

Etude PRESAGE :

Etude pilote de faisabilité de PRéservation de la fErtilité par Stimulation ovarienne associée à du tAmoxifène et conGÉlation ovocytaire ou embryonnaire avant chimiothérapie pour cancer du sein.

Résultats intermédiaires.

Dr Virginie BORDES

Dr Florence BOIFFARD

Service d'oncologie chirurgicale, ICO NANTES.

38^{ème} journées de la SFSPM, DIJON 16-18 Nov. 2016

INTRODUCTION

- Cancer du sein : 50000 nouveaux cas/an dont 7% avant 40 ans.
- Age première grossesse : 28 ans dont 22% après 35 ans.
- Problématique de la femme jeune :
 - Recours plus fréquent à la chimiothérapie
 - CNA : 21% (vs 8%)
 - CA : 47% (vs 21 %)
- Gonadotoxicité des traitements systémiques
- Obligation légale : Décret décembre 2006

« 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 ou de la restauration de sa fertilité »



RECOMMANDATIONS

- Créer des plateformes clinico-biologiques de préservation de la fertilité, qui comportent un plateau technique de cryobiologie, qui soient aptes à la conservation à long terme de gamètes, de tissus germinaux et d'embryons et qui puissent recourir à des psychologues formés aux questions touchant à la préservation de la fertilité et à l'abord des adolescents.
- Conditionner l'autorisation accordée aux établissements de santé traitant les cancers à la formalisation de liens avec ces plateformes.
- Dans les centres importants, désigner un référent fertilité au sein de l'équipe soignante.
- En cas de risque de stérilité secondaire aux traitements, aborder la question de la préservation de la fertilité dès la consultation d'annonce, le cas échéant en l'absence du conjoint ou de la conjointe ou en l'absence des parents s'il s'agit d'un adolescent ou d'une adolescente.
- Rendre obligatoire la proposition de conservation de cellules germinales en cas de traitement stérilisant.
- En cas de non-préservation de la fertilité alors que celle-ci était consensuellement requise, rendre obligatoire pour l'équipe de l'établissement de santé la communication des justifications.
- Pour les traitements au sujet desquels un doute existe quant à leur caractère stérilisant, organiser un suivi clinique des patients intéressés et faire assurer une veille bibliographique par l'INCa et l'Agence de la biomédecine pour actualiser les indications de préservation de la fertilité.
- Financer des projets de travaux sur la maturation in vitro des tissus germinaux.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

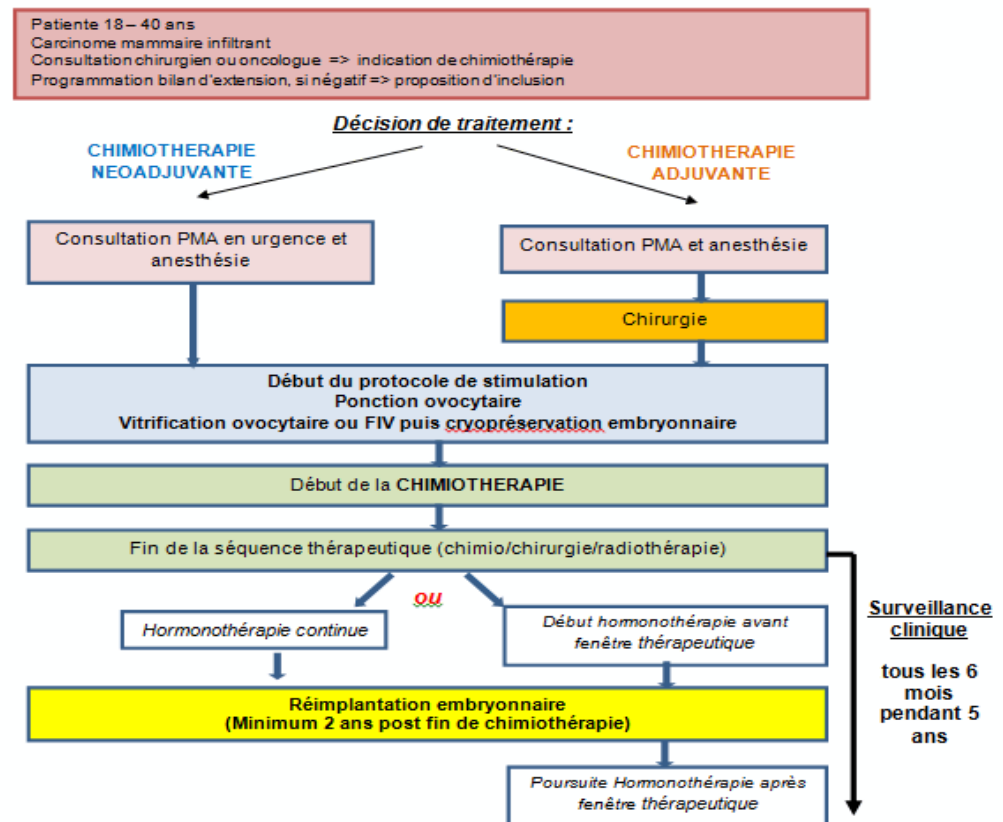
- Etude prospective multicentrique concernant des **femmes en âge de procréer, de 18 à 40 ans**, porteuses d'un **cancer du sein** pour lequel un traitement de **chimiothérapie est indiqué** et qui souhaitent préserver leur fertilité.
- **OBJECTIF ET CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL**
 - Évaluer la faisabilité d'une **stimulation ovarienne associant le Tamoxifène à de la FSH recombinante** suivie d'une vitrification ovocytaire et/ou congélation embryonnaire avant chimiothérapie pour cancer du sein.
 - ✓ nombre d'ovocytes et/ou d'embryons obtenus par patiente.
- **OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES**
 - Évaluer le **délai moyen avant** le début de la **chimiothérapie**
 - ✓ délai en jours entre le jour de la consultation avec l'oncologue et le jour de l'administration du premier traitement de chimiothérapie.
 - Évaluer l'impact du **type de stimulation** sur le **nombre et la qualité des ovocytes et/ou des embryons** recueillis (phase du cycle au début de stimulation)
 - Vérifier l'impact de la procédure de stimulation ovarienne sur la **récidive** et sur la **survie** pendant 5 ans :
 - ✓ Survie globale
 - ✓ Survie sans évènements.
 - Évaluer le **nombre de grossesses** :
 - ✓ nombre de béta HCG positifs
 - ✓ nombre de grossesses cliniques.

SCHEMA DE L'ETUDE

Les patientes incluses dans cet essai ont **8 à 12 jours de traitement** à l'essai et seront **suivies tous les 6 mois pendant 5 ans après la fin de leur chimiothérapie**

CRITERES D'INCLUSION

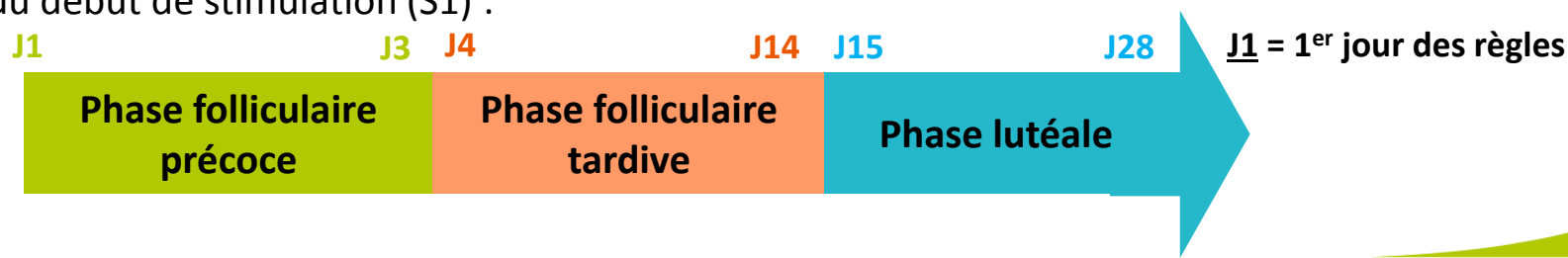
1. Obtention du consentement éclairé signé avant toute procédure spécifique à l'essai,
2. Age compris entre 18 et 40 ans,
3. Carcinome mammaire infiltrant prouvé histologiquement,
4. Indication de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante validée en RCP pré-thérapeutique,
5. T0-T1-T2-T3,
6. N0-N1-N2a,
7. M0 après bilan d'extension selon les recommandations de l'INCa,
8. AMH ≥ 1 ng/mL **et/ou** CFA ≥ 5 (à l'échographie : ovaires ponctionnables par voie transvaginale),
9. Sérologie HIV négative,
10. Protection sociale



SCHEMA DE L'ETUDE

- 2 démarches thérapeutiques distinctes :
- **Traitement Néoadjuvant**
 1. **Stimulation** ovocytaire/ponction/vitrification ou cryopréservation
 - **Association TAM + FSH Recombinante (8 à 12 jours)**
 2. **CNA**
- **Traitement Adjuvant**
 1. **Chirurgie**
 2. **Stimulation** ovocytaire/ponction/vitrification ou cryopréservation
 - **Association TAM + FSH Recombinante (8 à 12 jours)**
 3. **CA**

3 schémas de stimulation ovarienne sont proposés, selon la période du cycle de la femme lors du début de stimulation (S1) :



RESULTATS (1/2)

- Février 2014 - Mai 2016 : 50 patientes
- Caractéristiques générales et carcinologiques :
 - Age moyen : 31 ans
 - Statut marital : 80 % (40/50) en couple
 - Parité : 50 % (25/50) nullipares
 - Type histologique : 96 % CCI (48/50)
 - Grade : 46% II , 50% III
 - Statut ganglionnaire : 20 % N+
 - RO+ : 68 % (34 / 50)
 - Type de chimiothérapie : 38 CA et 12 CNA

RESULTATS (2/2)

- **Délai** : délai moyen entre la première consultation avec l'oncologue et le début de la chimiothérapie
 - CA : 40 jours
 - CNA : 25 jours
- **Taux de réussite** : 88 % (44/50)
 - 5 arrêts de stimulation pour non réponse
 - 1 ponction sans ovocyte mature
- **Nombre moyen d'ovocytes vitrifiés** : 11,6 / patiente

Pas de différence significative selon la phase du cycle et le protocole de stimulation réalisé.

- **FIV** : 5 patientes
 - Nombre moyen d'embryons : 5,4
 - Nombre moyen d'embryons congelés : 3,4

DISCUSSION (1/2)

- Taux de réussite : 88%
 - 6 échecs
 - Critères d'inclusion : AMH \geq 1 et CFA \geq 5
- Nb moyen d'ovocytes et d'embryons : 11,6 / 3,4
 - Comparables à la littérature *Oktay JCO 2015, Meirou Fertility and Sterility 2014.*
 - Pas d'impact de la phase du cycle sur le nombre d'ovocytes prélevés
- Type de stimulation :
 - Intérêt de l'hormonothérapie associée à la stimulation
 - Contrôle de l'oestradiolémie, pas d'impact sur la progestéronémie
 - Tamoxifène vs Létrozole
 - Étude ancienne , *Oktay 2006*
 - Pas d'essai randomisé

DISCUSSION (2/2)

- Délais :
 - 25 j CNA et 40 j CA
 - Pas d'impact sur la survie sans récurrence et sur la survie globale si CA dans les 12 semaines après chirurgie. *Lorisch JCO 2006 / Cold Br Journal Of Cancer 2005.*
- Sécurité de la procédure :
 - Pas d'impact sur la survie globale et la survie sans récurrence à 5 ans, *Oktay JCO 2015.*
 - Biais : recours à la GPA chez 50% des patientes dans les études américaines.

CONCLUSION

- Préservation de fertilité compatible avec la prise en charge oncologique.
- Manque de données sur la CNA
- Problématique de l'hormonothérapie adjuvante
 - Hormonothérapie 10 ans
 - Impact de la fenêtre thérapeutique : essai POSITIVE en cours