Impact de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne dans le cancer du sein – Oncofertilité

Anne-Sophie HAMY-PETIT

25 mai 2023

Introduction

- Breast cancer in young women
  - < 45 years old: n= 6000 ;
  - < 50 y. o : 10 000 / year (Inca 2012)
  - Increase cure rate = > long term side effects
  - Chemo-induced amenorrhea ++ / Infertility
  - Widespread use of preservation fertility procedures since teh early 2010’s

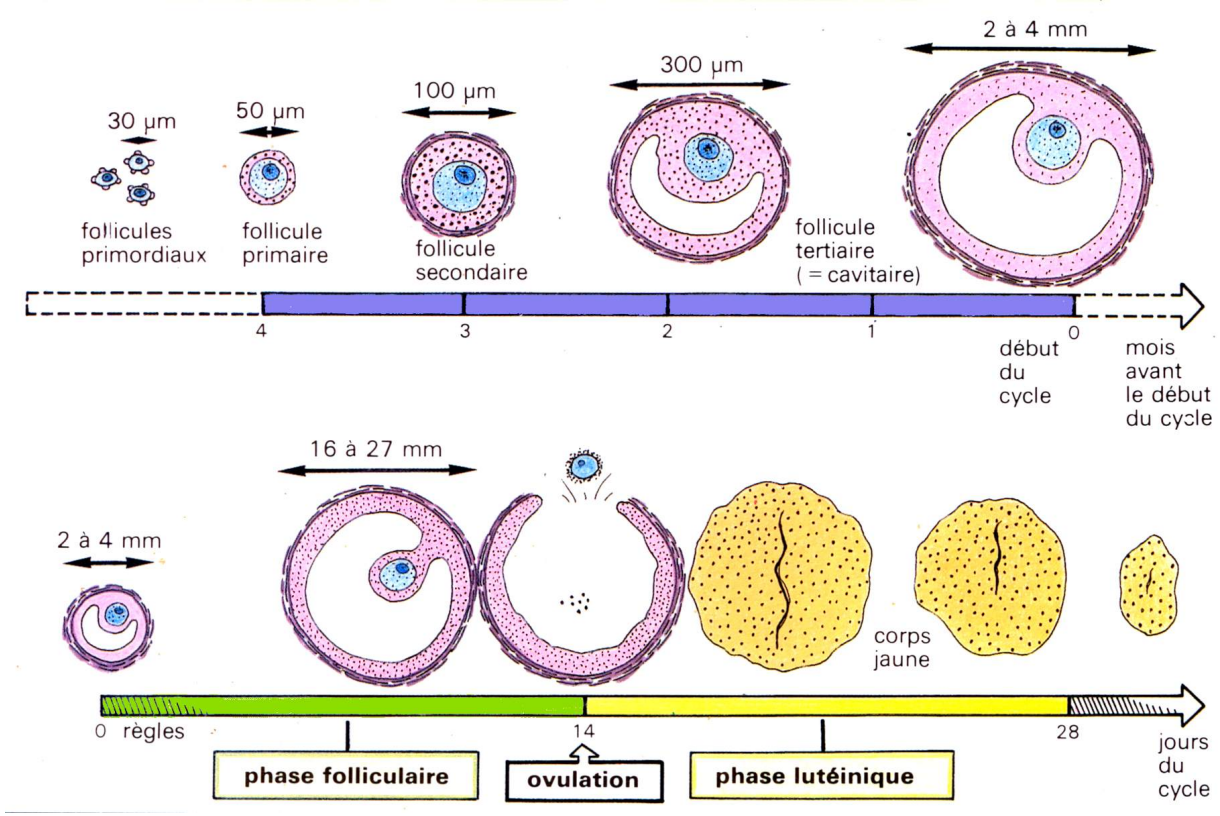
1

Sait on **quantifier** la **toxicité ovarienne** liée à la chimiothérapie?

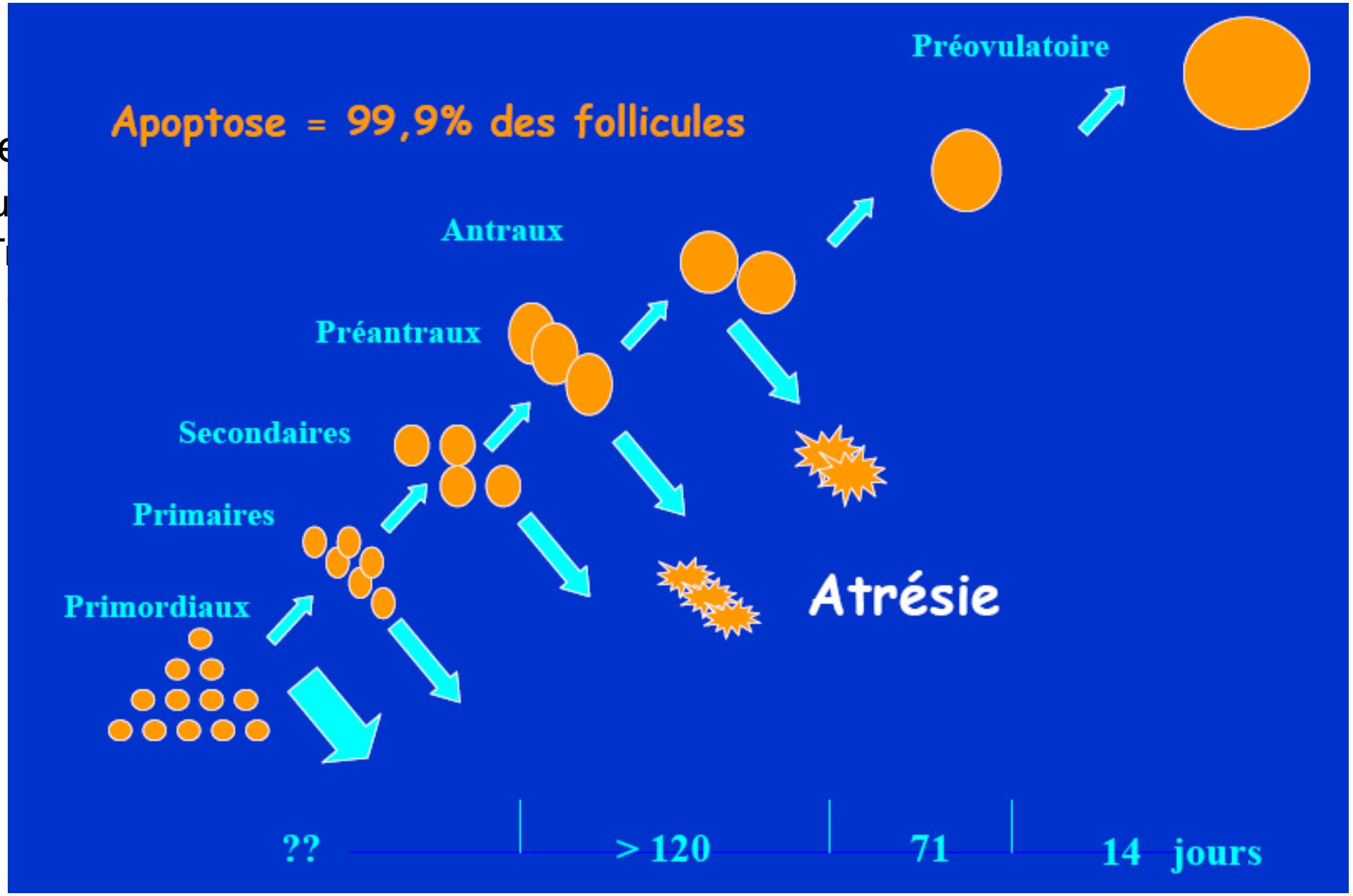
Folliculogénèse

- Durée : 180 jours
- du follicule primordial au follicule pré ovulatoire

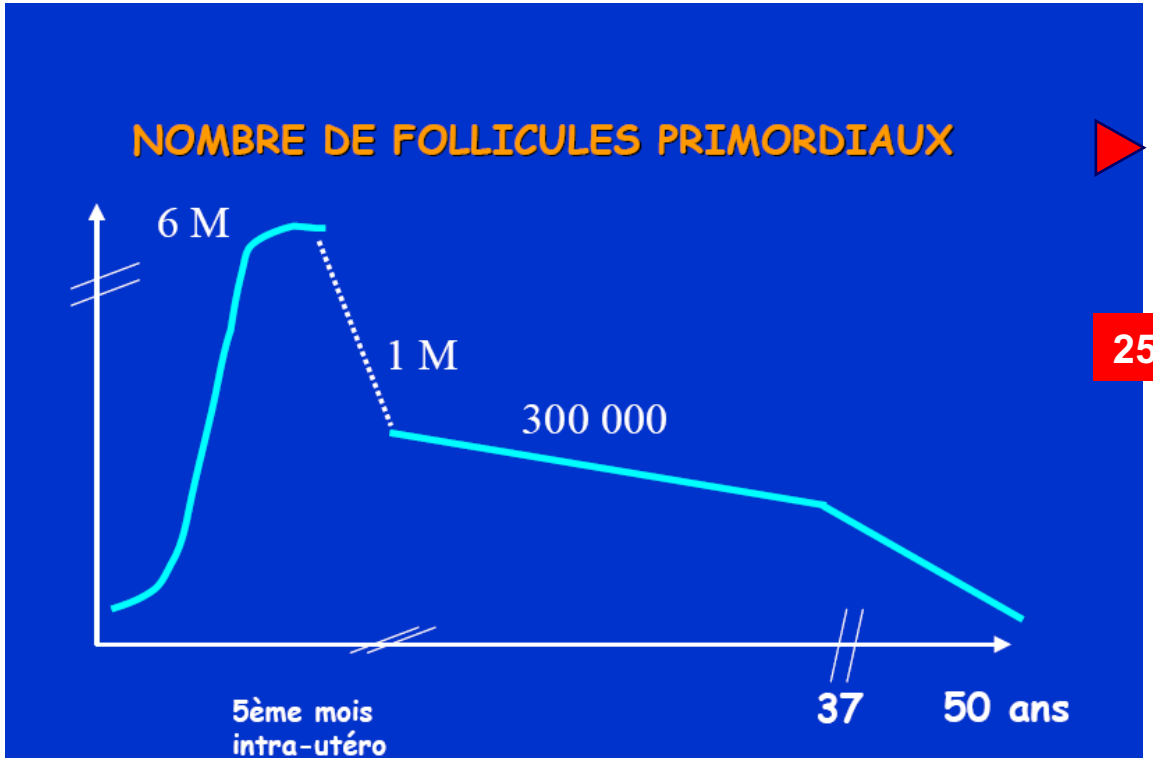
- 28 derniers jours= cycle menstruel
  - Ovulation (14ème jour)
- Follicule secondaire
  - Préantral
  - Antral
- Follicule tertiaire
  - =préovulatoire
  - =de de Graaf
  - =cavitaire



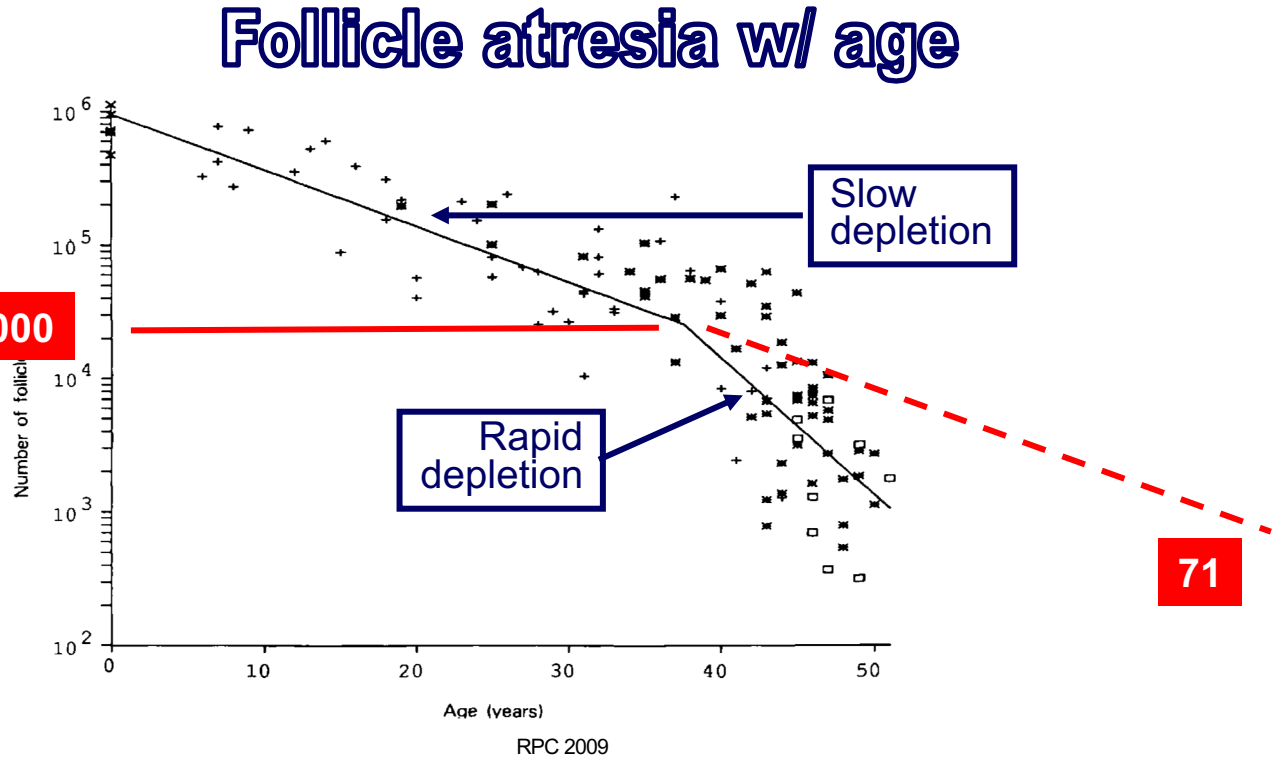
- Clique
  - Deu
    - T


Apoptose = 99,9% des follicules
Préovulatoire
Antraux
Préantraux
Secondaires
Primaires
Primordiaux
Atrésie
??
> 120
71
14 jours

Le déclin de la fertilité féminine s'accélère vers 37 ans



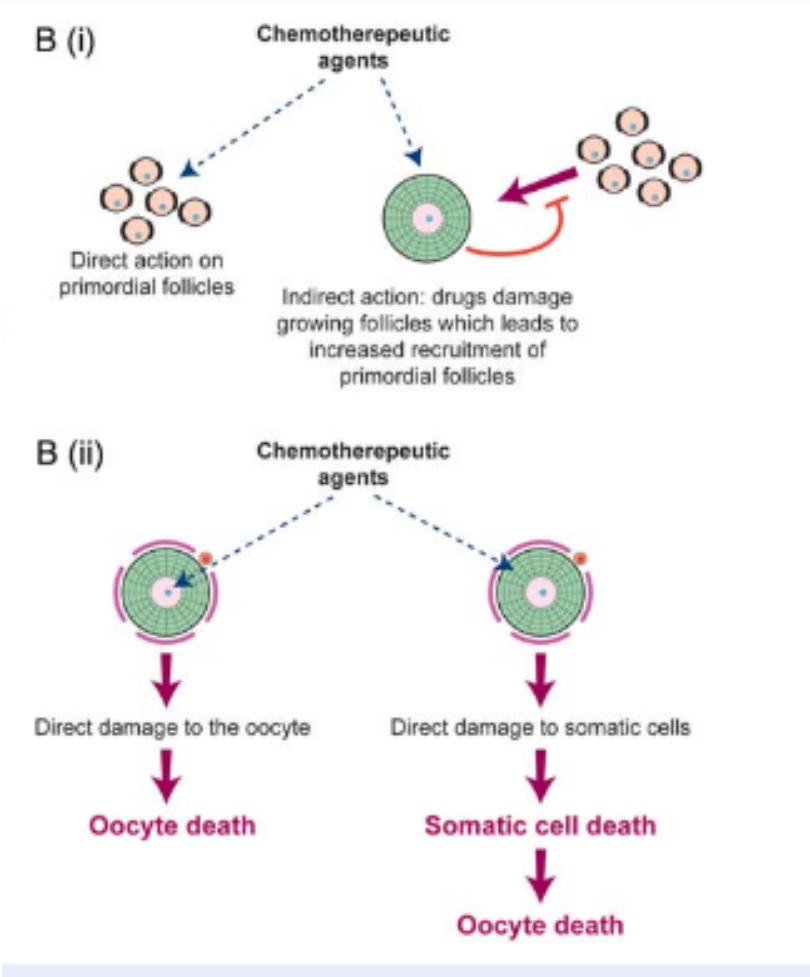
25,000



Faddy et al. *Human Reprod1992;7:1342-6.*

Physiopathologie de la toxicité ovarienne chimio induite

- Action
  - Directe sur les follicules primordiaux
  - Indirecte:
    - La destruction du pool de follicules en croissance
    - => entraînerait une augmentation du recrutement du nombre de follicules primordiaux
    - =>déplétion accélérée du pool restant.
  - Action au niveau des cellules somatiques
    - index de prolifération élevé
    - cible privilégiée des agents cytotoxiques



Morgan S, *Hum Reprod Update 2012* ; 18 : 525-35.

Notions à ne pas confondre

- **Aménorrhée chimio induite** : insuffisance ovarienne aiguë, et fait référence à une perte de la fonction ovarienne survenant pendant ou peu après la chimiothérapie.

- **Ménopause prématurée** : perte de fonction ovarienne survenant des années après le traitement, et suivant un intervalle de fonctionnement normal.

Physiologie ovarienne et toxicité de la chimiothérapie

Fonction endocrine

–Sécrétion estrogènes, progestérone, androgènes

–De la puberté à la ménopause

Toxicité aiguë

- Aménorrhée pendant la chimiothérapie
- Fréquente

Réversibilité ?

- OUI
- Mais inconstante ….

Toxicité à long terme

- Ménopause prématurée pour certaines

Fonction reproductive

–But : production ovocytes matures aptes à la fécondation, implantion, développement

– de la puberté à …. 40-45 ans

Toxicité aiguë

Survenue d'une grossesse rare mais possible pendant la chimiothérapie

Baisse de l'AMH pendant chimiothérapie

Réversibilité ?

?

Toxicité à long terme

- Altération de la fertilité?
- Diminution de la réserve ovarienne probable?

Evaluation de la toxicité ovarienne

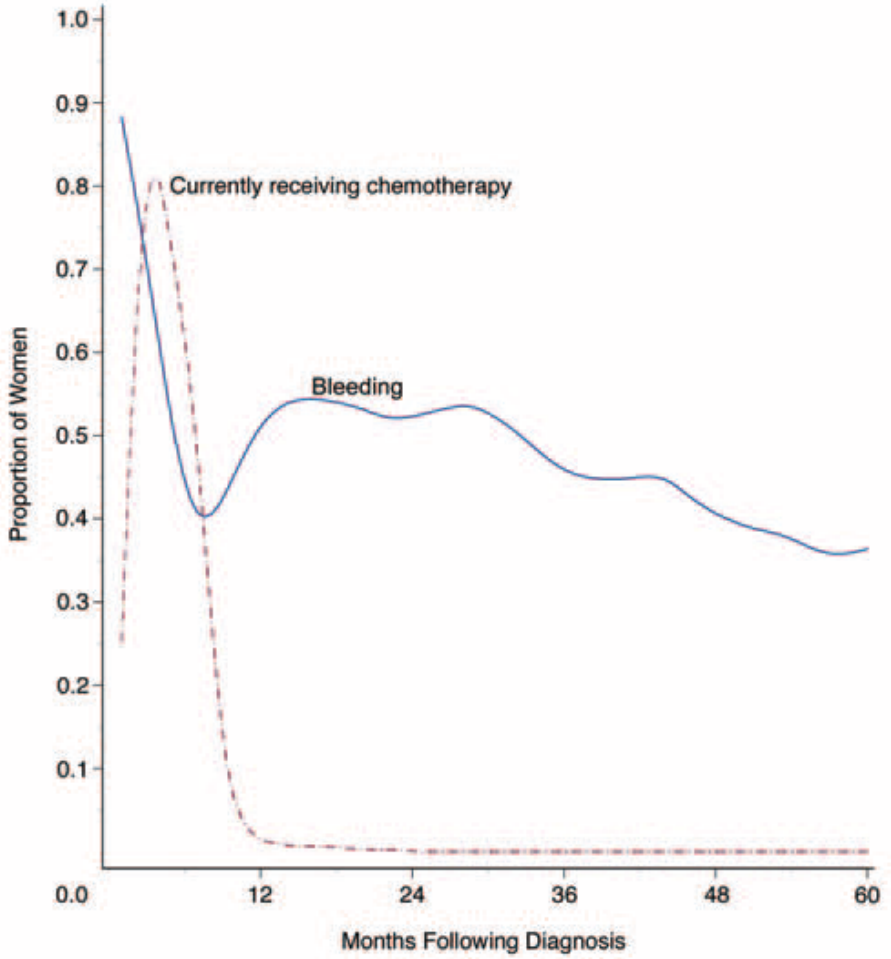
- Paramètres cliniques
  - Règles, longueur cycles ☹

  #Mauvais reflet de la fonction ovarienne
    - *Réserve ovarienne diminuée malgré cycles normaux…*
    - *Femmes non ménopausées malgré aménorrhées prolongées….*
  - Survenue d'une grossesse ☺☺
- Paramètres hormonaux
  - FSH,E2 ☹
    - Variabilité +++
  - AMH, inhibine B ☺
- Paramètres échographiques
  - Comptes follicules antraux J3

Aménorrhée chimio induite

- =CRA ou CIA (Chemotherapy related / induced amenorrhea)
  - Difficulté à comparer les études : hétérogénéité des définitions

- **Comment** l'évaluer? Quelle définition?
  - Période continue de 6 mois sans règles?
  - 1an?
- **Quand** l'évaluer ?
  - Variations +++ en fonction des études
  - 3 mois, 6 mois, 1 an, 2 ans?
- **Que** veut on évaluer ?
  - Aménorrhée chimio induite
    - Au minimum 6 à 12 mois après fin de la chimio
  - Ménopause précoce
    - Plusieurs années après
- **REVERSIBILITE +++**
  - Retour à des cycles réguliers?
  - Menstruation irrégulière: signification?



Impact de l’âge sur le délai de l’aménorrhée

- **Délai** d’installation de l’aménorrhée
  - < 40 ans : de 6 à 16 mois
  - >40 ans : de 2 à 4 mois

- **L’aménorrhée s’installe d’autant plus vite que la femme est âgée**

Impact de l'âge sur **le risque** d'aménorrhée

- Etude sur 466 patientes, de 18 à 45 ans, après chimiothérapie
  Sukumvanich P, Cancer. 2010 Jul, 1;116(13):3102-11.
- Risque d'aménorrhée de 6 mois
  - Avant 35 ans : 11%
  - RR=25 après 40 ans par rapport à <35 ans

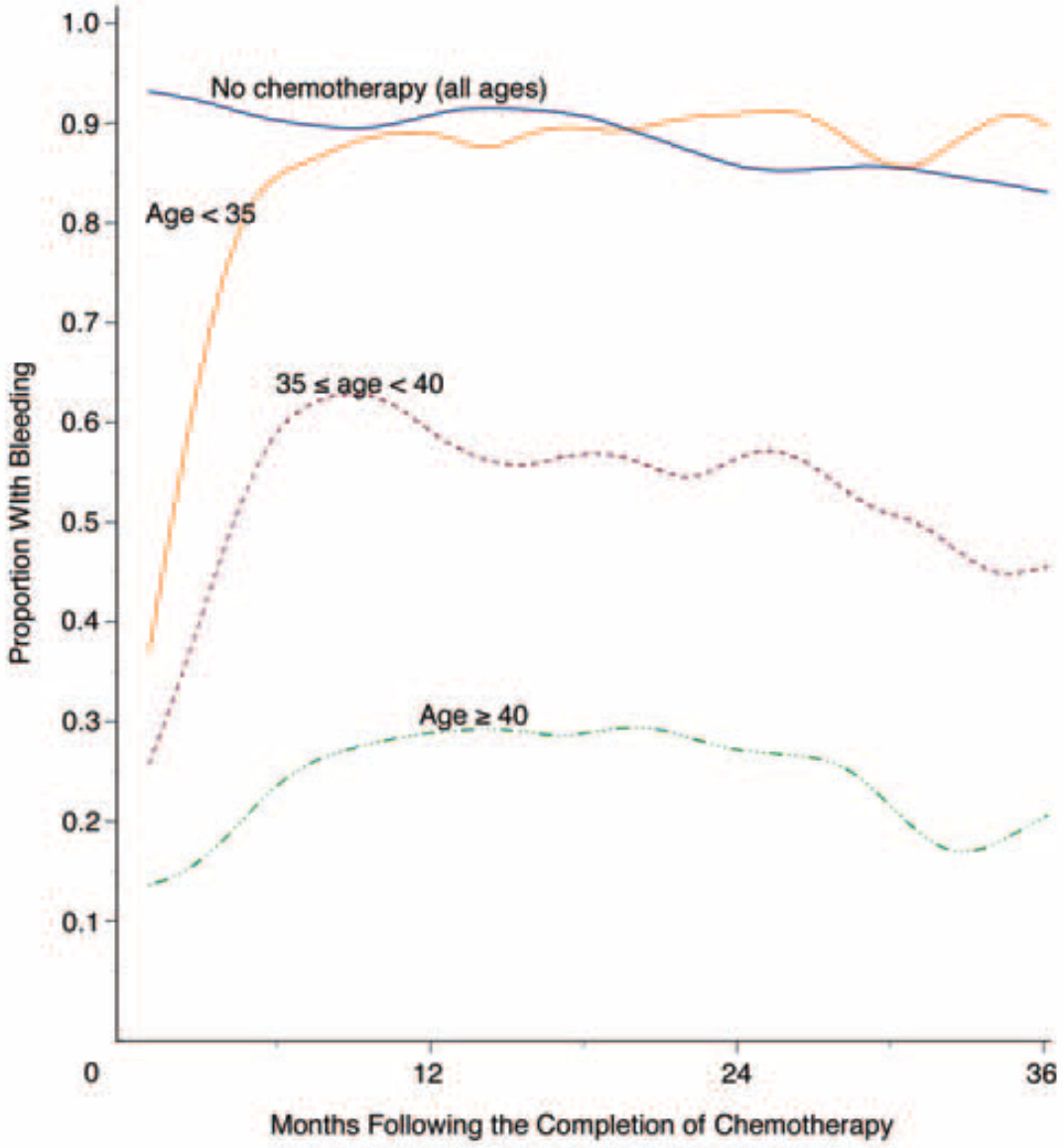
- Plus d'aménorrhées à 6 mois, 12 mois et 24 mois chez les femmes plus âgées

=> Plus on est âgée, plus le risque d'aménorrhée est fort

Impact de l’âge sur la réversibilité

- Etude JCO, Petrek, 2006 24(7):1045-51
  - n=627
  - 20-45 ans, cancer du sein
  - Calendrier menstruel mensuel
    - Questionnaires 6, 12 et 24 mois après chimiothérapie

=> Plus on est jeune, plus l’aménorrhée est réversible



Impact de la durée de l'aménorrhée sur la réversibilité

Délai après la fin de la chimiothérapie	Aménorrhée (%)	Réversibilité 3 ans après l' évaluation
6 mois	41%	48%
1 an	29%	29%
2 ans	23%	10%

- **=>Plus l'aménorrhée est longue, moins elle est réversible**

Chimiothérapies à base d'alkylants

- Cyclophosphamide=drogue la mieux étudiée

- Toxicité augmente avec la dose
  - de 10 à 33% d'aménorrhée pour 8400 mg/m²
  - 61 à 95% pour 16 800 mg/m²

- Et l'âge : Induction d'une aménorrhée
  - à 40 ans avec 5200 mg de cyclophosphamide,
  - à 30 ans 9300 mg
  - à 20 ans 20400 mg

Anthracyclines

- **L'âge** de la patiente est le facteur déterminant
- Chimiothérapie par anthracyclines
  - Avant 30 ans : pas d'aménorrhée
  - 30-39 ans : 33%
  - 40-49 ans : 96%
  - 50 ans : 100%
    - ✓ Hortobagyi, 1986 , NCI monographs 105-109

Taxanes

- Taxanes souvent données de manière séquentielle après anthracyclines
  - Toxicité propre est difficile à évaluer

- Etudes contradictoires concernant l'aménorrhée
  - Davantage d'aménorrhée pour certains
  - Pas pour d'autres…

- Baisse plus marquée de l'AMH

Lambertini et al, Front oncology 2019

- Moins de chances de grossesses

Hamy et al, RBMO 2016

Table 4 Most important studies exploring incidence of CIA in taxane-based chemotherapy regimens

Study	*N*	Type of study	Age	Risk factors for CIA	Incidence of CIA in taxanes arm	Incidence of CIA in anthracyclines arm	Differences with control arm with anthracyclines
Martin et al. [23]	823	Prospective	All ages		61.7% TAC	52.4% FAC	$p = 0.007$
Fournier et al. [22]	166	Retrospective	<40 years		17% AC->taxane	No control arm	No control arm
Tham et al. [27]	191	Retrospective	All ages	Age, taxanes	64% AC->taxane	55% AC	$p = 0.005$
Berliere et al. [14]	154	Prospective (PACS01trial)	All ages	Age	93% 3FEC/3D	92.8% 6FEC	Not significant
Han et al. [25]	122	Prospective (Trial of preoperative chemotherapy)	All ages	Age, tamoxifen, taxanes	90.2% D/AC 73.5% AC->P	72.1% AC	$p = 0.002$
Swain et al. [26]	708	Prospective (NSABP B-30 trial)	All ages	Age, tamoxifen	83% AC->D	No control arm	No control arm

AC adriamycin and cyclophosphamide, *P* paclitaxel, *D* docetaxel, *FEC* 5FU, epirubicin and cyclophosphamide, *TAC* docetaxel, adriamycin and cyclophosphamide, *FAC* 5-fluouracil, adriamycin and cyclophosphamide

Table 2 Risk of treatment-related infertility with the main anticancer therapies (modified from the original [9])

Degree of risk	Type of anticancer treatment	
	Women	Men
High risk (>80 % risk of permanent amenorrhea in women; prolonged azoospermia in men)	-HSC transplantation with cyclophosphamide/TBI or cyclophosphamide/busulfan -External beam radiation to a field that includes the ovaries -CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles in women ≥ 40 years	-Radiation > 2.5 Gy to testis -Chlorambucil (1.4 g/m2) -Cyclophosphamide (19 g/m2) -Procarbazine (4 g/m2) -Melphalan (140 mg/m2) -Cisplatin (500 mg/m2) -BCNU (1 g/m2) and CCNU (500 mg/m2)
Intermediate risk (40 % - 60 % risk of permanent amenorrhea in women; likelihood of azoospermia in men especially when given with other sterilizing agents)	-BEACOPP -CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles in women age 30–39 -AC x 4 cycles in women ≥ 40 years -AC or EC x 4 → Taxanes	-Busulfan (600 mg/kg) -Ifosfamide (42 g/m2) -BCNU (300 mg/m2) -Nitrogen mustard -Actinomycin D
Low risk (<20 % risk of permanent amenorrhea in women; only temporary reductions in sperm counts in men especially when not given with other sterilizing agents)	-ABVD in women ≥ 32 years -CHOP x 4–6 cycles -CVP -AML therapy (anthracycline/cytarabine) -ALL therapy (multi-agent) -CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles in women ≤ 30 years -AC x 4 cycles in women ≤ 40 years	-Carboplatin (2 g/m2) -Doxorubicin (770 mg/m2) -Thiotepa (400 mg/m2) -Cytosine arabinoside (1 g/m2) -Vinblastine (50 g/m2) -Vincristine (8 g/m2)
Very low or no risk (risk of permanent amenorrhea in women; temporary reductions in sperm count in men but additive effects are possible)	-ABVD in women < 32 years -Methotrexate -Fluorouracil -Vincristine -Tamoxifen	-Amsacrine -Bleomycin -Dacarbazine -Daunorubicin -Epirubicin -Etoposide -Fludarabine -Fluorouracil –6-mercaptopurine -Methotrexate -Mitoxantrone, -Thioguanine -Prednisone -Interferon-α
Unknown risk (risk of permanent amenorrhea in women; effect on sperm production in men)	-Monoclonal antibodies (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) -Tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, imatinib)	-Oxaliplatin -Irinotecan -Monoclonal antibodies (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) -Tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, imatinib) -Taxanes

Lambertini et al.,
BMC Medecine 2016

Aménorrhée et chimiothérapie : messages à retenir

- Plus on est âgée, plus le risque d'aménorrhée est élevé
- Plus on est âgée, plus l'aménorrhée s'installe vite
- Plus on est âgée, plus l'aménorrhée est définitive
- Plus l'aménorrhée est longue, moins elle est réversible
- Les agents alkylants sont les mieux étudiés – toxicité également anthracyclines et taxanes.

- … Mais : très **difficile à prédire** à l'échelon individuel +++

L'AMH diminue après la chimiothérapie

- Etude allemande, n=170, suivi pendant chimio et à distance (2 ans)
- 73.3% AMH indétectable à 2 ans
- Pas d'info sur grossesse

E.K. Trapp et al. / The Breast 35 (2017) 130–135

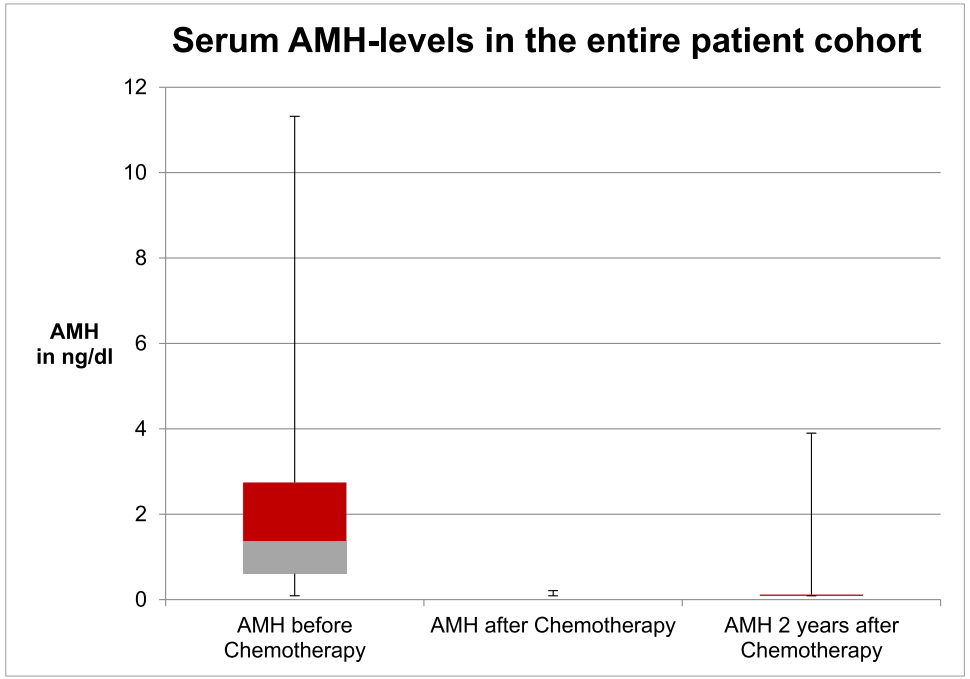


Fig. 1. Serum AMH-levels before chemotherapy and after two years in the entire patient cohort.

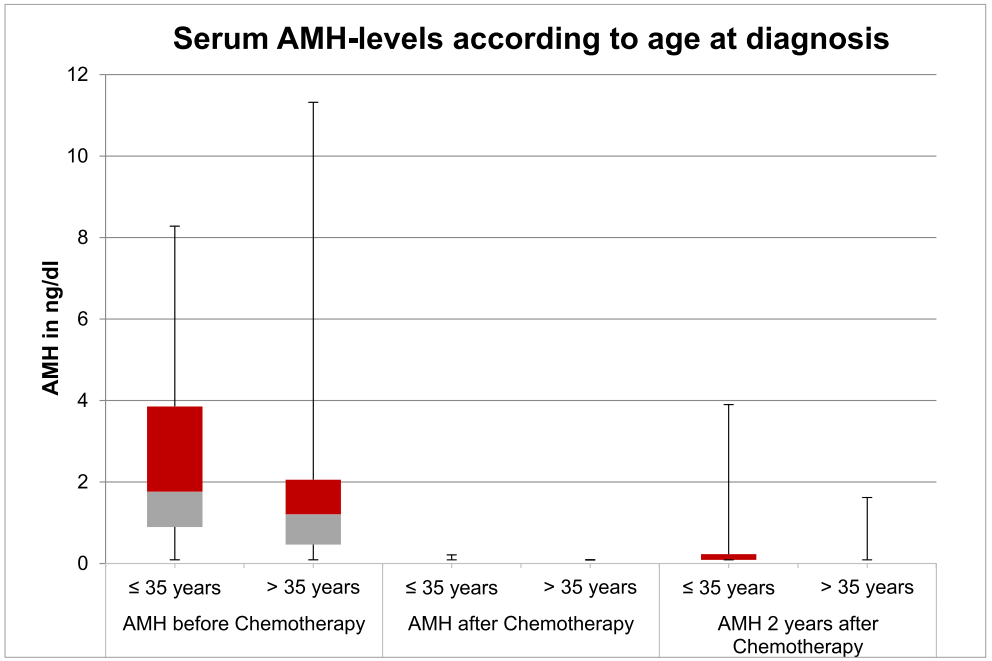
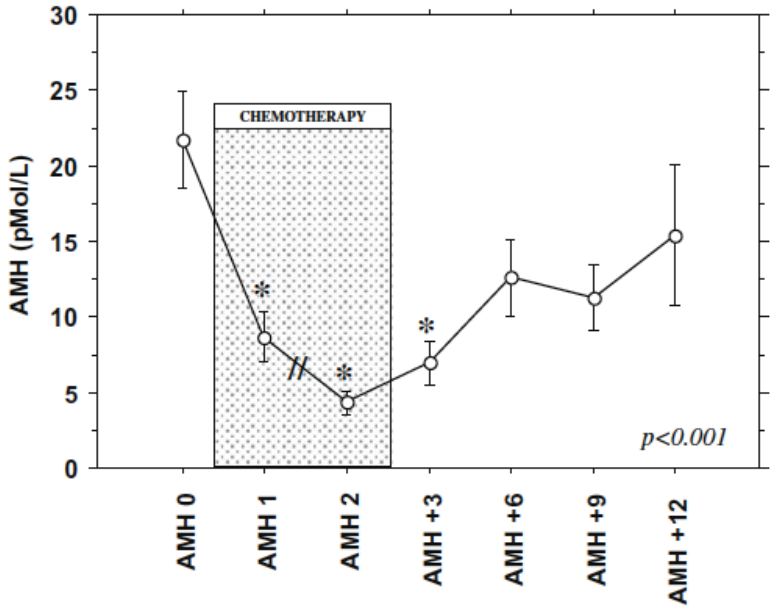


Fig. 2. Serum AMH-levels at three time points according to age at diagnosis.

Trapp, *The Breast 2017*

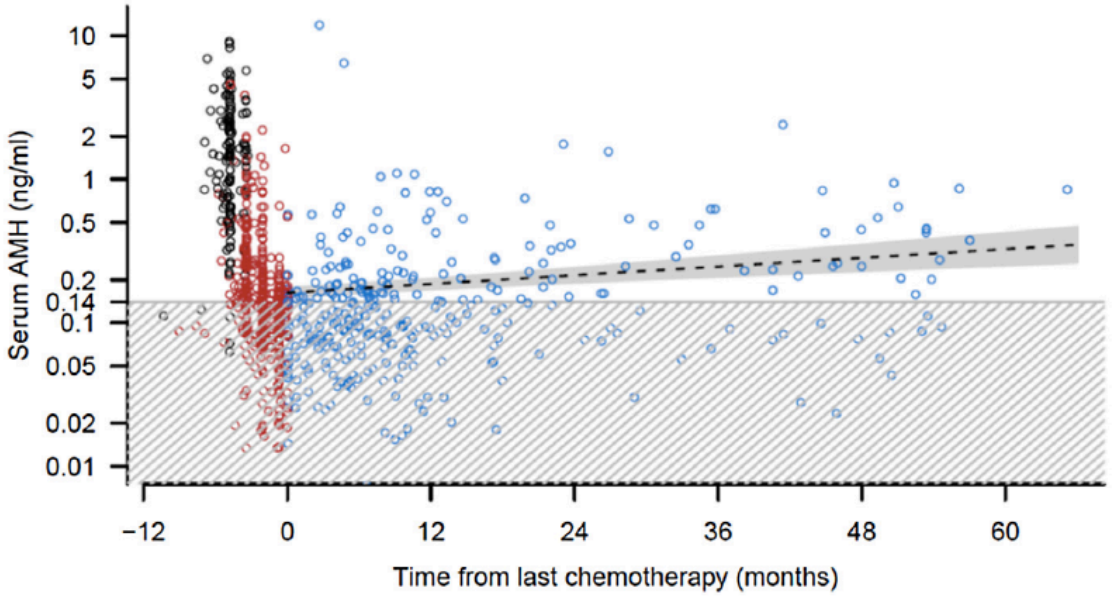
La baisse d'AMH est **réversible** après chimiothérapie

Lymphomes, n=30



Decanter et al, *RBMO, 2009*

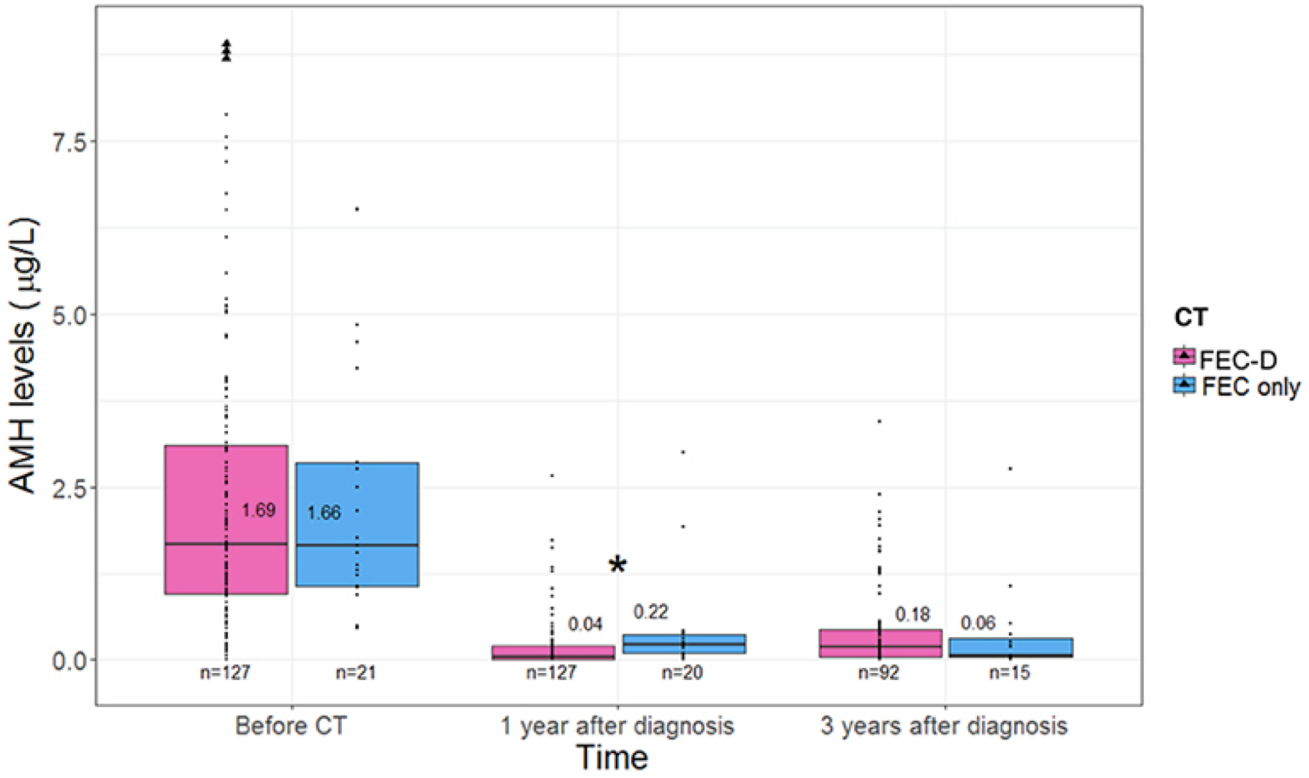
Cancer du sein, n=134



Hamy et al., *RBMO 2014*

Réversibilité baisse AMH

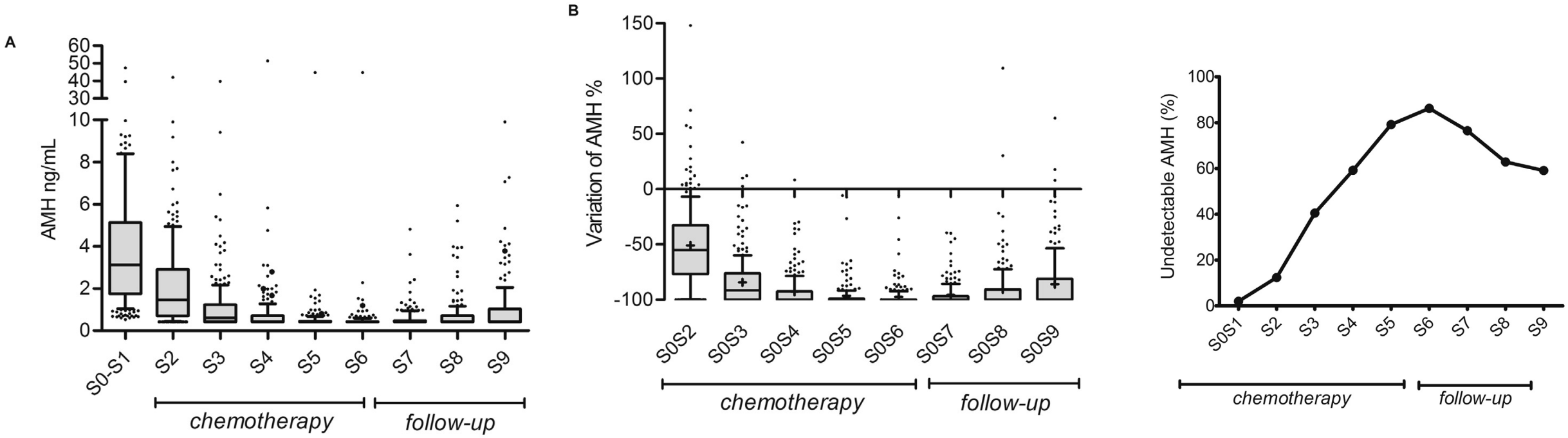
- N= 148 cancer du sein
- Faible ascension de l'AMH post CT ($p < 0.0001$)
- Impact négatif des taxanes sur le taux d'AMH significatif à court terme uniquement.



Lambertini et al., *Front Oncol 2019*

AMH après chimiothérapie

- Etude française, n=250, suivi pendant chimio et à distance (2 ans)
- 53% AMH indétectables à 2 ans
- 5 patientes enceintes dans le suivi (4 avec AMH indétectables pendant le suivi)



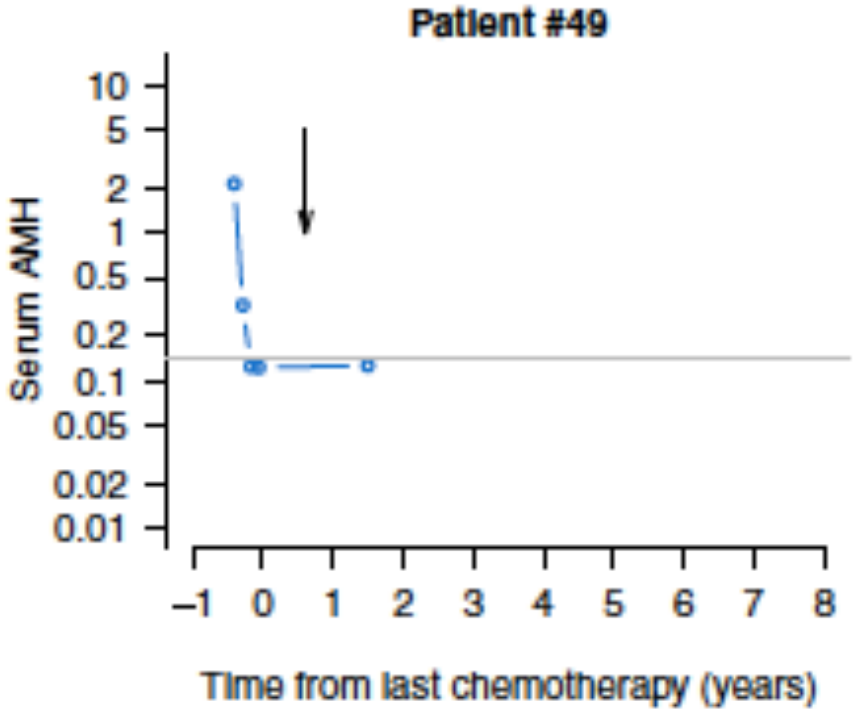
Dezellus, *European Journal of Cancer 79 (2017) 72e80*

AMH après chimiothérapie

Anti-Müllerian hormone in breast cancer patients treated with chemotherapy: a retrospective evaluation of subsequent pregnancies

Anne-Sophie Hamy [a,*], Raphaël Porcher [b,c], Sarah Eskenazi [a], Caroline Cuvier [a], Sylvie Giacchetti [a], Florence Coussy [a], Hamid Hocini [a], Bertrand Tournant [a], Francine Perret [a], Sylvie Bonfils [a], Patrick Charvériat [a], Jean-Marc Lacorte [d,e], Marc Espie [a]

- Etude française, n=134, suivi pendant chimio et à distance (4 mois- 5 ans)
- 17 patientes enceintes (dont 30% avec AMH indétectable lors suivi)
- Taux « étonnamment » élevé de grossesses spontanées chez 40 ans et plus (5 patientes /17) ?



Hamy et al., *RBMO 2016*

« Take home messages » aménorrhée – fertilité - chimioT

1

- Impact de la chimiothérapie sur fonction ovarienne
- => **Non quantifiable** en 2023…..
  - **Aménorrhée # infertilité**
  - L'AMH n'est pas la boule de cristal qu'on attendait.
  - Réversibilité difficile à prédire à l'échelon individuel

- => *Ne pas décider d'un protocole de CT en fonction de la toxicité ovarienne*

2

Quelles stratégies de **préservation de fertilité**?

Information à délivrer

Loi de bioéthique de 2004, article L2141-11 du code de la santé publique modifié par loi du 7 juillet 2011 :

*« … Toute personne dont la prise en charge médicale est **susceptible d'altérer la fertilité**, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, **peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux**, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité… »*

Plan Cancer 2014-2019

- Information systématique et appropriée sur la PF
- Concept d'oncofertilité

Recommandations ASCO (2013)

- Interroger sur fertilité future
- Orienter dès que possible

En pratique, fréquence discussion et proposition PF variable (30-70%)

Stratégies de préservation de la fertilité

- **1. Sans préservation de matériel**
- Adjonction agonistes du LHRH pendant la chimiothérapie

- **2. Avec préservation de matériel**
- Conservation d'ovocytes
- Conservations d'embryon
- Maturation in vitro

- Cryoconservation de cortex ovarien

- **A part** : Dons d'ovocytes/d'embryon

Protection par les agonistes du LHRH ?

- Rationnel :
  - Limiter le nombre de follicules en croissance en bloquant sécrétion FSH et LH
- Mais
  - Recrutement folliculaire et croissance des stades précoces: indépendant des gonadotrophines
  - Gonadotoxicité chez patients non pubères où axe gonadotrope non fonctionnel
  - Interactions avec le cycle des cellules tumorales? =>Innocuité non démontrée

Etude POEMS

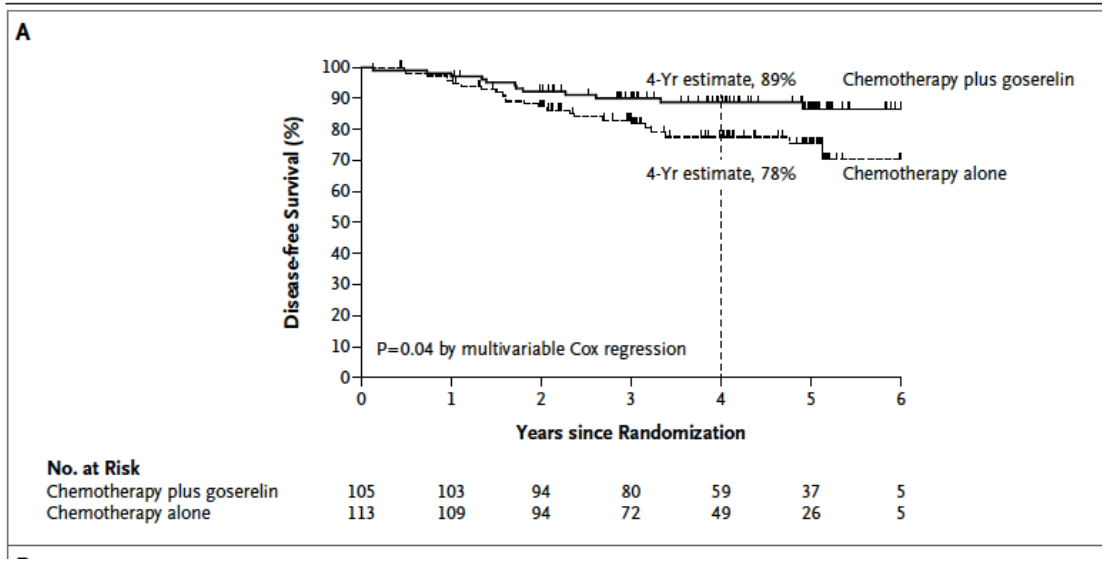
ORIGINAL ARTICLE

Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy

Halle C.F. Moore, M.D., Joseph M. Unger, Ph.D., Kelly-Anne Phillips, M.D., Frances Boyle, M.B., B.S., Ph.D., Erika Hitre, M.D., David Porter, M.D., Prudence A. Francis, M.D., Lori J. Goldstein, M.D., Henry L. Gomez, M.D., Carlos S. Vallejos, M.D., Ann H. Partridge, M.D., M.P.H., Shaker R. Dakhil, M.D., Agustin A. Garcia, M.D., Julie Gralow, M.D., Janine M. Lombard, M.D., John F. Forbes, M.B., B.S., Silvana Martino, D.O., William E. Barlow, Ph.D., Carol J. Fabian, M.D., Lori Minasian, M.D., Frank L. Meyskens, Jr., M.D., Richard D. Gelber, Ph.D., Gabriel N. Hortobagyi, M.D., and Kathy S. Albain, M.D., for the POEMS/S0230 Investigators

- Etude randomisée multicentrique
- 257 patientes non ménopausées
- Cancer du sein RH- opérable
- Chimiothérapie avec ou sans gosereline
- Objectifs
- principal : taux d'insuffisance ovarienne à 2 ans
- secondaires : Devenirs grossesse ; DFS, OS

- **Résultats**
  - Taux d'insuffisance ovarienne à 2 ans :
  - 8% versus 22%; OR=0.30; IC[0.09-0.97],p=0.04
  - Grossesses : 21% vs 11% ; p=0.03
  - DFS et OS améliorées dans le groupe goserelin (p=0.04 et p=0.05)



Etude POEMS

Table 3. Pregnancy Outcomes.

Outcome	Chemotherapy Alone (N=113)	Chemotherapy plus Goserelin (N=105)	Odds Ratio with Goserelin	P Value*
Attempted pregnancy — no. of patients (%)	18 (16)	25 (24)	1.78	0.12
Achieved pregnancy — no. of patients (%)	12 (11)	22 (21)	2.45	0.03
≥1 delivery — no. of patients (%)	8 (7)	16 (15)	2.51	0.05
Delivery or ongoing pregnancy — no. of patients (%)	10 (9)	19 (18)	2.45	0.04
Babies born — no.†	12	18		

- Points de débat:
  - En terme de grossesses en cours et naissances vivantes dans les 2 groupes, différence reposant sur un faible nombre de patientes, sans ajustement sur le désir de grossesse.
  - Utilisation du critère de jugement principal : 6 mois d'aménorrhée.

Agonistes du LH-RH pendant chimiothérapie : méta analyse

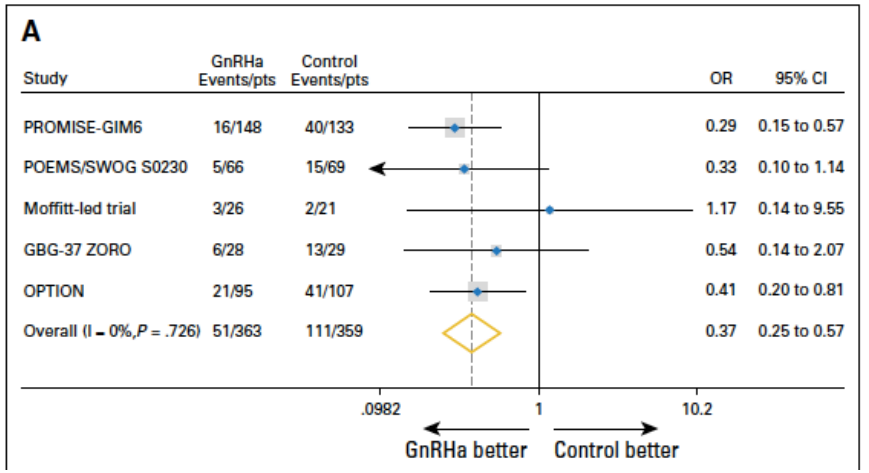
- Meta analyse au niveau individuel
- 5 essais contrôlés randomisés, n=873 patients

- Bénéfices en terme **d'aménorrhée chimio induite :** OR 0.36, 95% CI 0.23–0.57; P < 0.001

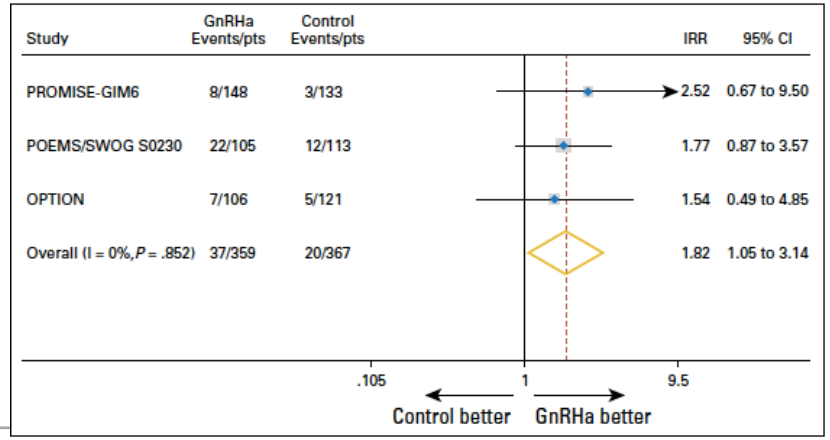
- Bénéfices en terme de **taux grossesses** : OR 1.83, 95% CI 1.02–3.28, P = 0.041

- Pas d'effet délétère sur la survie : HR 1.00, 95% CI 0.49–2.04, P = 0.939; I2 = 68.0%, Pheterogeneity = 0.044

Aménorrhée chimio induite



Grossesses



Recommandations sur utilisation agonistes LHRH et CT

ASCO 2018:

Recommendation 3.5 (updated). Ovarian suppression: There is conflicting evidence to recommend GnRHa and other means of ovarian suppression for fertility preservation. The Panel recognizes that, when proven fertility preservation methods such as oocyte, embryo, or ovarian tissue cryopreservation are not feasible, and in the setting of young women with breast cancer, GnRHa may be offered to patients in the hope of reducing the likelihood of chemotherapy-induced ovarian insufficiency. However, GnRHa should not be used in place of proven fertility preservation methods.

ESHRE 2020

In women with breast cancer, GnRH agonists during chemotherapy should not be considered an option for FP instead of cryopreservation techniques (Lambertini *et al.*, 2015, 2018c).

STRONG
⊕⊕⊕◯

InCA 2021

Recommandations du groupe de travail

R1. Les agonistes de la GnRH ne peuvent pas être recommandés en tant que méthode de préservation de la fertilité (Grade A).

R2. Il n'existe pas de données pour recommander l'utilisation des agonistes de la GnRH ni pour préserver la réserve ovarienne des effets de la chimiothérapie ni pour améliorer les chances de grossesse spontanée (Grade A).

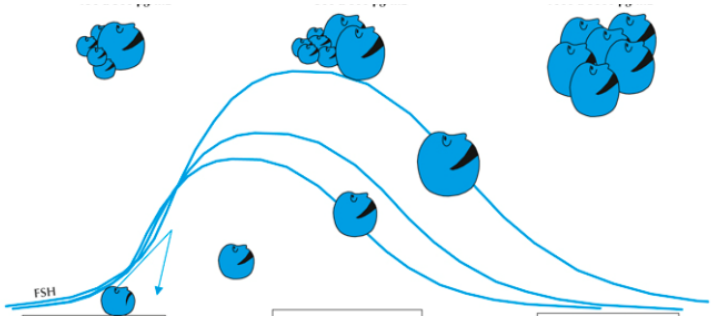
Techniques de PF avec congélation de gamètes

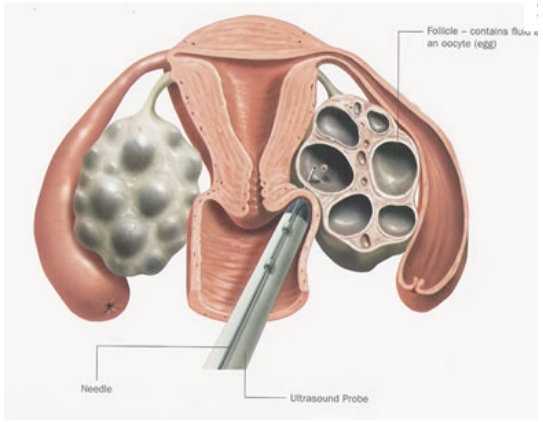
- Congélation **ovocytaire**
  - Avantage : préservation fertilité de la femme et non du couple
  - Pendant longtemps technique décevante
  - Vitrification autorisée depuis juillet 2011 en France
  - 1ère naissance enfant vivant en France dans le cadre de l'oncofertilité le 19/12/2015.

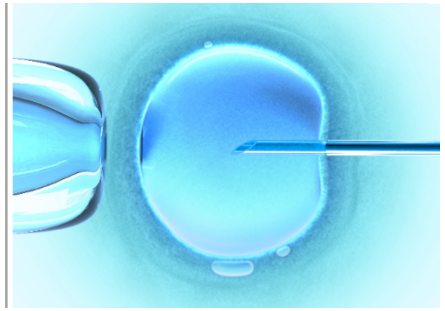
- Congélation **embryons**
  - Nécessité un partenaire

Stimulation ovarienne suivie de cryoconservation d'ovocyte ou d'embryon: **principe**

- Technique :
  - Stimulation hormonale (nécessité 3 semaines)
  - Ponction des follicules, voie vaginale
  - Vitrification ovocytes matures ou embryons



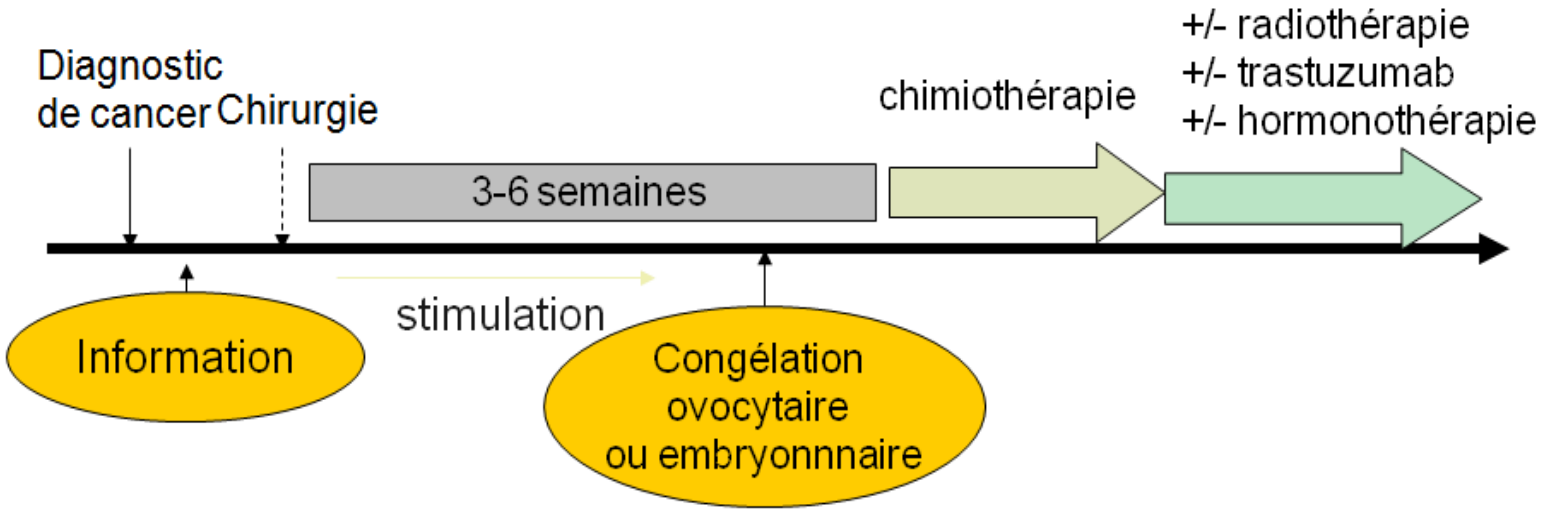




La stimulation en pratique

- Faisabilité : temps nécessaire 15 à 20 jours

  Jenninga E, Eur J Obst Gyn Reprod Biol 2012 : 18 jours dont 11 de stim



- Nécessité d'un **circuit organisé**

Modalités de la stimulation hormonale

- **Random start** : Possibilité de débuter la stimulation à n'importe quel moment du cycle sans impact sur le nombre d'ovocytes prélevés.

Qin *et al., Fertil Steril* (2016)

Ubaldi *et al., Fertil Steril* (2016)

- Absence d'impact du letrozole sur le nb d'ovocytes matures recueillis à la ponction et les taux de grossesses .

Oktay *et al., JCO* (2015)

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer

Kutluk Oktay, Volkan Turan, Giuliano Bedoschi, Fernanda S. Pacheco, and Fred Moy

Stimulation ovarienne suivie de vitrification : **efficacité**

- FIV : taux de grossesse jusqu'à 60 %
- Taux de naissance vivante 34%

- 16 ovocytes pour une grossesse
- 5 à 7% grossesse/ovocyte **Garcia-Velasco,** *Fertil-Steril 2013*
- En oncofertilité : 11,8 +/- 8 ovo récupérés / cycle / patiente

- Cancer du sein, n=131
  - Age moyen 35, 8 ans
  - Taux de naissance vivante : 45%

Oktay K, *JCO 2015*

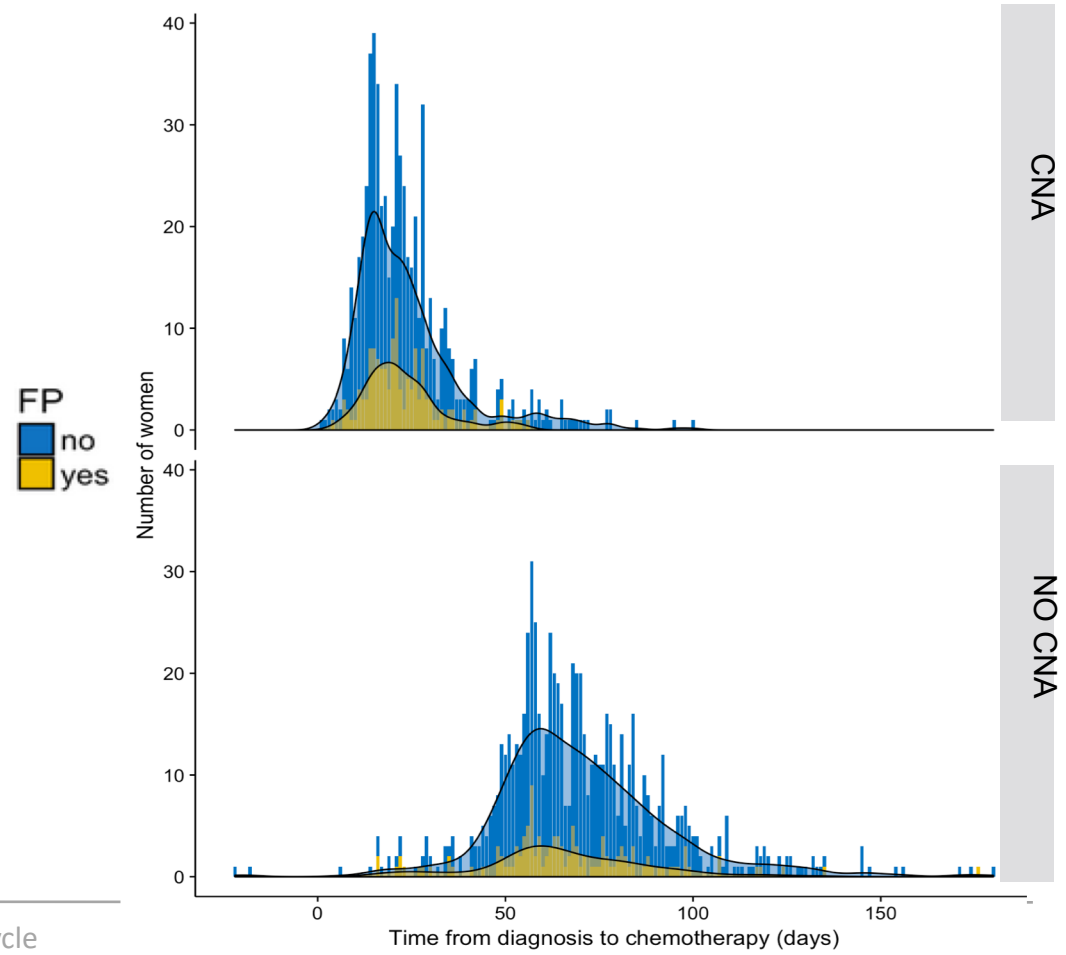
Stimulation ovarienne : **impact sur les délais**

- *Letourneau et al. (Human Reproduction, 2017)* n =89
- Pas de différence de délai diagnostic-CNA
  38.1 j vs 39.4 j, p=0.672

- *Kitano et al. (ESMO OPEN, 2019), n=212*
  - CNA : 39 j vs 26.4 j ; p=0.07
    -CT adjuvante : 64.1 j vs 67.2 j ; p=0.08

- *Chien et al. (Breast Cancer R&T, 2017), n =82*
  - Avant CNA : 39.8 vs 40.9 j ; p=0.75

- Cohorte Institut Curie, n=1390 femmes de 18 à 43 ans
  - Chimiothérapie néo-adjuvante : 24,1 j vs 22,8 j ; p=0,24
  - Chimiothérapie adjuvante : 70,8 j vs 66,8 ; p=0,11



Stimulation ovarienne : **sécurité** ?

- n=337 femmes avec indication chimio
- N=120 stim letrozole-217 non stimulées
- Stade ≤3 : Majorité patientes ≤ 50mm, ≤2N+
- Suivi moyen : 5.0 - 6.9 ans témoins
- Pas de sur risque de récidive : HR = 0,77 (0.28-2.13)

Table 1. Comparison of Baseline Characteristics From Women With Breast Cancer Who Did (FP) and Did Not Pursue (Control) COSTLES for Fertility Preservation

	FP, %, or Mean ± SD (n = 120)	Control, %, or Mean ± SD (n = 217)	*P* Value
Age at cancer diagnosis, y	34.8 ± 4.5	34.9 ± 4.7	.88
BMI, kg/m²	22.8 ± 3.7	23.1 ± 3.9	.56
Ethnicity			.70
White	49	43	
Others	51	57	
Node involvement	34	48	.02
Tumor size, cm			.59
<2	67	66	
2–5	31	30	
>5	2	3	
Lymphovascular space invasion	31	37	.44
Histological grade			1.00
1–2	40	39	
3	57	59	
ER positive	82	77	.27
HER-2/*neu* positive	35	33	.78
BRCA1/2 gene mutation[a]	29	25	.61
Adjuvant tamoxifen use	89	87	1.00
Length of follow-up, y	5.0 ± 2.1	6.9 ± 3.6	<.001

Oktay K, *JCEM 2016*

Stimulation ovarienne : **sécurité** ?

- PF (n = 188)
  - Stimulation hormonale (n=148)
  - Non hormonale (n=40)
- Controls (n = 378)

- Pas d'augmentation du risque de rechute après ajustement sur la taille tumorale, ER, N+, chimiothérapie (IRR 0.66, 95% CI 0.37–1.17).

Breast Cancer Res Treat
DOI 10.1007/s10549-017-4555-3

EPIDEMIOLOGY

Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study

Kenny A. Rodriguez-Wallberg[1,2,5] · Sandra Eloranta[3] · Kamilla Krawiec[3] · Agneta Lissmats[3] · Jonas Bergh[1,4] · Annelie Liljegren[1,4]

Rodrigues-Wallberg , *BCRT 2018*

Stimulation ovarienne : **sécurité** ?

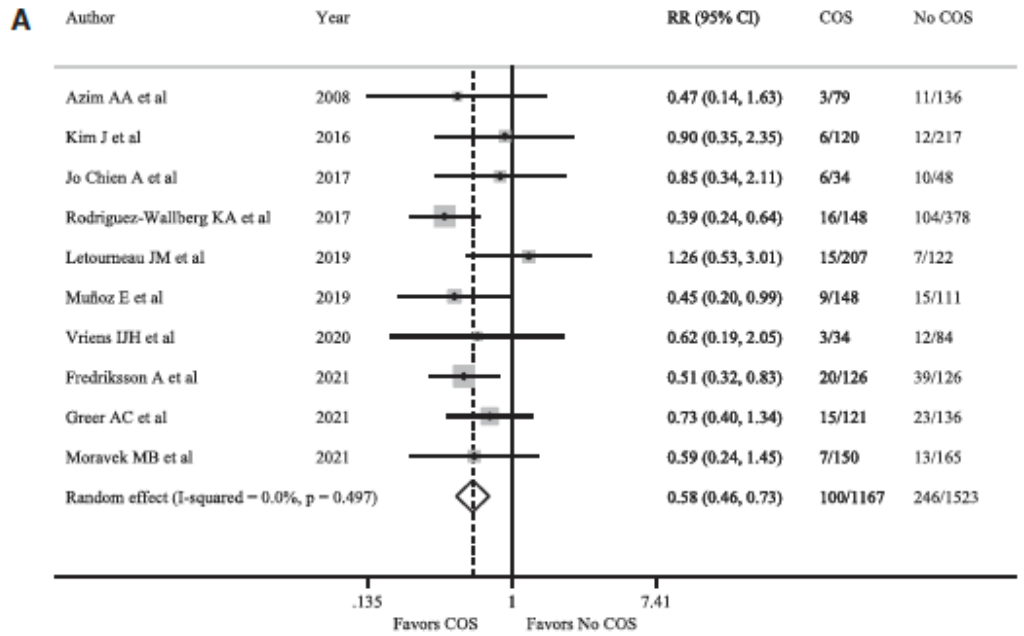
- 15 studies (n = 4643).
- n=11 : outcomes of breast cancer patients who underwent COS for fertility preservation before starting chemotherapy,
- n=4 the safety of ART following anticancer treatment completion.
- COS (n = 1594) *versus* No FP (n = 2386) :
  - RFS : RR : 0.58, 95% CI 0.46-0.73
  - OS : RR 0.54, 95% CI 0.38-0.76.
- A reduced risk of recurrence was also observed in patients undergoing COS before neoadjuvant chemotherapy (RR 0.22, 95% CI 0.06–0.8)

Human Reproduction, pp. 1–15, 2022
https://doi.org/10.1093/humrep/deac035

human reproduction ORIGINAL ARTICLE *Infertility*

Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis

L. Arecco [1,2,†], E. Blondeaux [2,3,†], M. Bruzzone [4], M. Ceppi[4], M.M. Latocca [1,2], C. Marrocco[1], A. Boutros [2,5], F. Spagnolo [5], M.G. Razeti[1,2], D. Favero [2,3], S. Spinaci[6], M. Condorelli [7,8], C. Massarotti [9,10], O. Goldrat [7,8], L. Del Mastro [2,3], I. Demeestere [7,8], and M. Lambertini [1,2,*]



Lambertini , *Human reproduction 2022*

Stimulation ovarienne : **sécurité** ?

Human Reproduction, pp. 1–15, 2022
https://doi.org/10.1093/humrep/deac035

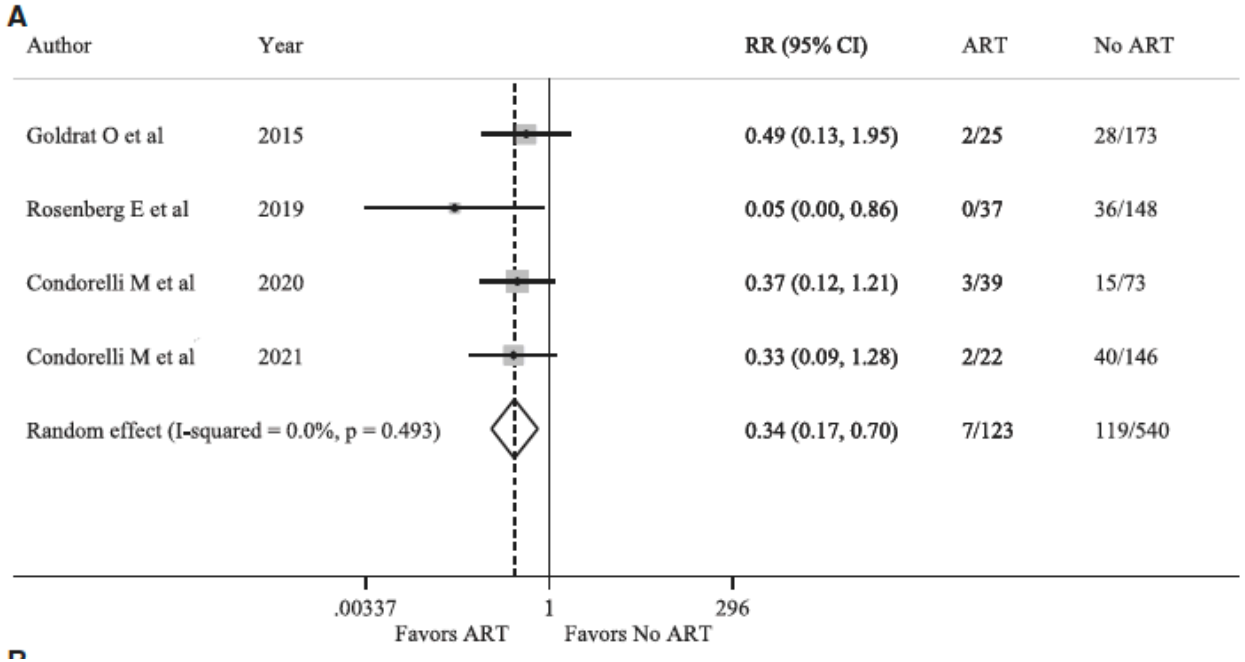
human reproduction ORIGINAL ARTICLE *Infertility*

Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis

L. Arecco [1,2,†], E. Blondeaux [2,3,†], M. Bruzzone [4], M. Ceppi[4], M.M. Latocca [1,2], C. Marrocco[1], A. Boutros [2,5], F. Spagnolo [5], M.G. Razeti[1,2], D. Favero [2,3], S. Spinaci[6], M. Condorelli [7,8], C. Massarotti [9,10], O. Goldrat [7,8], L. Del Mastro [2,3], I. Demeestere [7,8], and M. Lambertini [1,2,*]

- n=4 the safety of ART following anticancer treatment completion.
- ART (n=123) versus no ART after ttt treatments (n=540),
- tendency for better outcomes

- Recurrence RR 0.34, 95% CI 0.17–0.70
- EFS : HR 0.43, 95% CI 0.17–1.11.



Lambertini , *Human reproduction 2022*

Questions sans réponse en 2022

- Sécurité de stimulation en **situation néoadjuvante** (tumeur en place) ?

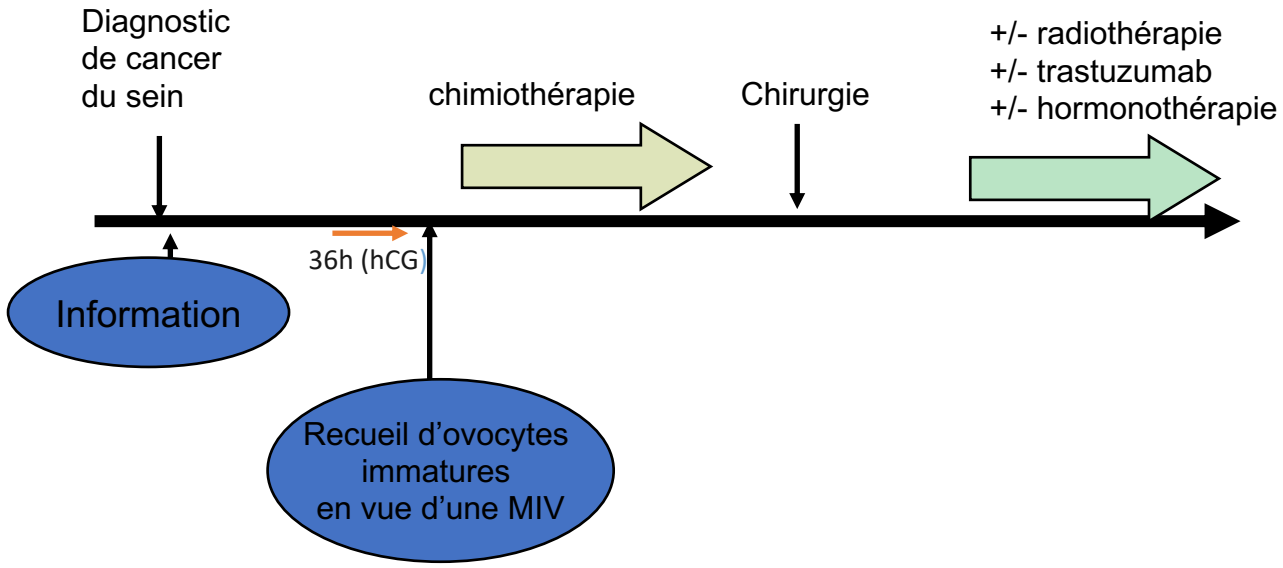
- Jusqu'où peut on aller sans risque?

    - Taille tumorale?

    - Envahissement ganglionnaire?

« MIV » : Prélèvement d'ovocytes **immatures** : le principe

- MIV : avantages : rapide, pas de stimulation
- Ponction d'ovocytes **immatures** sous AG de 2 -6 mm
- Pas de nécessité de stimulation
- Réalisable quel que soit le moment du cycle
- Peut être combinée avec cryopréservation de cortex ovarien
- Environ 5 à 6 ovocytes récupérés pour 15 visibles en échographie.
- Maturation 24 à 48h
- Technique de congélation lente



MIV : les **résultats**

- Peu d'études rapportent les **taux de grossesse** après transfert d'embryons issus d'ovocytes maturés in vitro pour des femmes guéries du cancer.

- Ces taux sont **inférieurs** à ceux obtenus après transferts d'embryons issus d'ovocytes prélevés matures **après stimulation** de l'ovulation.

- Chances de succès conditionnées par AMH et CFA de la patiente.

Sermondade *et al., Fertil Steril* (2019)

- AMH > 3,5 ng/mL et CFA ≥ 19 pour obtenir au moins 8 ovocytes matures congelés

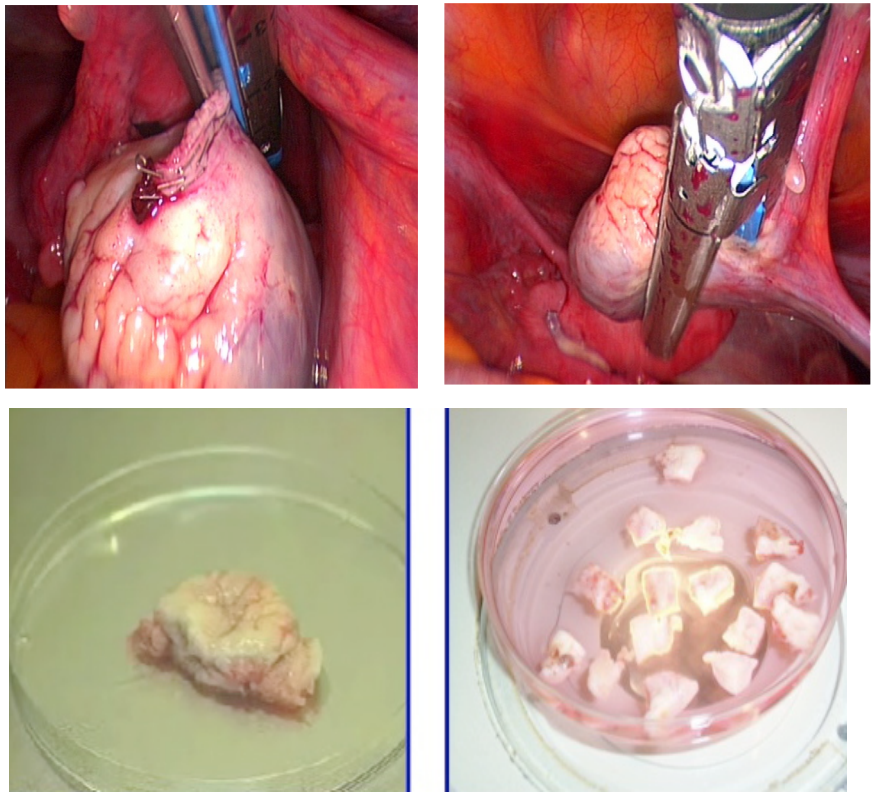
Sonigo *et al., Human Reprod* (2016)

- 2020 : 1ère naissance vivante à partir d'ovocytes obtenus par MIV chez une patiente guérie de cancer du sein

Grynberg et al, Annals of oncology (2020)

La cryoconservation de cortex ovarien : le principe

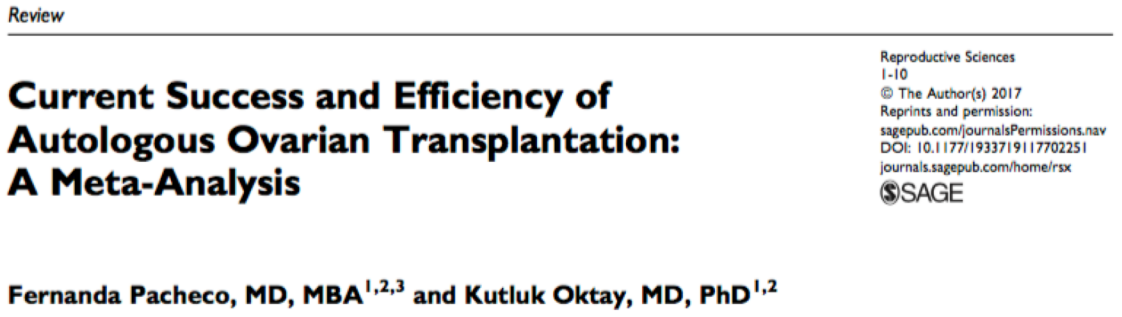
- Le principe :
  - prélèvement de tissu ovarien
  - par coelioscopie ou laparotomie (même temps que chirurgie carcinologique)
  - acheminement rapide au laboratoire, retrait de la médullaire, le cortex est isolé et fragmenté, puis congelé.
- Réimplantation à distance, en position orthotopique ou hétérotopique.
  - Retour à une fonction endocrine 80%.
  - Médiane 9 mois



La cryoconservation de cortex ovarien : les résultats

- 309 transplantations de tissu ovarien chez 255 patientes (dont 245 pour restauration de fertilité) => 84 naissances vivantes + 8 grossesses en cours

- Taux cumulé par greffe de:
  - Reprise de la fonction ovarienne : 63.9 %
  - Grossesse : 57.5%
  - Naissance vivante : 37.7%



Review

Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis

Fernanda Pacheco, MD, MBA[1,2,3] and Kutluk Oktay, MD, PhD[1,2]

Reproductive Sciences
1-10
© The Author(s) 2017
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1933719117702251
journals.sagepub.com/home/rsx
SAGE

Pacheco et al., *Reproductive Sciences (2017)*

La cryoconservation de cortex ovarien

- Naissances publiées
- 29% de conceptions sur 111 femmes greffées
- Donnez, Fertil Steril 2015

- Intervention chirurgicale
- Conséquences sur la réserve ovarienne ?
- Risques d’atteinte ovarienne

Preserve or not preserve ?

- Gonadotoxicité chimiothérapie ?
  - Incertaine …
  - Non quantifiable
  - Réversible ?

- Préservation fertilité
  - Résultats préservation incertains ?
  - Sécurité oncologique encore sous documentée ?
  - > 37 ans : mauvaises candidates

Paradoxe: les patientes pour qui l'atteinte gonadique semble le plus délétère sont celles qui ne vont pas bénéficier de préservation !

Preserve or not preserve ?

- INFORMER : OUI +++++
  - Sujet intérêt majeur pour femmes jeunes
  - C'est la loi !
  - Information loyale :

    Zones d'ombre à partager
- PRESERVER : à discuter
  - Réassurance patiente / médecin
  - Proposer « quelque chose »
  - Résultats des procédures devraient être publiés (5 ans d'expérience)

Primum non nocere

- Respecter délais traitements ++
- Suivi patientes registres prospectifs +++
- Résultats des procédures de préservation ++
- Savoir s'arrêter :
  - Situation carcinologique déraisonnable (métastatique ; inflammatoire ….)
  - Mais où s'arrêter?

Conclusions

- Progrès en 2023 : préservation (théoriquement) intégrée en routine
  - Informer TOUTES les patientes AVANT traitement de l'impact de la chimiothérapie sur fonction ovarienne
  - Les adresser pour préservation de fertilité si elles le souhaitent

- Ne pas **survendre** la préservation -
  - nécessité de davantages données sur résultats et sur la sécurité

- Ne pas **sous estimer** la fertilité spontanée

- Ne pas allonger les **délais** de traitement => adresser précocément en consultation d'oncofertilité

- Rester raisonnable dans les indications