

*Est-il Préférable d'Attendre 2 ans
après les Traitements Oncologiques
avant de Débuter une Grossesse
après Cancer du sein ?*

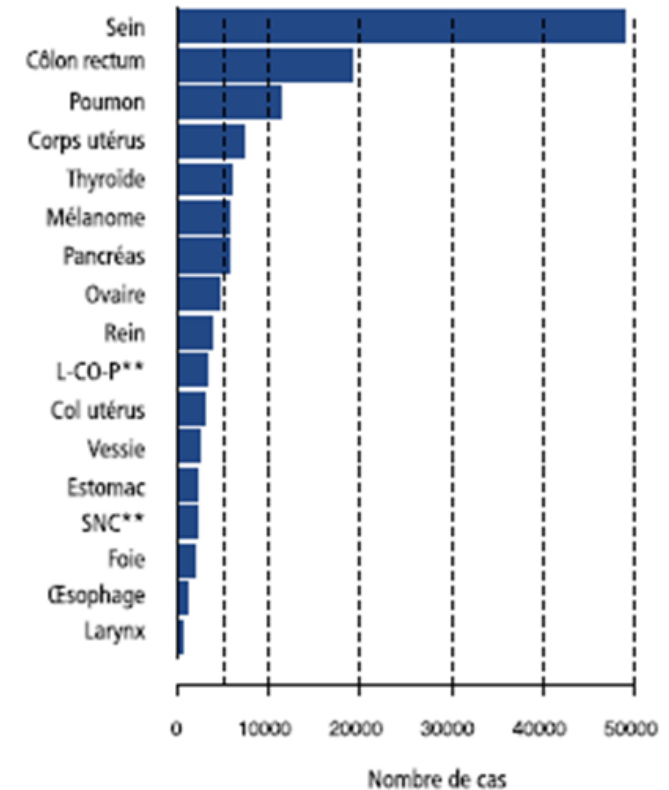
Vincent LAVOUE

Maela Lelous, Krystel Nyangoh Timoh, Hugo Sardain, Fabrice Foucher, Solène Duros,
Jean Levêque



Epidémiologie du Cancer du Sein

- **48 000** Nx Cas / An
- **5% à 15%** Chez Femmes de Moins de **40 ans**
- **2,5% à 10%** Chez Femmes de Moins de 35 ans
- Cancer du Sein = 1/3 des Cancers chez Femmes en âge de procréer

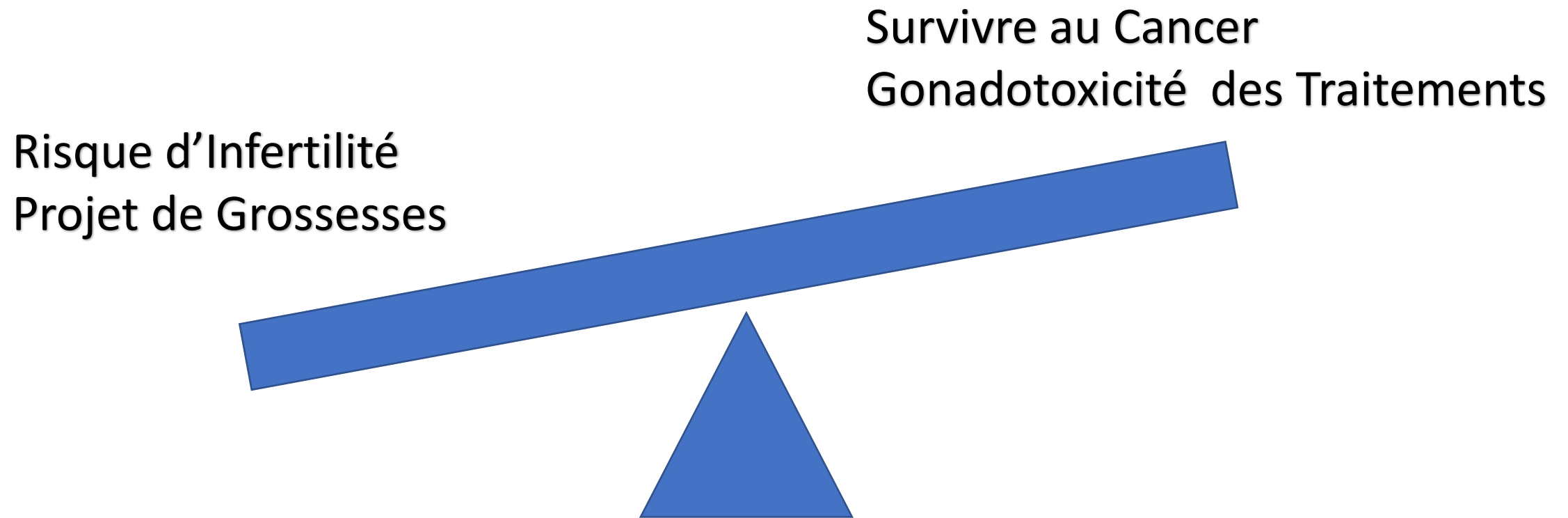


InVS 2013

Souhait Grossesse si Cancer du Sein ?

- L'âge des grossesses recule :
 - La première grossesse à 28,5 ans
 - La deuxième grossesse à 31 ans
 - La troisième grossesse à 32,6 ans
 - **22% des naissances après 35 ans**
 - 50% des Femmes < 40 ans avec Cancer du Sein :
 - souhait de grossesse ultérieure
- Données INSEE, âge moyen grossesse en 2015
 - Données INSEE, 2014 (N°157 société)

Cancer du Sein de la Femme Jeune



Cancers du Sein de la Femme Jeune

	< 40 ans	41-50 ans	51-60 ans	61-70 ans	> 70 ans
	n=1916	n=4654	n=5249	n=3477	n=2279
Stade Diagnostique II ou II	71,5%	62,0%	54,9%	49,8%	64,8%
Haut Grade	63,2%	49,5%	43,2%	38,3%	35,3%
HER2 +	24,3%	19,3%	17,6%	13,1%	1,6%
Triple Négatif	24,9%	17,6%	16,4%	14,2%	10,3%

- Formes Plus Agressives :
 - Plus de Tumeurs Indifférenciées
 - Plus de Cancer du Sein Triple Négatif
 - Plus de Cancer HER2 positif

Cancers du Sein de la Femme Jeune

	< 40 ans	41-50 ans	51-60 ans	61-70 ans	> 70 ans
	n=1916	n=4654	n=5249	n=3477	n=2279
Chimiothérapie Seule ou Associée	87,5%	75,9%	65,3%	47,,8%	20,1%
Hormonothérapie seule ou Associée	56,1%	66,8%	56,8%	69,6%	68,7%
Trastuzumab	13,0%	8,9%	7,9%	5,13%	1,5%

- Traitements Plus Agressifs :
 - Chimiothérapie est Gonadotoxique
 - Hormonothérapie pendant 5 à 10 ans : Retarde le Projet de Grossesse => vieillissement physiologique => perte folliculaire => diminution réserve ovarienne

Profil de Récidive Variable Fonction Sous type

Variables	Cancer RH + N = 544	Cancer du Sein Triple Négatif N = 116	P*
Récidive métastatique	131 (24.1%)	44 (37.9%)	0.009
Durée Médiane de Survenue de la Récidive (années)	4.4 (0.1–17.1)	2.3 (0.3–7.2)	0.0001

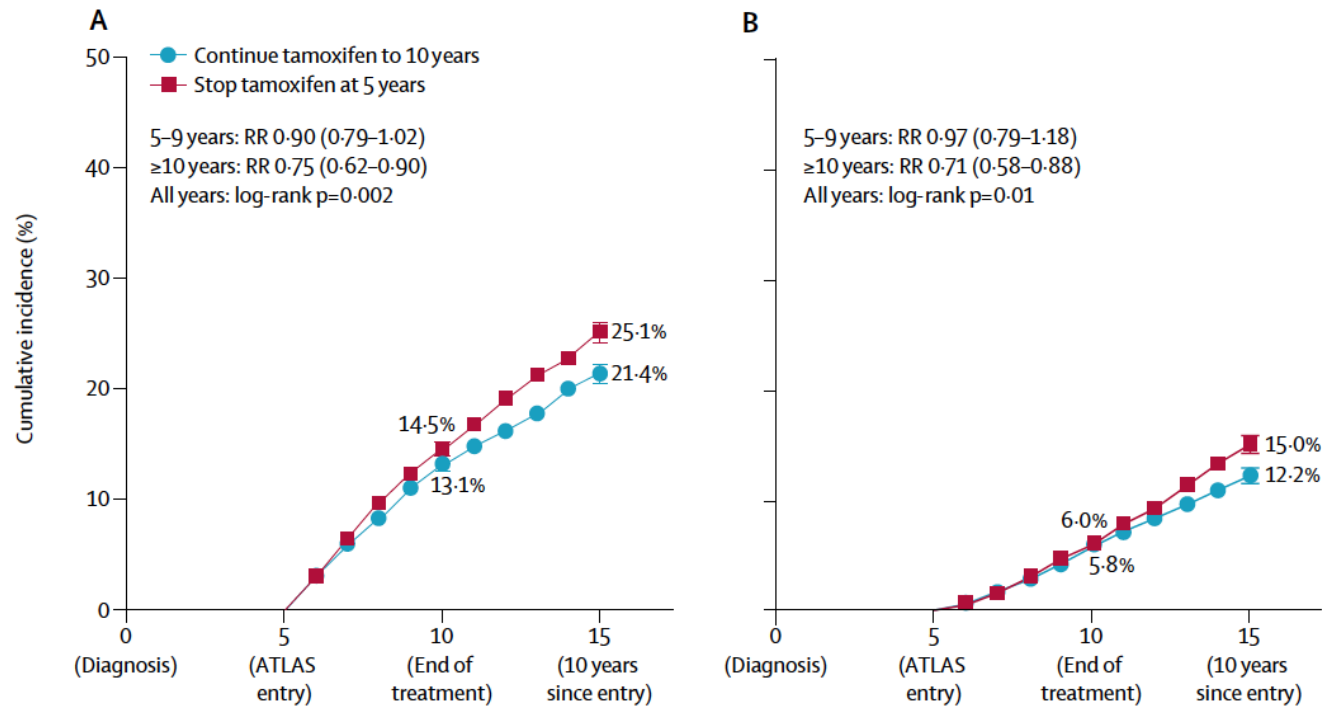
Cancer du Sein Triple Négatif :

- Récidive plus
- Majorité des Récidives dans les 3 ans

Grossesse après Cancer du Sein

- **Impact de l'arrêt de l'Hormonothérapie sur la Survie ?**
- **Impact de la Grossesse sur la Survie après Cancer du sein ?**
- **Impact des Traitements Oncologiques sur la Fertilité ?**

10 ans de Tamoxifène > 5 ans de Tamoxifène, Mais....

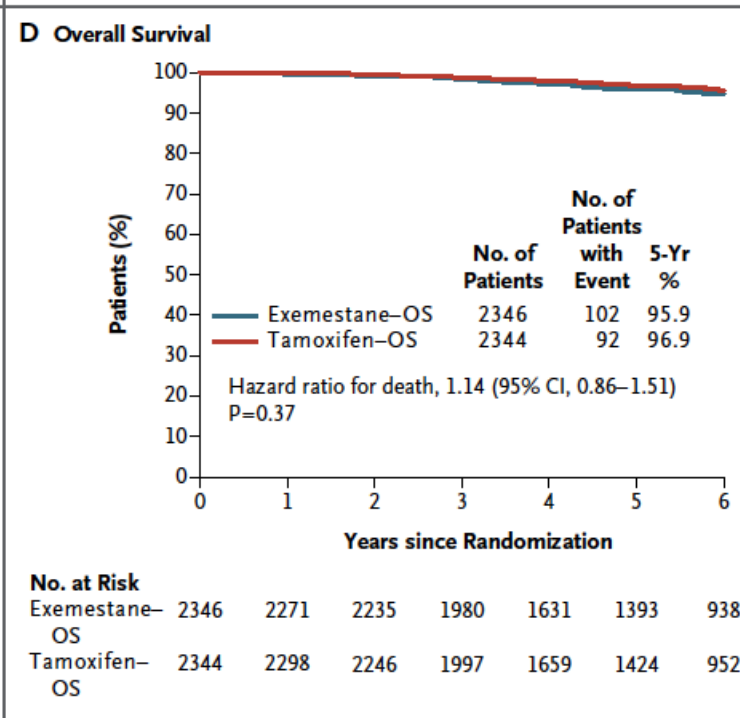
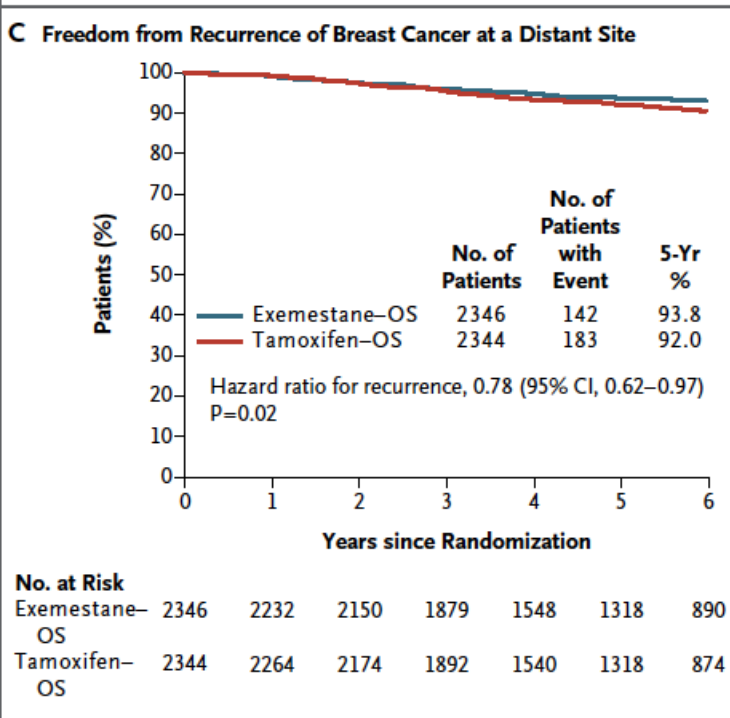
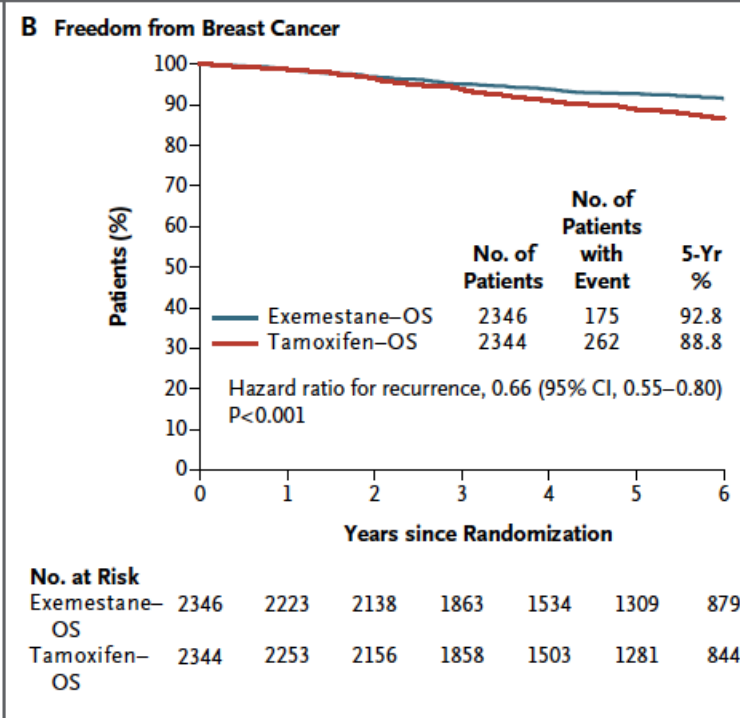
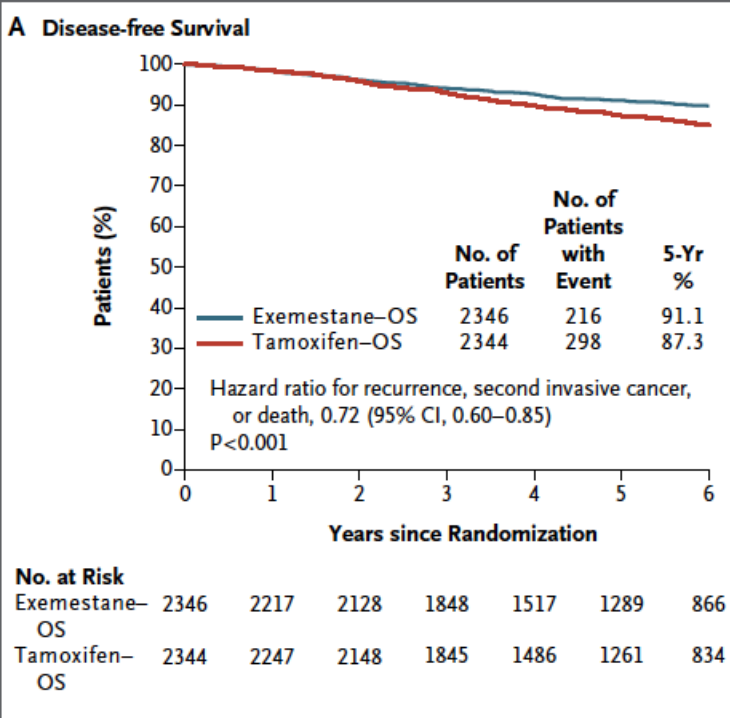


Mortalité à 10 ans	Tamoxifène 10 ans n=3468	Tamoxifène 5 ans N=3485	p
Globale	392	443	0.05
Cancer du sein	849	910	0.10
Cancer l'endomètre	37	20	0.02

Meilleure Survie Globale, Mais :

- **Economie de 49 Décès** à 15 ans du diagnostic sur 3500 Femmes (p=0.05)
- **Economie de 61 Décès par cancer du sein** à 15 ans du diagnostic sur 3500 femmes (p=0.10)
- **Excès de 17 Décès par cancer de l'endomètre** à 15 ans du diagnostic sur 3500 femmes (p=0.02)

ATLAS Study



Ménopause Induite +
Anti-aromatase
>
Tamoxifène

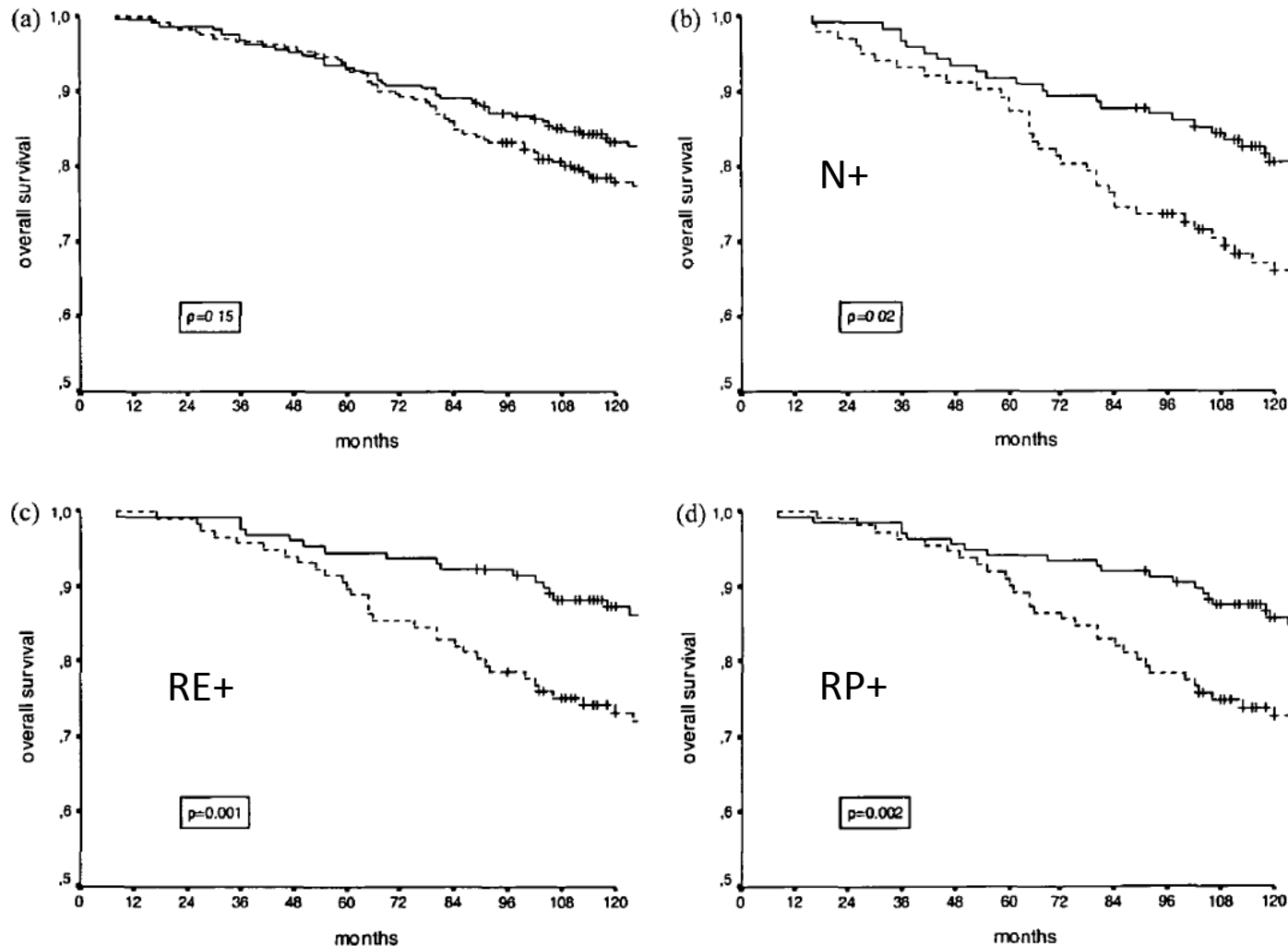
Mais...

pas d'amélioration SG
à 6 ans

POSITIVE Trial : résultats en attente

- Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer
 - Inclusion : Patientes < 42 ans avec Cancer Sein RH+ et 18 à 30 mois d'Hormonothérapie
 - Protocole : Interrompre l'hormonothérapie jusqu'à 2 ans pour Grossesse (+/- allaitement) puis reprise Hormonothérapie 5 à 10 ans
- Pas de Données à haut niveau de preuve de l'impact sur la survie de :
 - L'Interruption de l'hormonothérapie
 - La grossesse
- Données Indirectes existent

Hormonothérapie débutée 2 ou 5 ans après le diagnostic



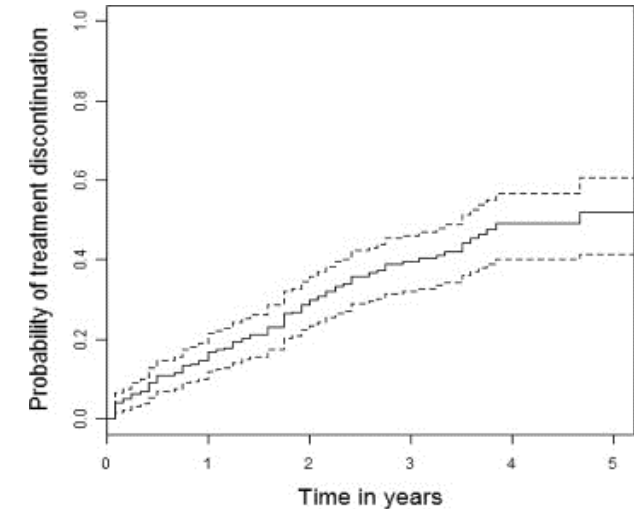
... control group, — tamoxifen group, + censored patient

- Bénéfice en SSR et OS
- Pour :
 - Population entière
 - Population N+
 - Population RE+
 - Population RP+

Delozier et al, Annals of Oncology, 2000 (11), pp 515-19
Love RR, et al. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1167-8.

Observance du traitement par Hormonothérapie

- Au bout de 5 ans :
 - 31 à 73% des patientes ont interrompu leur traitement
- Taux de Discontinuation :
 - Femmes jeunes > Femmes moins jeunes
- Chez 246 patientes de moins de 40 ans, RH+, non métastatiques :
 - Le taux d'arrêt du traitement était de :
 - 17.0% [95% CI 12.7–22.4] après 1 an
 - 29.7% [95% CI 24.1–36.4] après 2 ans
 - 39.5% [95% CI 32.9–47.0] après 3 ans



Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134:459-78.

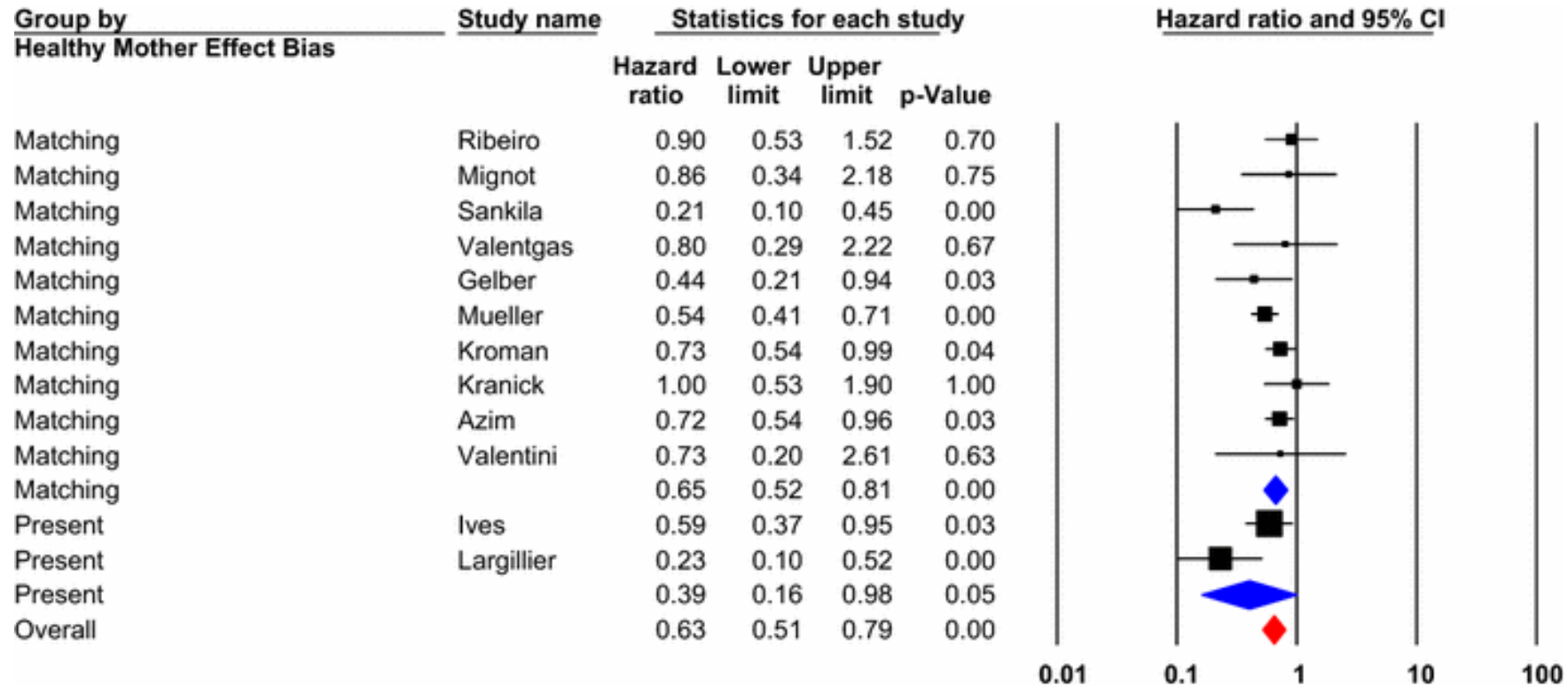
Huiart L, Bouhnik AD, Rey D, et al. Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: is it time to rethink the way it is prescribed? *Eur J Cancer* 2012; 48:1939-46.

Le Souhait de Grossesse modifie l'Observance

- Etude sur 515 patientes non ménopausées avec Cancer du sein RH+ :
 - 22% avec désir de Grossesse au moment du diagnostic
 - 34% n'ont pas commencé l'hormonothérapie pour projet de grossesse
 - 25% ont arrêté l'hormonothérapie pour projet de grossesse

**Intégrer le projet de Grossesse dans le Plan de Traitement Pourrait
Permettre de Favoriser l'Observance**

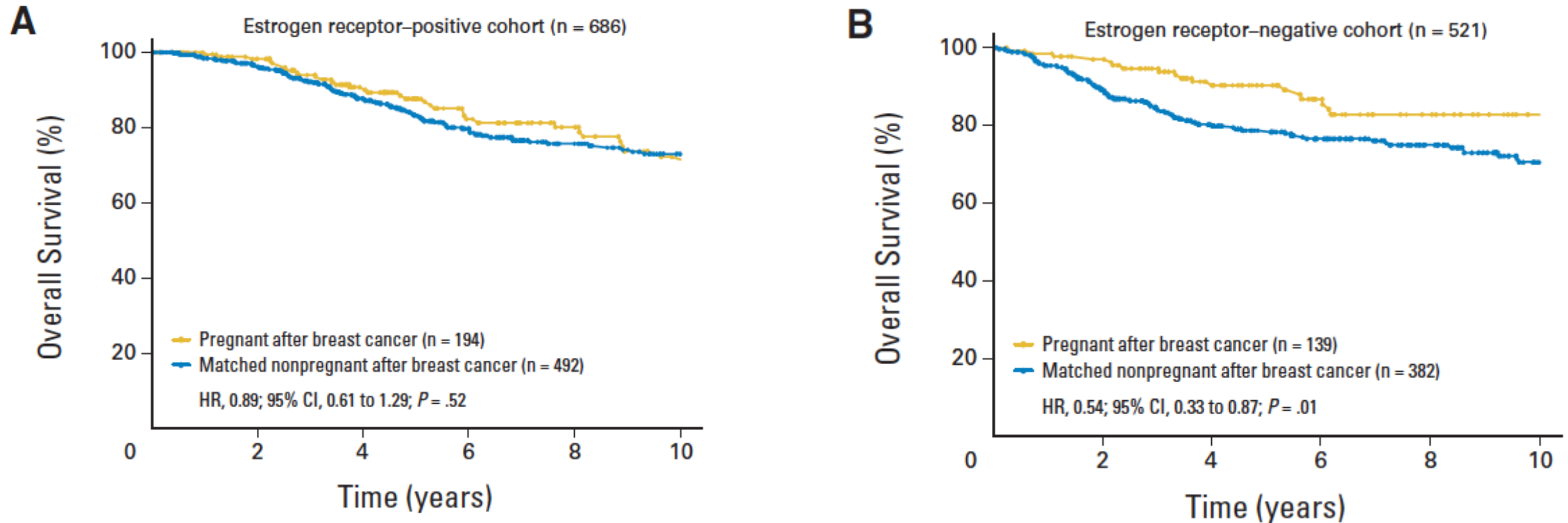
Grossesse au décours d'un cancer du sein : *Impact sur la survie*



Méta-Analyses de 17 études : 1707 cases

Réduction Significative du Risque de Décès : HR 0.63 (95 % CI 0.51–0.79)

Grossesse au décours d'un cancer du sein : *Impact des Récepteurs Hormonaux*



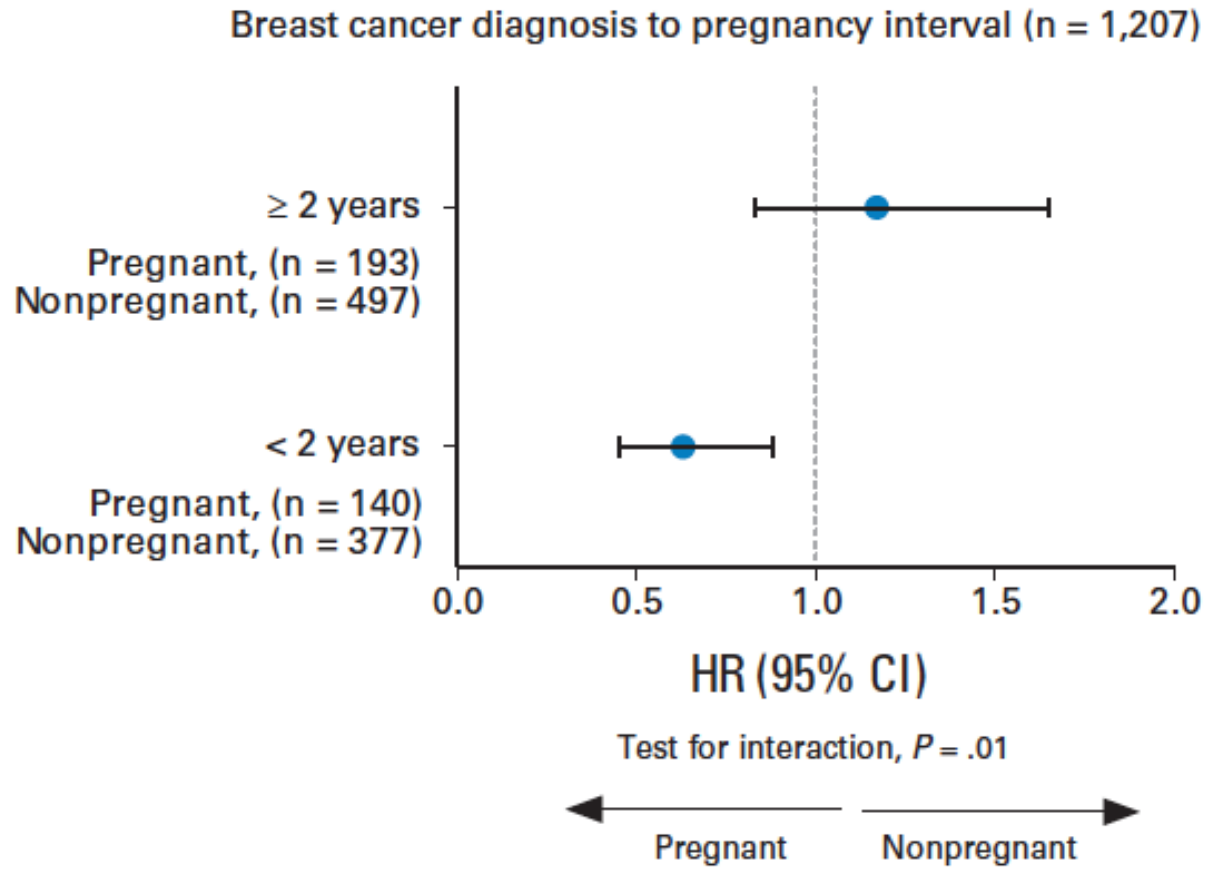
Pas d'impact de La Grossesse sur la Survie des Cancers du Sein RH+

Impact de la Grossesse Sur le Cancer Du Sein

- Effet Protecteur de la Grossesse ?
 - Réduction Significative du Risque de Décès de 41% (Azim et al Eur J Cancer 2011)
- Pourquoi ?
 - Healthy Mother Effect (Sankila et al : Am J Obst Gynecol 1994)
- Autres Hypothèses :
 - Effet Immunogène de la grossesse avec immunisation contre Ca15.3 (Ag embryonnaire)
 - Réduction significative des RE alpha, des RP et de HER2/neu et augmentation des RE beta jusqu'à 10 ans après la grossesse (Asztalos et al, Cancer rev res 2010)

Grossesse au décours d'un cancer du sein :

Impact Du Délai de Survenue de la Grossesse



Survie Sans Récidive Meilleure
si Grossesse < 2 ans après BC

HR=0,56;95%CI 0,34-0,92,

p=0.02

Délai fin du traitement et Grossesse

Risque Tératogène :

- Grossesse au moins 1 an (voire 2 ans) après la Chimiothérapie
- 3 mois après arrêt Tamoxifène même si peu de preuves

Si la grossesse est autorisée
après Cancer du Sein

... Les patientes sont-elles enceintes ?

Impact de la Chimiothérapie sur la Fonction Ovarienne

Risque D'Aménorrhée Chimio-Induite		
Risque > 80%	Risque de 30 à 70%	Risque < 20%
6 FEC 100 et Femme > 39 ans	6 FEC et Femme 30-39 ans	6 FEC 100 et Femme <30 ans

FEC : Fluorouracile, Epirubicine, Cyclophosphamide

Torino et al, Crit Rev Oncol Hematol 2014

Levine et al, J Clin Oncol, 2010

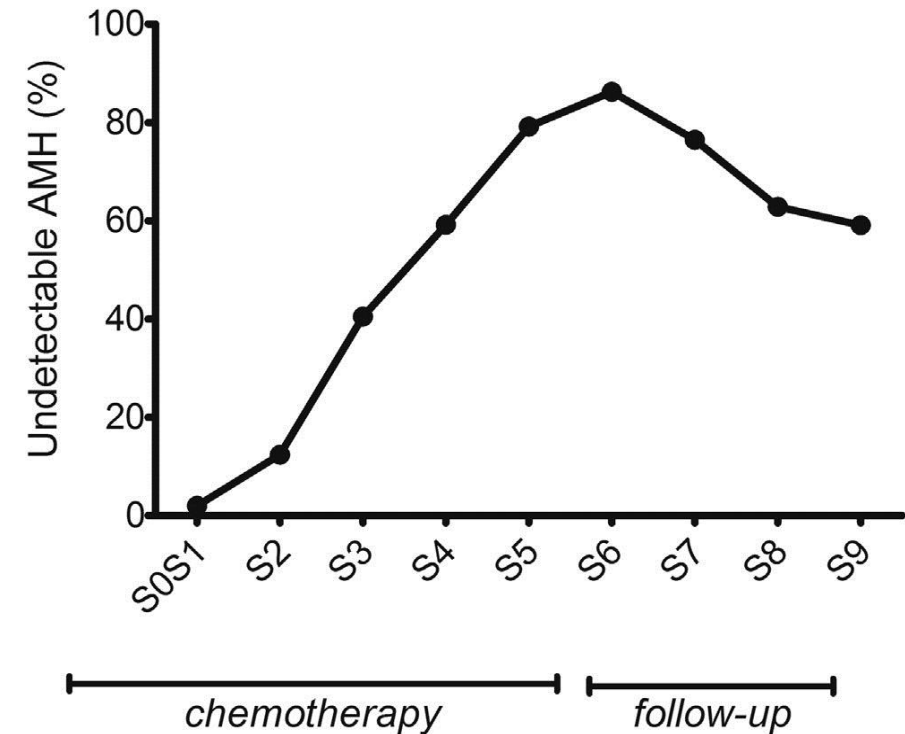
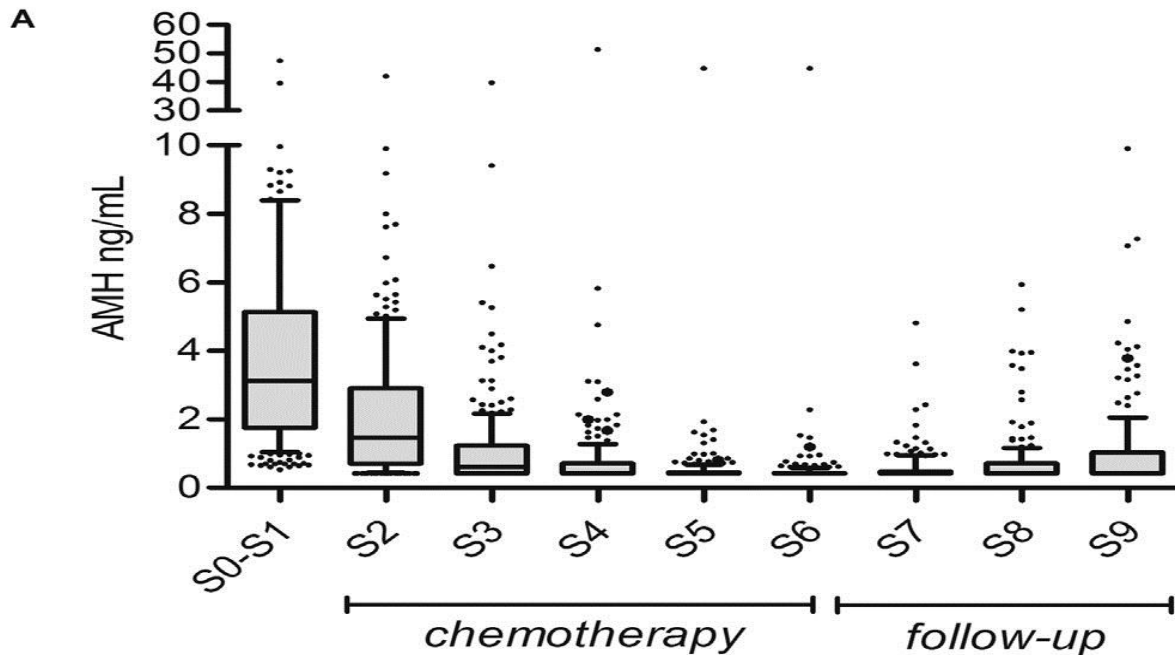
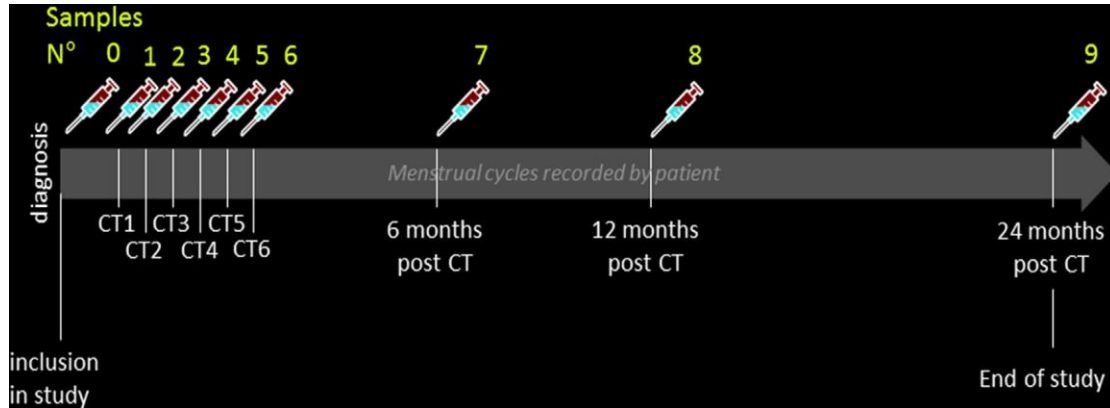
Petrek et al, J Clin Oncol, 2006

Impact Sur la Fonction Ovarienne :

- Fonction de l'âge de la patiente et de la réserve ovarienne
- Fonction du Traitement
- Fonction de la réserve ovarienne

Fonctions Ovariennes → Fonction Endocrinienne ≠ Fonction Reproduction

Etude RESOVA : Evolution AMH et Chimiothérapie



Proportion of patients with undetectable serum AMH chez 250 Femmes en âge de procréer (mean : 34,8 ans) après chimiothérapie

Etude RESOVA : Evolution AMH et Chimiothérapie

**60% des Femmes en âge de Procréer ont une AMH Effondrée
24 mois après la fin de la Chimiothérapie**

Proportion de patientes avec AMH indétectable chez 250 Femmes en âge de procréer (moyenne d'âge : 34,8 ans) après chimiothérapie

Taux de Grossesse Spontanée après Cancer du Sein

- Taux de 3 à 7%

- Kojouharova et al, Gynecol Obstet Fertil 2008
- Ives et al, BMJ 2007
- Kroman et al, Acta Oncol, 2008
- Litton JK. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:137–45.
- Population-Based Studies- Gersti B, *Clin Breast Cancer* 2017.

- Jusqu'à 12,7% dans l'étude OBAMA

- Hamy et al, RBM online, 2016
- Environ 14% in case-control studies –Gersti B, *Clin Breast Cancer* 2017

- ➔ **Tx Faible de grossesse car :**

- Âge de la patiente (↘ réserve ovarienne)
- Projet différé par le Cancer
- Chimiothérapie est Gonadotoxique...

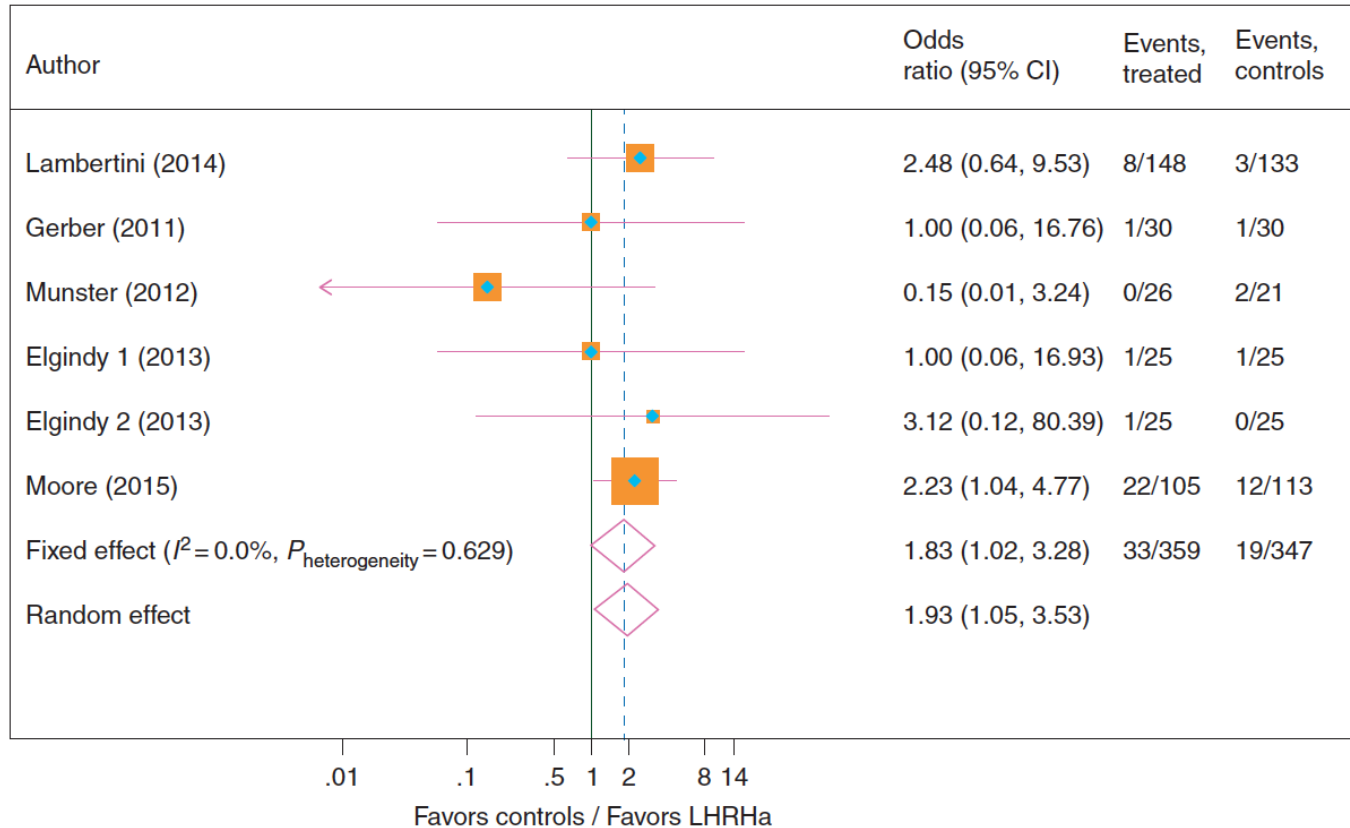
Femme Jeune Et Cancer du Sein

↔ Proposition de Préservation de la Fertilité

- **Modalités :**

- Analogue de la GnRH pendant la chimiothérapie
- Vitrification Ovocytaire / Congélation Embryonnaire :
 - Nécessité Stimulation Ovarienne par aGnRH :
 - Risque Oncologique ?
 - Problème de la Tumeur en place si Chimiothérapie Néoadjuvante ?
- Cryoconservation du Cortex Ovarien
 - Stade « Expérimental » (greffe ovarienne dans cadre PHRC)
- Maturation Ovocytaire In Vitro
 - Stade « Expérimental »

Protection Ovarienne par Analogue de la LHRH



- Amélioration taux de Grossesse

- OR 1,83 (1,02-3,28) ; p=0.04

Mais...

- 33 grossesses chez 359 Femmes (9,2%) versus 19 Grossesses chez 347 Femmes (5,5%)

La Protection Ovarienne par Analogue de la LHRH ne doit pas être considérée comme un moyen de préservation de la Fertilité compte tenu du taux de grossesse.

Préservation Embryonnaire et Cancer du Sein

Résultats

- **Data Limitée – 1 Etude avec suivi « long »:**
 - 131 Femmes avec Cancer du Sein Précoce et FIV
 - 33 patientes ont consulté Après Cancer du Sein
 - 40 Transferts d'Embryon Congelé
 - 18 Grossesses (25 enfants)
- Taux de Succès : $18/40 = 45\%$

Oktay K, Turan V, Bedoschi G, et al. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. J Clin Oncol 2015; 33:2424 – 2429

Lambertini et al Controversies about fertility and pregnancy issues in young breast cancer patients: current state of the art

Attente d'autres résultats : PREFER Study....

Préservation Embryonnaire et Cancer du Sein

Sécurité Oncologique

- 120 Femmes, Stimulation Ovarienne FIV au Diagnostic de Cancer du Sein
 - Utilisation letrozole
 - Suivi Médian 5 ans
 - Pas de Différence Significative sur survie entre les Sous Groupes
 - [hazard ratio (HR) 0.77; 95% CI, 0.28 – 2.13; P =0.61].
 - Tx de Récidive à 5 ans : 5% (6/120) (vs 5.5% (12/217) chez femmes sans stimulation)
- Pas de différence Significative observée si :
 - Si Tumeur en place ou non (i.e. avant ou après chirurgie)
 - En fonction du Statut BRCA
 - En fonction du statut des récepteurs hormonaux

Oktay K, Turan V, Bedoschi G, et al. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. J Clin Oncol 2015; 33:2424 – 2429

Kim J, Turan V, Oktay K. Long term safety of letrozole and GnRH for fertility preservation with breast cancer. JCEM;101(4):1364-1371

Rodgers R et al, The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. Human reproduction 2017:1033-1045

Problèmes à Résoudre sur Préservation Fertilité

- Préservation **Embryonnaire** Versus Préservation **Ovocytaire** ?
 - i.e. **préservation fertilité du COUPLE versus FEMME**
 - Femme Seule ou Séparation Ulérieure
 - Mais Résultats Vitrifaction semblent moins bons
- Tumeur en place (Chimiothérapie Néo-adjuvante) et Induction Ovulation Multifolliculaire
- Protocole de Stimulation : avec ou sans Anti-Aromatase (quid AMM) ou Tamoxifène ?
 - Résultats de l'étude PRESAGE en attente
- Impact sur le Pronostic Oncologique ?

Conclusion 1 : Cancer du Sein < 40 ans

- **Intégrer le projet de Grossesse dans le Plan de Soins :**
 - Préservation de la Fertilité à proposer dès le Diagnostic
 - Discuter modalités de Préservation (ovocytaire / embryonnaire)
 - Après le Traitement – Réévaluer le Désir de Grossesse
- **Résultats de la Préservation à Evaluer :**
 - En termes de Grossesse
 - En termes de Sécurité Oncologique

Conclusion 2 : Grossesse après Cancer du Sein

- Sécurité Oncologique paraît Satisfaisante
- **Délai de la Grossesse :**
 - Toujours plus de 1 à 2 ans après la fin de la Chimiothérapie (/risque tératogène)
 - À moduler en fonction du risque de récurrence du Cancer du Sein :
 - Pour les cancers du **Sein Triple Négatif** : **Plus de 3 ans** ?
 - Pour les autres cancers du Sein :
 - Si RH + stades précoces : critères d'inclusion de l'essai Positive : **entre 18 et 30 mois** avec interruption de l'hormonothérapie
 - Si stade avancé : attendre au moins 2 à 3 ans ?
 - Quel Bilan avant autorisation grossesse ?

FIN

