grigg A. The impact of conventional and high-dose therapy for lymphoma on fertility. *Clin Lymphoma* 2004;5:84–8.
- [57] Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7555–64.
- [58] Brusamolino E, Lunghi F, Orlandi E, Astori C, Passamonti F, Baraté C, et al. Treatment of early-stage Hodgkin's disease with four cycles of ABVD followed by adjuvant radiotherapy: analysis of efficacy and long-term toxicity. *Haematologica* 2000;85:1032–9.
- [59] Brusamolino E, Baio A, Orlandi E, Arcaini L, Passamonti F, Griva V, et al. Long-term events in adult patients with clinical stage IA-IIA non-bulky Hodgkin's lymphoma treated with four cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and adjuvant radiotherapy: a single-institution 15-year follow-up. *Clin Cancer Res* 2006;12:6487–93.
- [60] Horning SJ, Hoppe RT, Kaplan HS, Rosenberg SA. Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1981;304:1377–82.
- [61] Clark ST, Radford JA, Crowther D, Swindell R, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for Hodgkin's disease: a comparative study of MVPP and a seven-drug hybrid regimen. *J Clin Oncol* 1995;13:134–9.
- [62] Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bougneres PF. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:989–94.
- [63] Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Espérou H, Michon J, Brauner R. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:287–90.
- [64] Apperley JF, Reddy N. Mechanism and management of treatment-related gonadal failure in recipients of high dose chemoradiotherapy. *Blood Rev* 1995;9:93–116.
- [65] Rahhal SN, Eugster EA. Unexpected recovery of ovarian function many years after bone marrow transplantation. *J Pediatr* 2008;152:289–90.
- [66] Chatterjee R, Mills W, Katz M, McGarrigle HH, Goldstone AH. Prospective study of pituitary-gonadal function to evaluate short-term effects of ablative chemotherapy or total body irradiation with autologous or allogenic marrow transplantation in post-menarcheal female patients. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:511–7.
- [67] Winkler K, Beron G, Delling G, Heise U, Kabisch H, Purfürst C, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 1988;6:329–37.
- [68] Hosalkar HS, Henderson KM, Weiss A, Donthineni R, Lackman RD. Chemotherapy for bone sarcoma does not affect fertility rates or childbirth. *Clin Orthop Relat Res* 2004;428:256–60.
- [69] Greenberg DB, Goorin A, Gebhardt MC, Gupta L, Stier N, Harmon D, et al. Quality of life in osteosarcoma survivors. *Oncology* 1994;8:19–25.
- [70] Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Ruggieri P, Picci P, Longhi A, et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the istituto ortopedico rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: an updated report. *J Clin Oncol* 2000;18:4016–27.
- [71] Blay JY. Targeted therapies of cancer: not lost in translation. *Bull Cancer* 2006;93:799–804.
- [72] Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29–36.
- [73] Nurmio M, Kallio J, Toppari J, Jahnukainen K. Adult reproductive functions after early postnatal inhibition by imatinib of the two receptor tyrosine kinases, c-kit and PDGFR, in the rat testis. *Reprod Toxicol* 2008;25:442–6.
- [74] Gosden RG, Wade JC, Fraser HM, Sandow J, Faddy MJ. Impact of congenital or experimental hypogonadotrophism on the radiation sensitivity of the mouse ovary. *Hum Reprod* 1997;12:2483–8.
- [75] Himelstein-Braw R, Peters H, Faber M. Morphological study of the ovaries of leukaemic children. *Br J Cancer* 1978;38:82–7.
- [76] Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003;18:117–21.
- [77] Socié G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, et al. Late effects working party of the European study group for blood and marrow transplantation. Non malignant late effects after allogenic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101:3373–85.
- [78] Lushbaugh CC, Casarett GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer* 1976;37:1111–25.
- [79] Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:738–44.
- [80] Maltaris T, Koelbl H, Seufert R, Kiesewetter F, Beckmann MW, Mueller A, et al. Gonadal damage and options for fertility preservation in female and male cancer survivors. *Asian J Androl* 2006;8:515–33.
- [81] Arnon J, Meirou D, Lewis-Roness H, Ornoy A. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. *Hum Reprod Update* 2001;7:394–403.
- [82] Cowles RA, Gewanter RM, Kandel JJ. Ovarian repositioning in pediatric cancer patients: flexible techniques accommodate pelvic radiation fields. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:339–41.
- [83] Terenziani M, Piva L, Meazza C, Gandola L, Cefalo G, Merola M. Oophorectomy: a relevant role in preservation of ova-

- rian function after pelvic irradiation. *Fertil Steril* 2009;91:935.
- [84] Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I, Epelbaum R, Rowe JM. Fertility after treatment for Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13:138–47.
- [85] Pereyra Pacheco B, Méndez Ribas JM, Milone G, Fernández I, Kvicala R, Mila T, et al. Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 2001;81:391–7.
- [86] Recchia F, Saggio G, Amiconi G, Di Blasio A, Cesta A, Candeloro G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer* 2006;106:514–23.
- [87] Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2008;89:166–73.
- [88] Oktay K, Sönmezer M, Oktem O, Fox K, Emons G, Bang H. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *Oncologist* 2007;12:1055–66.
- [89] Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe 2004 results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008;23:756–71.
- [90] Basille C, Fay S, Hesters L, Frydman N, Frydman R. In vitro fertilization (IVF): why doing it in unstimulated cycles? *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:877–80.
- [91] Castelo-Branco A, Frydman N, Kadoch J, Le Du A, Fernandez H, Fanchin R, et al. The role of the semi natural cycle as option of treatment of patients with a poor prognosis for successful in vitro fertilization. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;33:518–24.
- [92] Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veek L, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod* 2003;18:90–5.
- [93] Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3885–90.
- [94] Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1986;1:884–6.
- [95] Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006;86:70–80.
- [96] Kuleshova LL, Lopata A. Vitrification can be more favorable than slow cooling. *Fertil Steril* 2002;78:449–54.
- [97] Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, Ferraretti A, Trounson A. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report. *Hum Reprod* 1999;14:3077–9.
- [98] Kuwayama M, Vatja G. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online* 2005;11:300–8.
- [99] Antinori M. Cryop vitrification of human oocytes results in high survival rate and healthy deliveries. *Reprod Biomed Online* 2007;14:73–9.
- [100] Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:1405–10.
- [101] Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005;353:318–21.
- [102] Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist* 2007;12:1437–42.
- [103] Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, et al. Two successful pregnancies following auto-transplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008;23:2266–72.
- [104] Silber SJ, DeRosa M, Pineda J, Lenahan K, Grenia D, Gorman K, et al. A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation. *Hum Reprod* 2008;23:1531–7.
- [105] O'Brien MJ, Pendola JK, Eppig JJ. A revised protocol for in vitro development of mouse oocytes from primordial follicles dramatically improves their developmental competence. *Biol Reprod* 2003;68:1682–6.
- [106] Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17:121–55.
- [107] Reuss ML, Kline J, Santos R, Levin B, Timor-Tritsch I. Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:624–7.
- [108] Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998;69:505–10.
- [109] Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002;77:328–36.
- [110] Long WQ, Ranchin V, Pautier P, Belville C, Denizot P, Cailla H, et al. Detection of minimal levels of serum anti-mullerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:540–4.
- [111] Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, et al. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:571–6.
- [112] de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Anti-mullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77:357–62.
- [113] Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002;77:468–71.
- [114] van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, et al. Serum anti-mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002;17:3065–71.
- [115] Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003;18:323–7.
- [116] Münsterberg A, Lovell-Badge R. Expression of the mouse anti-mullerian hormone gene suggests a role in both male and female sexual differentiation. *Development* 1991;113:613–24.
- [117] Taketo T, Saeed J, Manganaro T, Takahashi M, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance production associated with loss of oocytes and testicular differentiation in the transplanted mouse XX gonadal primordium. *Biol Reprod* 1993;49:13–23.
- [118] Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004;10:77–83.
- [119] Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-mullerian

- hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod* 2003;18:2368–74.
- [120] Wachs DS, Coffler MS, Malcom PJ, Chang RJ. Serum anti-mullerian hormone concentrations are not altered by acute administration of follicle stimulating hormone in polycystic ovary syndrome and normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1871–4.
- [121] Fanchin R, Taieb J, Mendez Lozano H, Ducot D, Frydman B, Bouyer RJ. High reproducibility of serum anti-mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod* 2005;20:923–7.
- [122] Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4057–63.
- [123] La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006;21:3103–7.
- [124] van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ, Looman CW, Scheffer GJ, de Jong FH, et al. Anti-mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004;11:601–6.
- [125] van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen AP, de Jong FH, Peeters PH, van der Schouw YT, et al. Relationship of serum anti-mullerian hormone concentration to age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2129–34.
- [126] Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, et al. Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3478–83.
- [127] Schmidt KL, Andersen CY, Loft A, Byskov AG, Ernst E, Andersen AN. Follow-up of ovarian function post-chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation. *Hum Reprod* 2005;20:3539–46.
- [128] Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod* 2006;21:2583–92.
- [129] Oktay K, Oktem O, Reh A, Vahdat L. Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4044–6.
- [130] van Beek RD, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Hakvoort-Cammel FG, et al. Anti-mullerian hormone is a sensitive serum marker for gonadal function in women treated for Hodgkin's lymphoma during childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3869–74.
- [131] Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, Loredana G, Cristina L, Vincenzo L. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). *Hematology* 2007;12:141–7.
- [132] Lie Fong S, Lugtenburg PJ, Schipper I, Themmen AP, de Jong FH, Sonneveld P, et al. Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies. *Hum Reprod* 2008;23:674–8.
- [133] Singh G, Saxena N, Aggarwal A, Misra R. Cytochrome P450 polymorphism as a predictor of ovarian toxicity to pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2007;34:731–3.
- [134] Takada K, Arefayene M, Desta Z, Yarboro CH, Boumpas DT, Balow JE, et al. Cytochrome P450 pharmacogenetics as a predictor of toxicity and clinical response to pulse cyclophosphamide in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2202–10.
- [135] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan. *Int J Cancer* 2001 2000;94:153–6.