

Traitement de l'infertilité chez les patientes atteintes d'un cancer de la sphère génitale

JN Hugues, M.D., Ph.D.

Service de Médecine de la Reproduction

Hôpital Jean Verdier - Bondy - Université Paris XIII

Congrès de la Société Vietnamienne de Gynécologie Obstétrique

Hanoï 16 - 17 Mai 2016

Incidence du cancer du sein

Aux USA

Siegel et al., CA Cancer J Clin 2014

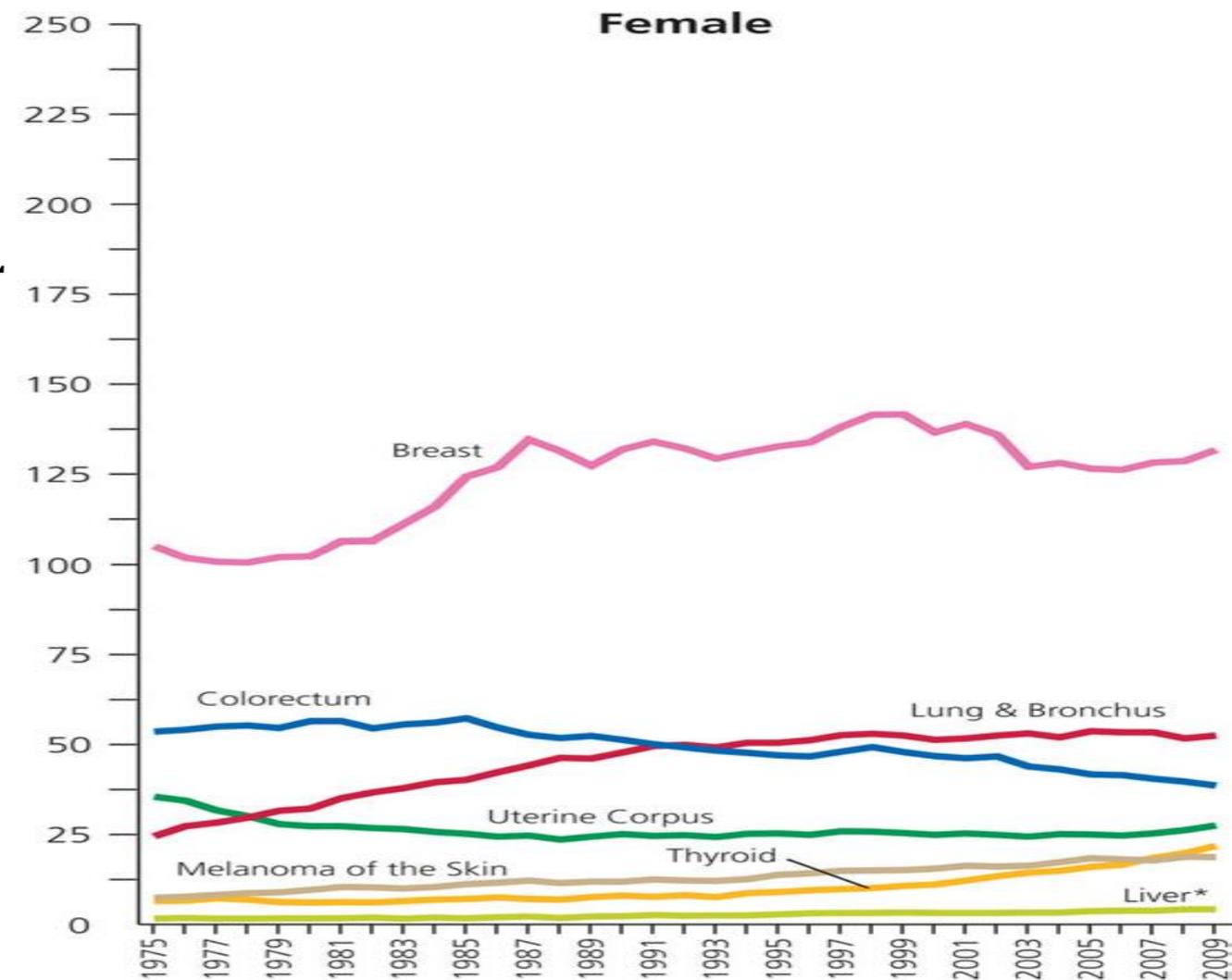
810.000 nouveaux cas de cancer en 2014

- Cancer du sein : 29% (235.000)
- 15% chez les femmes en âge de procréer

*35.250 femmes de 30 - 40 ans
diagnostiquées chaque année.*

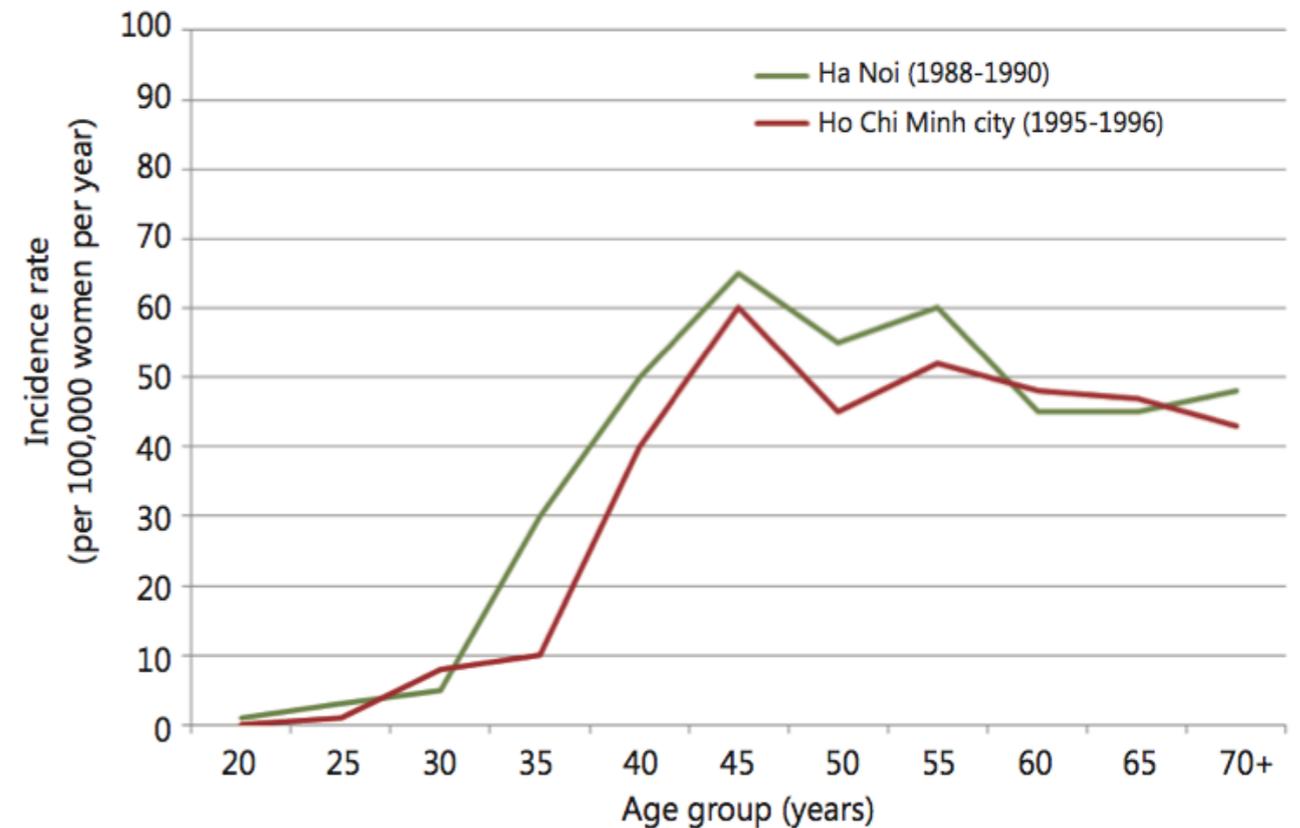
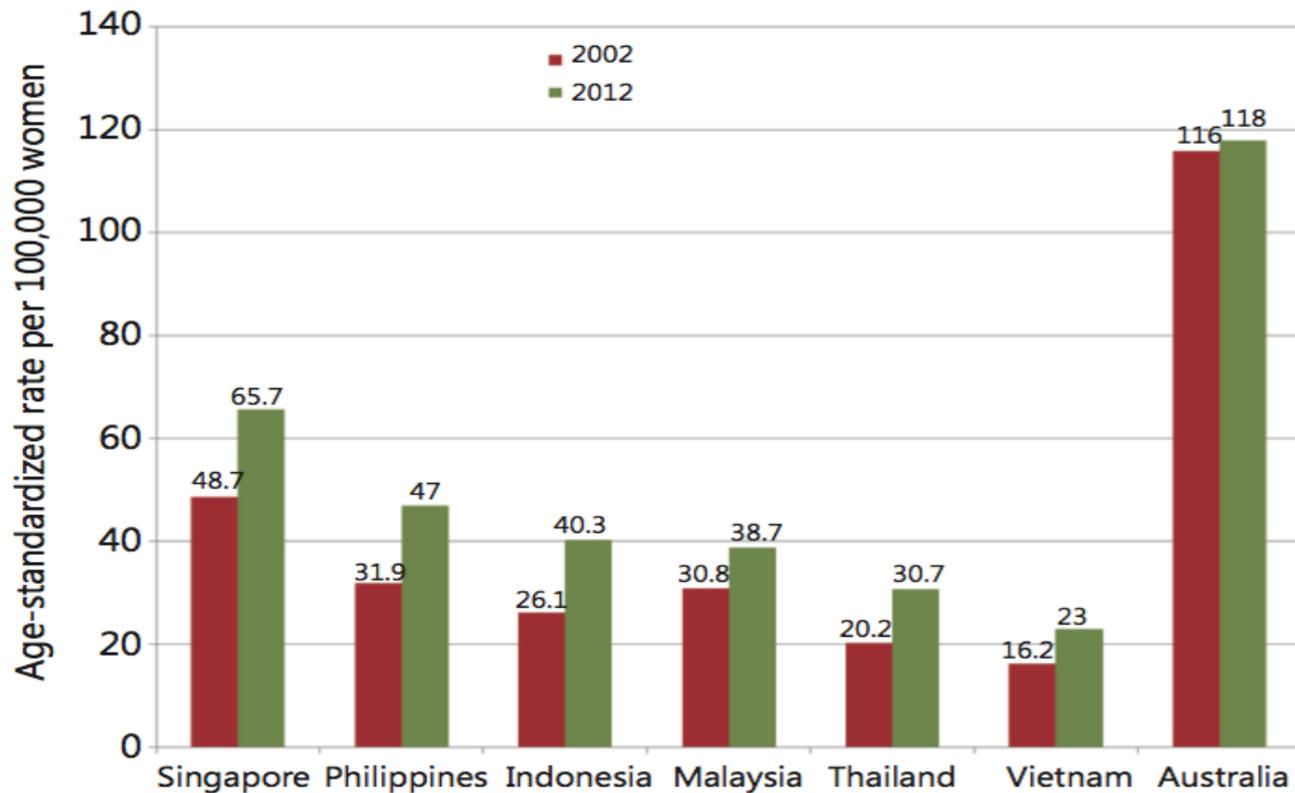
En France

7.000 nouveaux cas de cancer du sein
chaque années chez les femmes < 35 ans



Cancer du sein Vietnam

Trieu et al. Cancer Biol Med 2015.



Cancer du sein au Vietnam

Incidence plutôt faible
mais en augmentation

2012: 11.060 Nouveaux cas (64.7 % < 50 ans)

-Baisse de fertilité 7.3...1.8 en 50 ans

-1^{er} enfant après 25 ans

- Obésité 5 12% en 35 ans

- Campagne de dépistage

Cancer du sein au Vietnam

Augmentation de 25 – 45 ans

•Hanoi: 29.7 / 100.000

•HCMC: 19.4 / 100.000

Obésité – Tabac – Alcool:

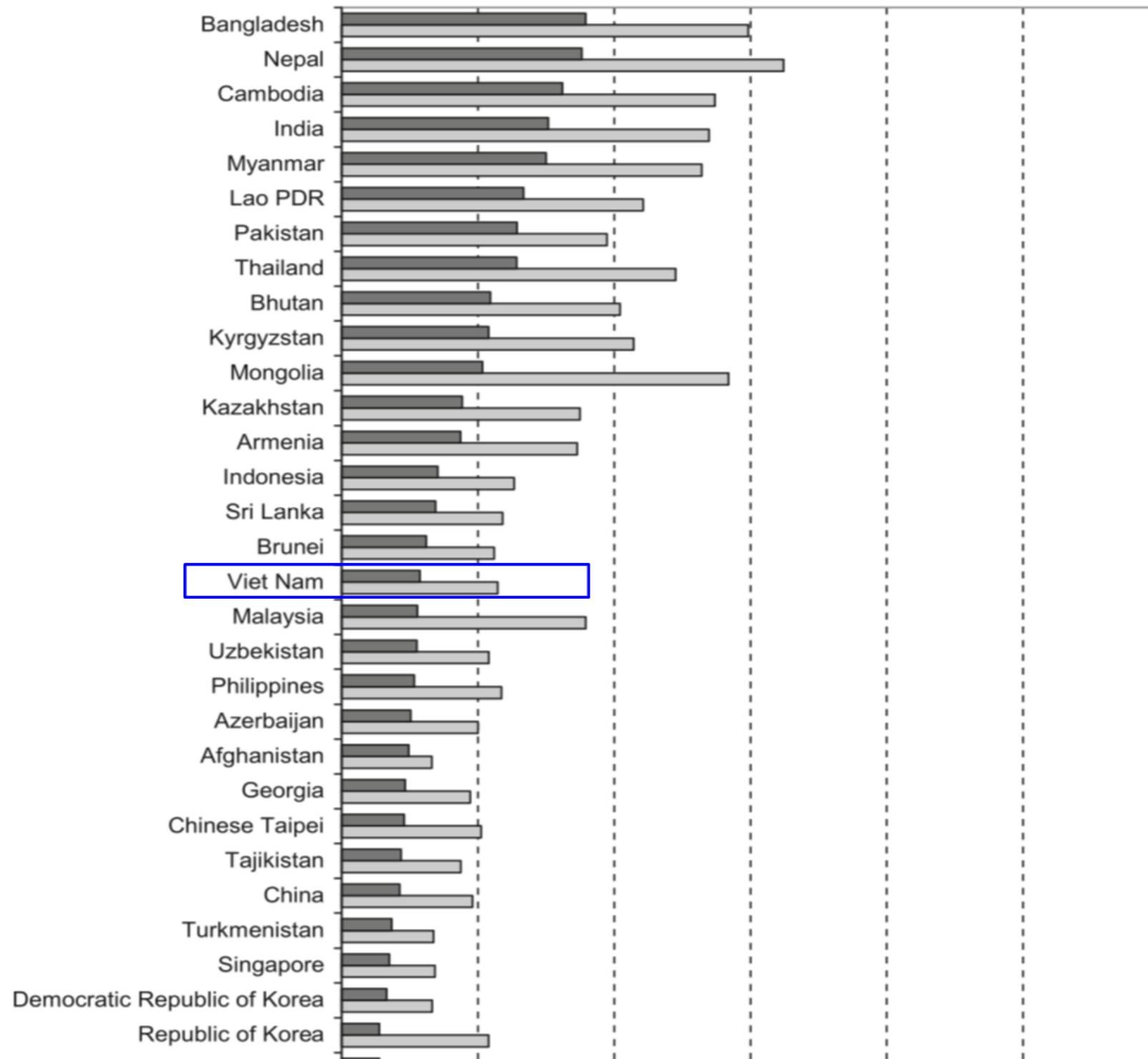
3 fois plus élevé

BRCA mutation: identique

Cancer du col (registre mondial 2008)

Arbyn et al. Annals of Oncology 2011

Asia



Cancer du col au Vietnam

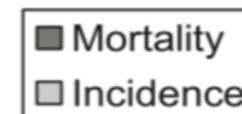
29 Millions de femmes > 15 ans

Chaque année

6.000 nouveaux cas

2nd cause de cancer

chez femmes de 15-44 ans



World age-standardised rates of incidence of and mortality from cervical cancer (per 100 000 women-years)

Taux de survie des femmes avec cancers du sein ou génitaux en Europe 1997 - 2007

EUROCARE 5 study European Journal of Cancer 2015

Breast (Women)

European age-specific and age-standardised observed (obs, %) and relative (rel, %) survival

Age group	Number of cases		1-year	3-year	5-year
15-44	126,211	obs	98.1	91.3	85.6
		rel	98.2	91.6	86.1

Cervix uteri

European age-specific and age-standardised observed (obs, %) and relative (rel, %) survival

Age group	Number of cases		1-year	3-year	5-year
15-44	39,114	obs	94.2	83.6	80.3
		rel	94.3	83.9	80.6

Corpus uteri

European age-specific and age-standardised observed (obs, %) and relative (rel, %) survival

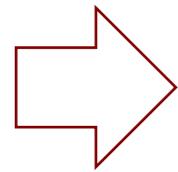
Age group	Number of cases		1-year	3-year	5-year
15-44	6,241	obs	96.5	91.2	88.9
		rel	96.6	91.5	89.4

Ovary and uterine adnexa

European age-specific and age-standardised observed (obs, %) and relative (rel, %) survival

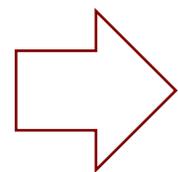
Age group	Number of cases		1-year	3-year	5-year
15-44	14,549	obs	90.9	78.2	70.5
		rel	91.0	78.4	70.9

Le désir de grossesse après le cancer



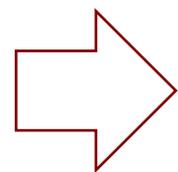
Augmentation de l'âge à la 1^{ère} grossesse > 30 ans

Pison et al., Bull Cancer.2010



Les survivantes plus concernées par leur future fertilité que la population générale (matchée pour âge and gravidité)

Ruddy et al., breast 2007



Chimiothérapie moins toxique ($\approx 30\%$) permet de mieux préserver la fertilité

Partridge et al., J Clin Oncol 2004

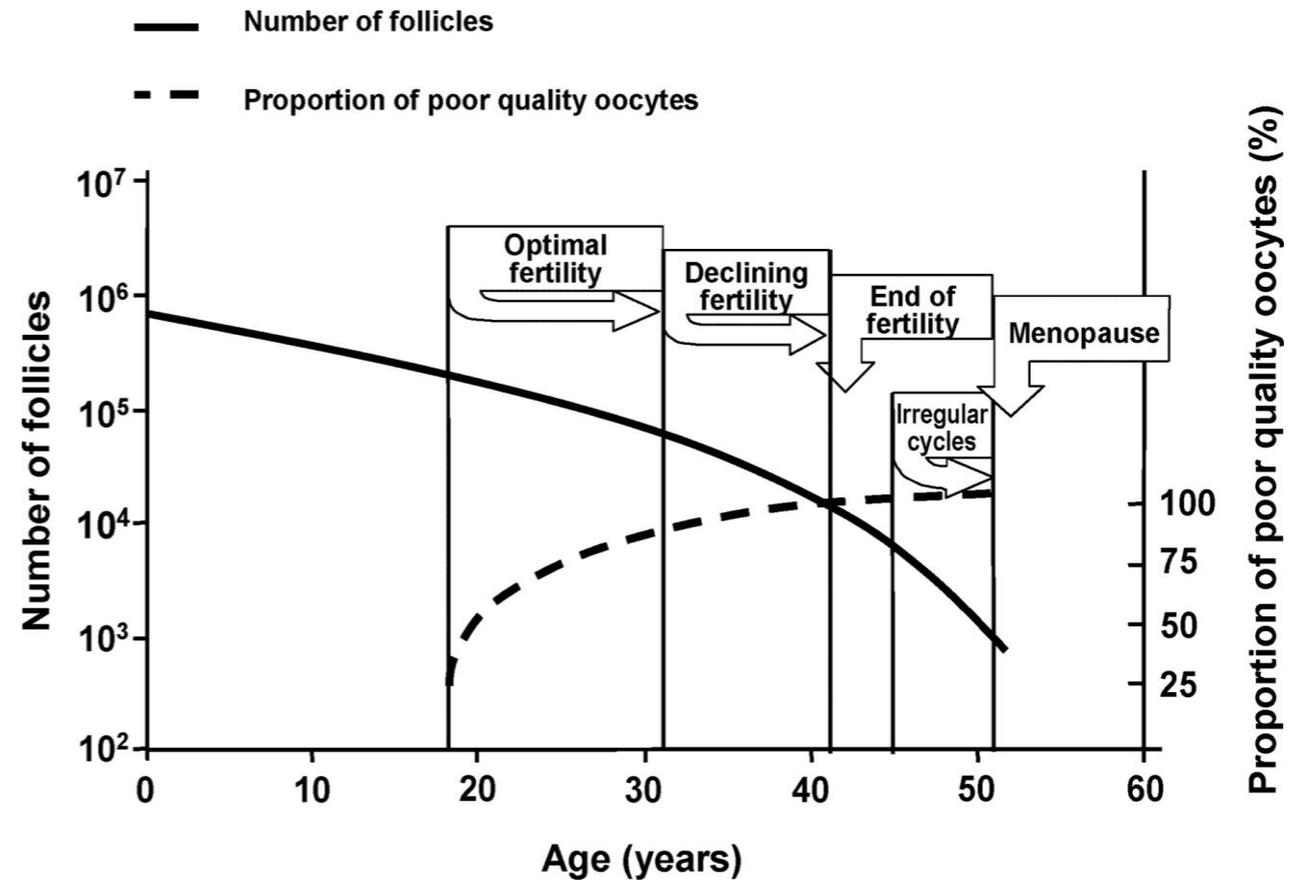
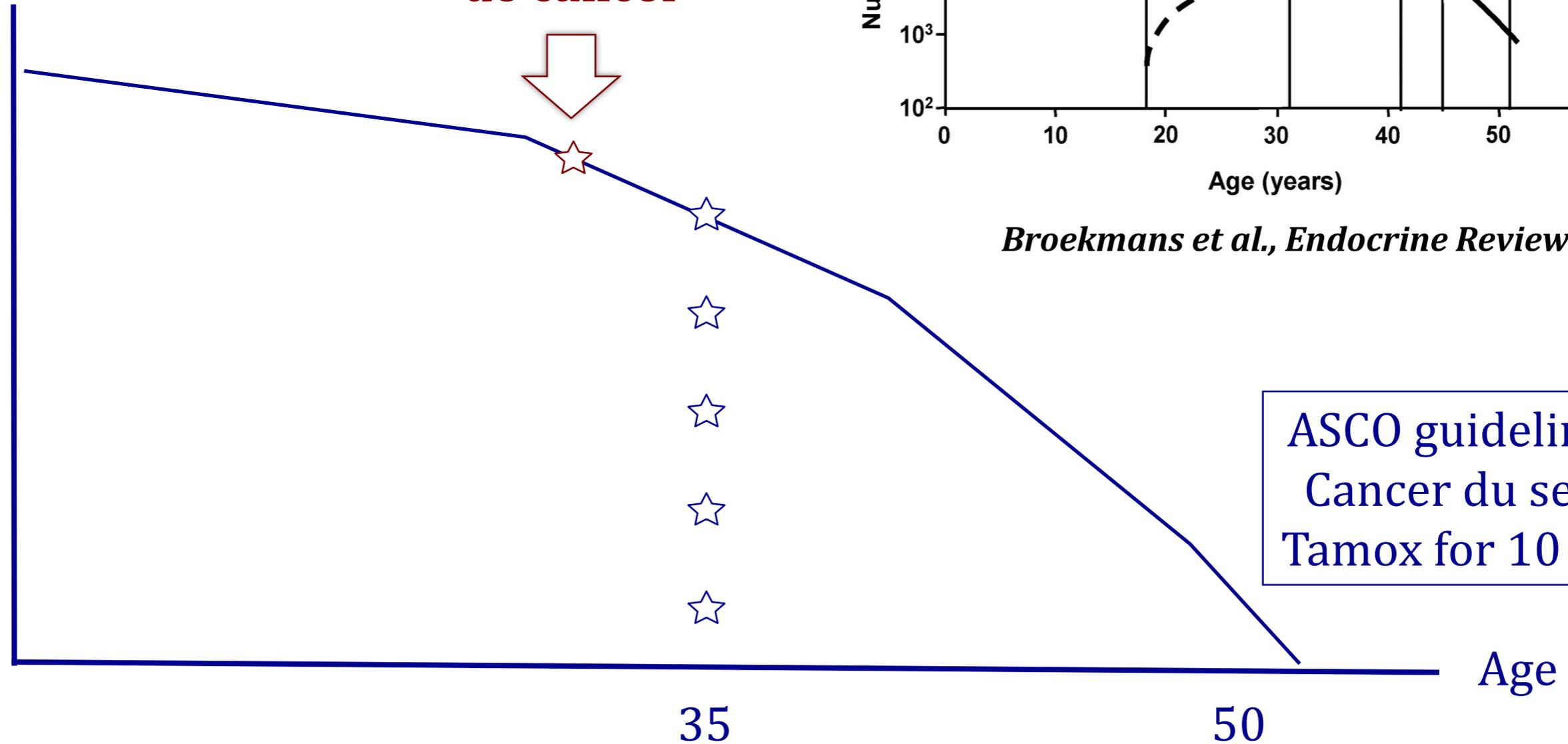
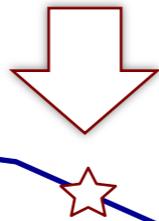
Fertilité après cancer : un souci majeur

Cancers génitaux : femmes à risque d'infertilité !

Déclin de la fécondité par cycle après 35 ans

Primordial Follicules

Diagnostic de cancer



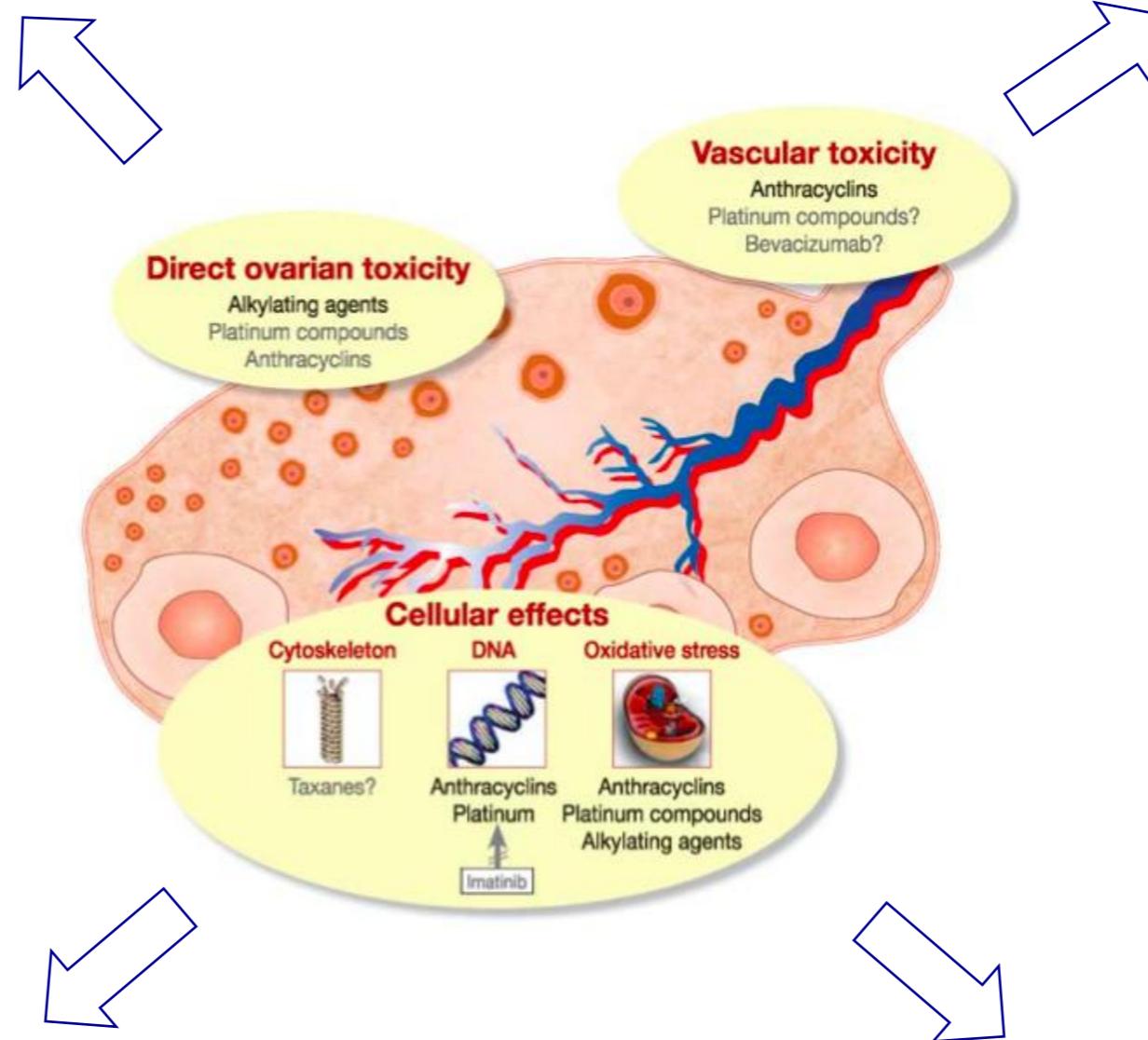
Broekmans et al., Endocrine Reviews 2009

ASCO guidelines
Cancer du sein
Tamox for 10 yrs

Toxicité gonadique de la chimiothérapie

Fibrose du tissu ovarien

Dommmages vasculaires



Apoptose des follicules primordiaux et primaires

Activation folliculaire « burn-out »

Oktay et al., Cancer Treat Rev 2012

Blumenfeld et al., Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012

La fonction ovarienne après chimiothérapie

Age

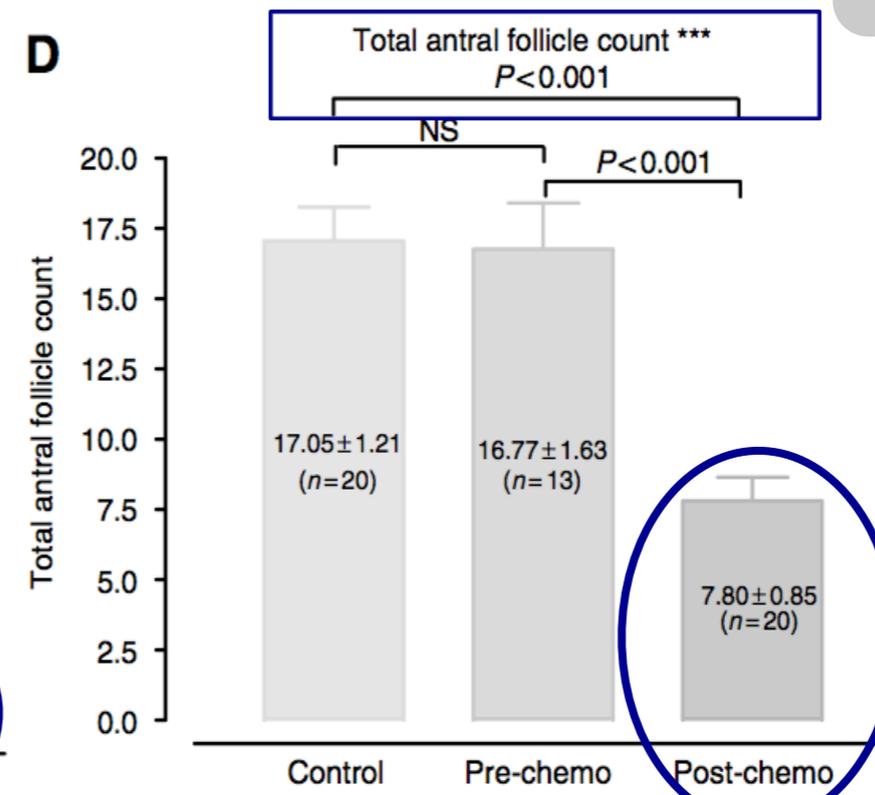
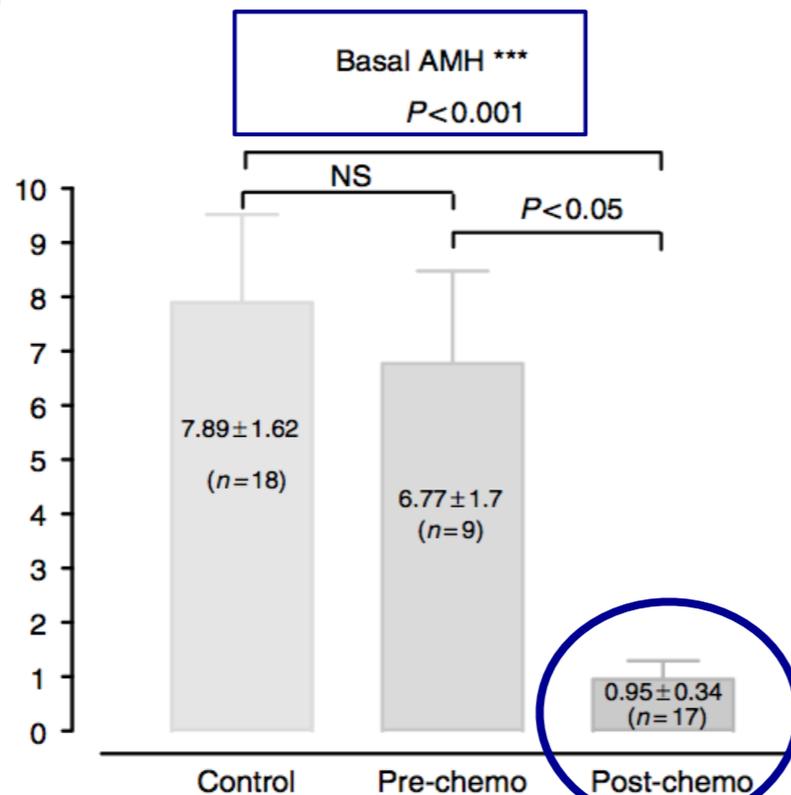
Type de cancer

Statut folliculaire ovarien

Protocoles Chimio

Sensibilité / chimio

Doses de chimio



Diminution de la réserve ovarienne

Fertilité des survivants de cancer du sein

Incidence des grossesses spontanées

➔ 8% chez femmes < 35 ans

Blakely et al., Cancer 2004

➔ 6% chez femmes < 40 ans

Oven Ustaalioglu et al., J BUON 2011

➔ 3% chez femmes < 45 ans

Mueller et al., Cancer 2004

➔ 173 taux de naissance chez 5725 femmes < 45 ans (3%)

Kroman et al., Lancet 1997

Hormonaux dépendance des cancers génitaux

En théorie

Vrai pour cancers du sein et de l'endomètre

En pratique

Effets d'une stimulation ovarienne sur incidence des cancers ?

Risques de cancer après traitement d'infertilité

Etude de cohorte - 25 ans de suivi

Kessous et al. J Canc Res Clin Oncol 2016

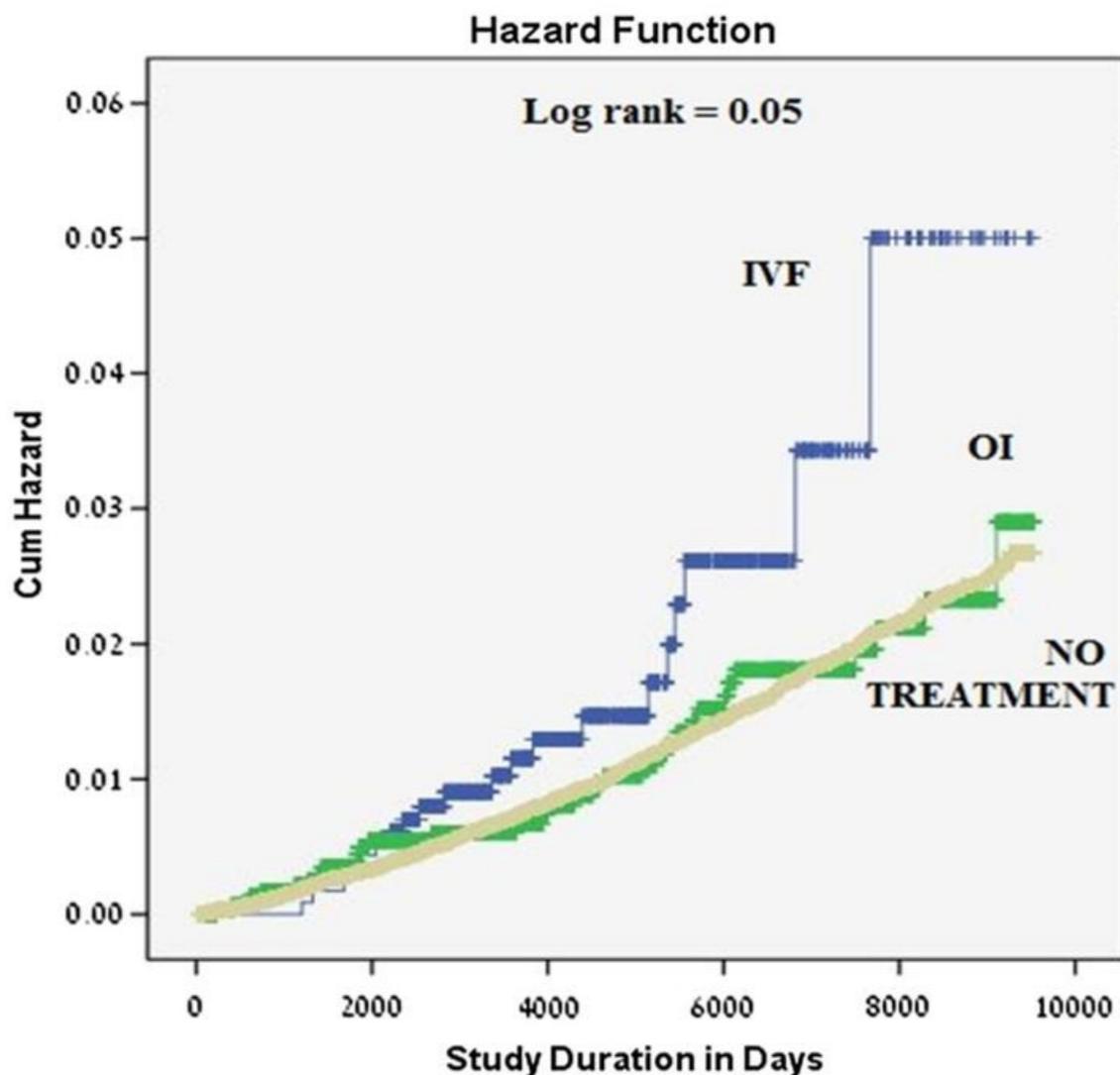


Table 2 Incidence of malignancies during the follow-up period in patients with and without a history of fertility treatment

	IVF (<i>n</i> = 1149) (%)	OI (<i>n</i> = 3214) (%)	No treatment (<i>n</i> = 101,668) (%)	<i>p</i> value
Ovary (<i>n</i> = 58)	0.26	0.03	0.05	0.009
Uterine (<i>n</i> = 61)	0.30	0.12	0.05	0.004
Cervix (<i>n</i> = 239)	0.3	0.2	0.2	0.868
Breast (<i>n</i> = 528)	0.4	0.5	0.5	0.926
Total	1.7	1.0	1.0	0.057

Les traitements de FIV mais pas la stimulation ovarienne (anovulation) sont des facteurs de risque indépendants pour le développement de cancers de l'ovaire et de l'utérus

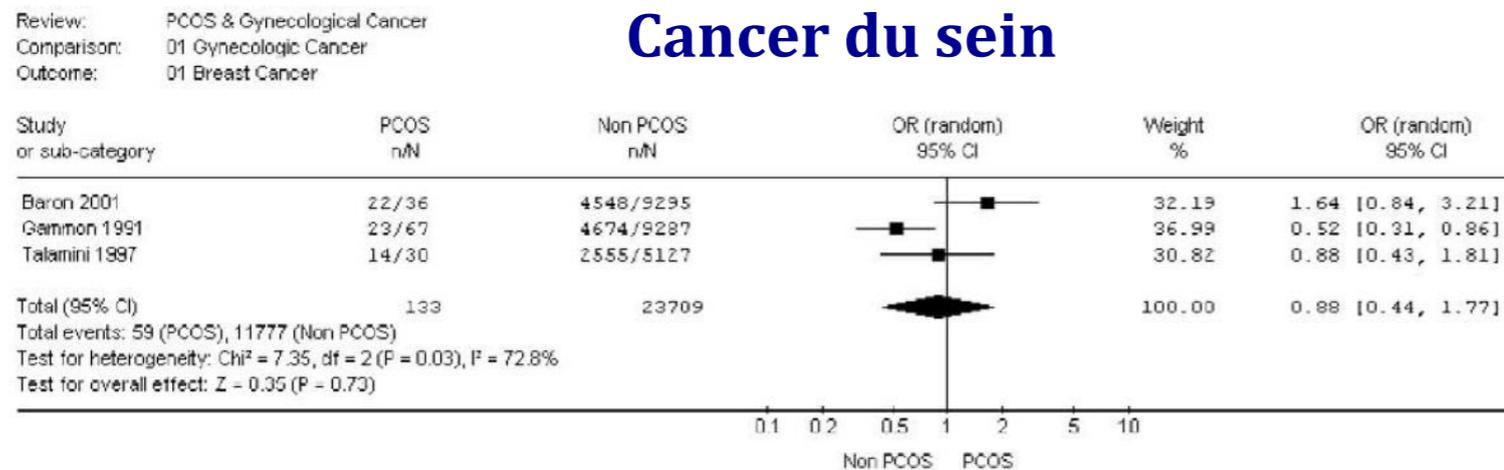
Le cas particulier des PCOS

Facteurs de risque:

- Hyper-oestrogénie sans sécrétion de Progestérone.
- Hyperinsulinisme + IGF1
- Augmentation des co-activateurs des récepteurs stéroïdiens dans l'endomètre
- Hyper-expression de LH en cas d'adéno-carcinome utérin

Chittenden et al. RBM 2009

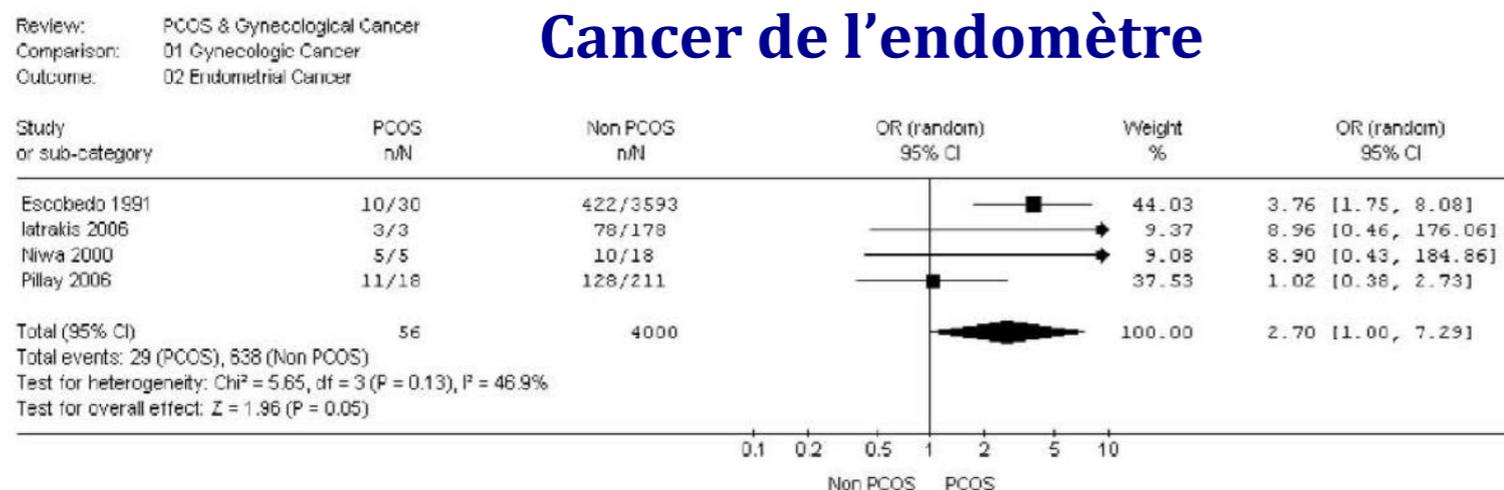
a



Conclusions

- Peu d'études
- Hétérogénéité majeure

b



- Risque de cancer de l'endomètre probable en l'absence de P
- Confirmé par une large étude Danoise (Gottschau Gyn Oncol 2015)

Quelle stratégie devant une hyperplasie atypique complexe ou un cancer de l'endomètre Grade 1

Traitement progestatif à dose anti-gonadotrope > 6 mois

Fertility-preserving treatment in complex atypical hyperplasia and early endometrial cancer in young women with oral progestin: Is it effective?

Baek et al. Obstet Gynecol Sci 2016

Complète régression: 88.9 % (CAH) – 53.8% (G1EC)

Problème de l'infertilité

4 – 5.5 % EC avant l'âge de 40 ans – 70 % nullipares

Autorisation pour 1 grossesse dans les meilleurs délais après contrôle de la négativité de la biopsie endométriale

Hyperplasie atypique – Cancer de l'endomètre Grade 1

Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. **Simpson et al. Gynecol Oncol 2014**

30 patients (68.2%) consultation d'un Endocrinologue de Reproduction

Interventions

11 (37.9%) 1 ou plusieurs traitements de l'infertilité:

- Clomiphene (n = 7, 63.6%)
- Insemination intra-utérine (n = 4, 36.4%),
- FIV (n = 7, 63.6%).

Résultats

6 (54.5%) pas de grossesse - 2 (18.2%) au moins un enfant né (4 naissances au total) - 3 (27.2%) FCS

33 patients: pas de traitement de l'infertilité

29 (96.7%) pas de grossesse, 3 perdues de vue, 1 (3.3%) un enfant né.

Hyperplasie atypique – Cancer de l'endomètre Grade 1

Factors affecting pregnancy outcomes in young women treated with fertility preserving therapy for well-differentiated endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. **Inoue et al. Reprod Biol Endo 2016**

	Pregnancy	Non-pregnancy
Natural insemination (%)	41 (71.9)	28 (52.8)
• No infertility treatment (%)	18 (31.6)	8 (15.1)
• Timing treatment (%)	8 (14.0)	8 (15.1)
• Clomifene-timing treatment (%)	8 (14.0)	6 (11.3)
• HMG-timing treatment (%)	7 (12.3)	6 (11.3)
IUI (%)	3 (5.3)	5 (9.5)
IVF/ICSI (%)	13 (22.8)	20 (37.7)
Total	57 (100)	53 (100)

Fécondabilité relativement faible

Facteurs de succès: âge < 35 ans – endomètre > 7 mm – nb faible de curetage

Hyperplasie atypique – Cancer de l'endomètre Grade 1

Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. **Koskas et al. Fertil Steril 2014**

22 études (351) patientes

111 (31.6%) au moins une grossesse

- 60 (54.1%) après ART
- 29 (26.1%) spontanément.
- 22 (19.8%) mode de conception non précisé.

Age des patientes au moment de la conception

- G spontanée: 32.1 ans (22–42)
- Après ART : 32.0 ans (20–40).

Prudence pour la conduite à tenir en cas de désir de grossesse

Pas d'évidence que ART augmente le risque de récurrence

Evaluation de la réserve ovarienne: indispensable

Décision adaptée à l'âge et à l'obésité. Privilégier une grossesse rapide.

Quelle stratégie devant un cancer du col ?

Cancer In situ ou micro-invasif Stade 1A1: Conisation

Stade 1A2 - 1B1: traitement chirurgical (trachélectomie) ± Radiothérapie

Problématique de l'infertilité

- Effets de la chirurgie sur le col: cathétérisme difficile
- Effets utérins de la radiothérapie: utérus radique (implantation diminuée)

Options si désir de grossesse

IIU ou FIV pour l'obtention d'une grossesse singleton

Quelle stratégie devant un cancer du col ?

Risques obstétricaux

Fausse couche du premier trimestre :16% (NS)

Perte foetale du deuxième trimestre de 10%,

Accouchement au troisième trimestre : 68% dont 72% à terme.

Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis.

Kyrgiou et al. Lancet 2006

Accouchement prématuré : RR 2,59, IC 95% (1,80-3,72)

Rupture prématuré des membranes : RR : 2,69, IC 95%(1,62-4,46)

Hypotrophie : RR d'enfant de moins de 2500g : 2.53, IC 95% (1,19-5,36)

Recours à une césarienne : RR: 3,17, IC 95% (1,07-9,40)

Risques corrélés à la hauteur de la conisation supérieure à 10 mm.
Intérêt du cerclage isthmique voire fermeture du col (Technique de Saling)

Assisted Reproductive Technology use and outcomes among women with a history of cancer

Luke et al. Hum Reprod 2016

441 femmes diagnostiquées avec cancer dans les 5 ans précédents l'ART

Age Moyen (+SD) au moment du diagnostic de cancer 33.4+5.7

Age moyen au moment de ART: 34.9+5.8

Diminution significative des chances de conception et de naissances vivantes avec ovocytes autologues

		Conception	Naissances Vivantes
Sein	AOR	0.20 [0.13, 0.32]	0.19 [0.11, 0.30]
Col	AOR	0.36 [0.15, 0.87]	0.33 [0.13, 0.84]
Cancer génital	AOR	0.49 [0.27, 0.87]	0.47 [0.25, 0.86]

Effets liés à l'état clinique des patientes avec cancer

Place de la préservation de la Fertilité

Mise en place d'une stratégie de Préservation de la Fertilité avant traitement

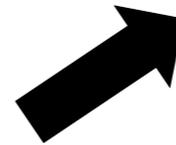
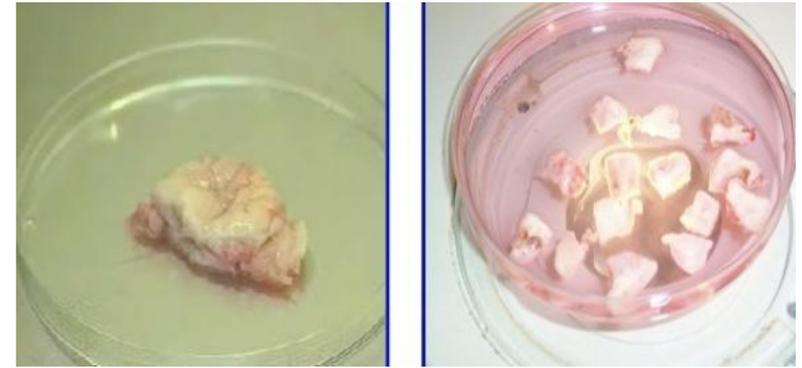
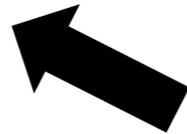
- Effets gonadotoxiques de la chimiothérapie
- Effets utérins de la radiothérapie: utérus radique (implantation diminuée)

Adresser « en urgence » la patiente dans un centre de Préservation de la Fertilité

Equipe multidisciplinaire

- Médecins de la Reproduction : information – choix des techniques selon la réserve ovarienne
- Biologistes de la Reproduction : information sur la congélation des gamètes, des embryons et du tissu ovarien
- Psychologues

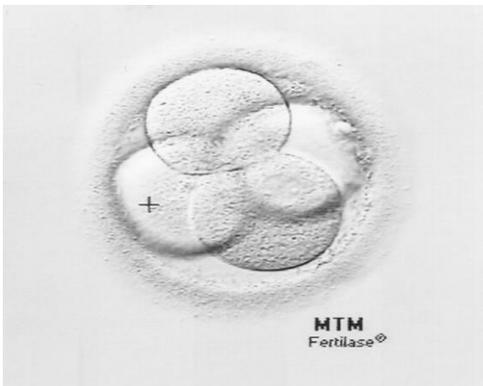
Techniques de Préservation de la Fertilité



Ovocyte cryo-préservation

**Maturation In Vitro
FIV**

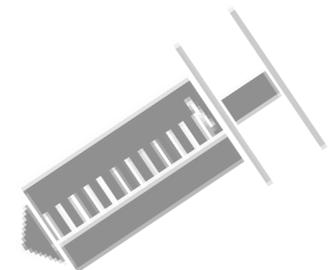
Embryon cryo-préservation



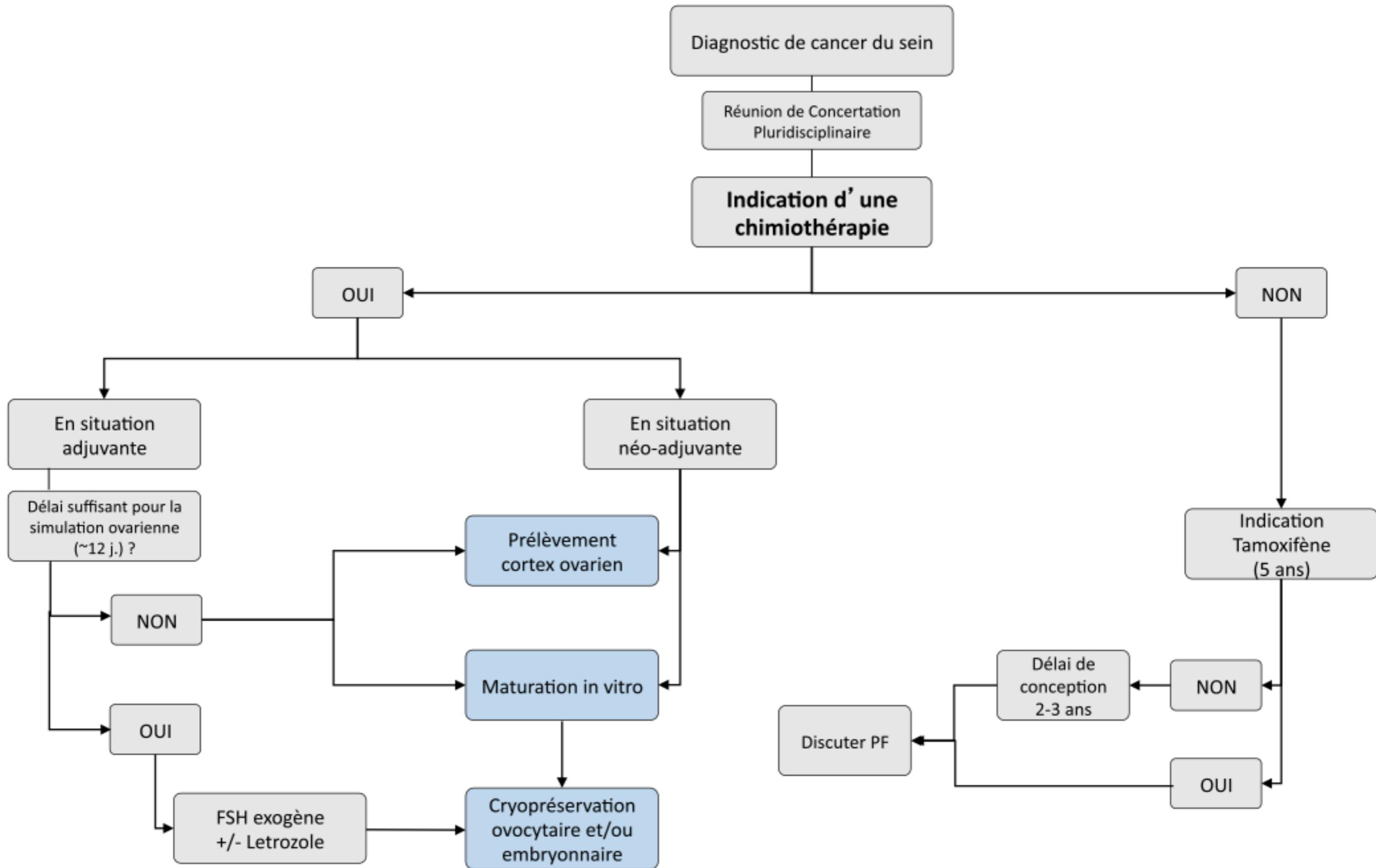
Tissu Ovarien
cryo-préservation

**Coelioscopie /
chirurgie**

Médical
traitement



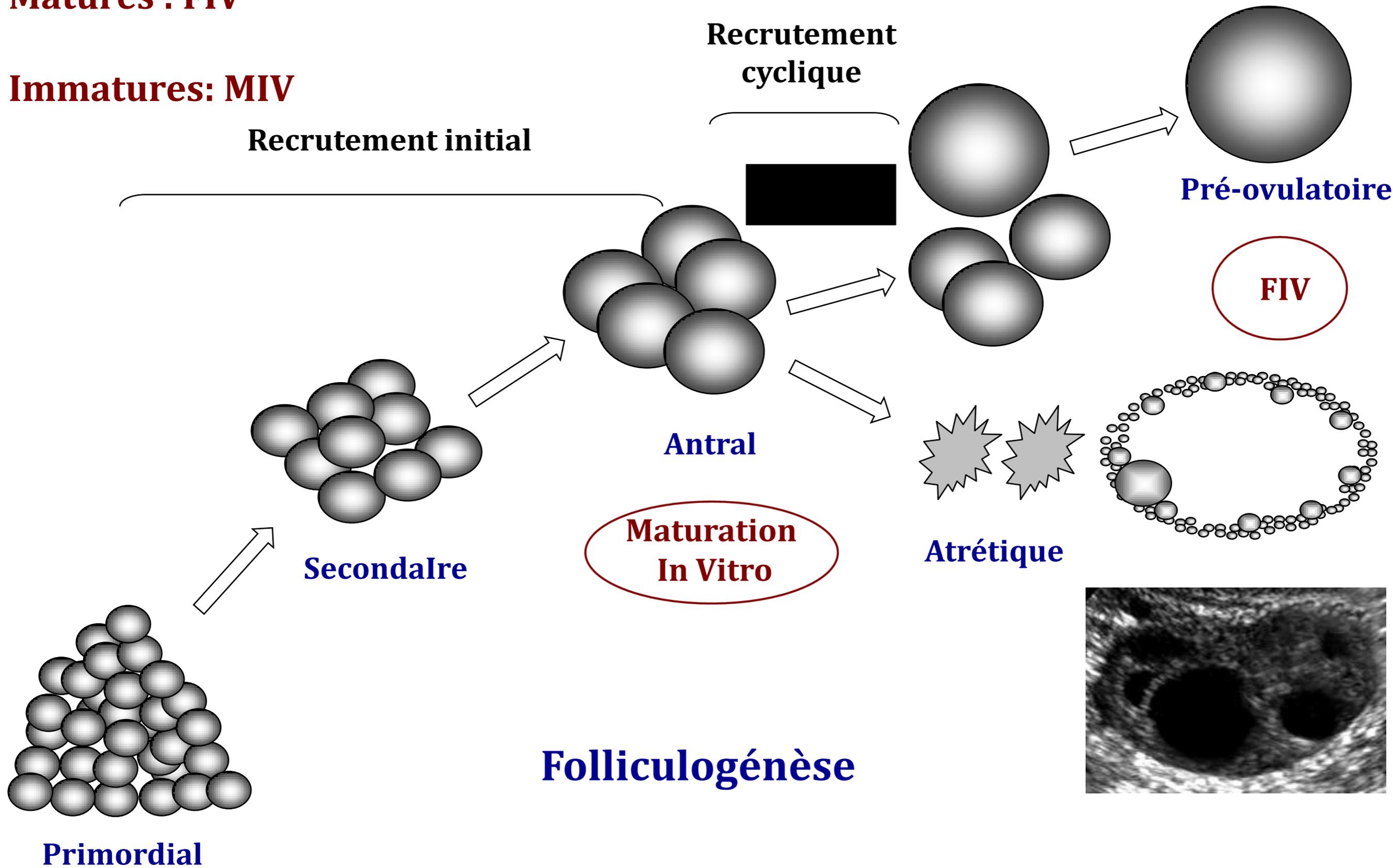
Stratégie pour cancer du sein



Le recueil ovocytaire

Matures : FIV

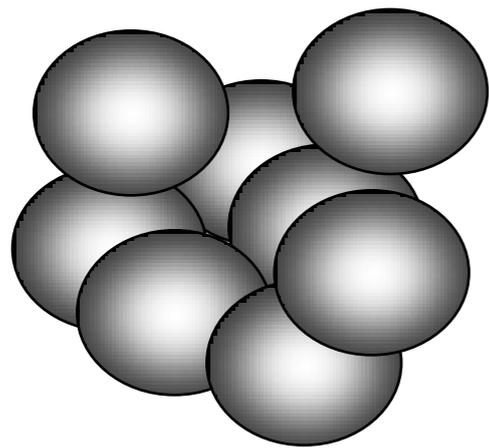
Immatures: MIV



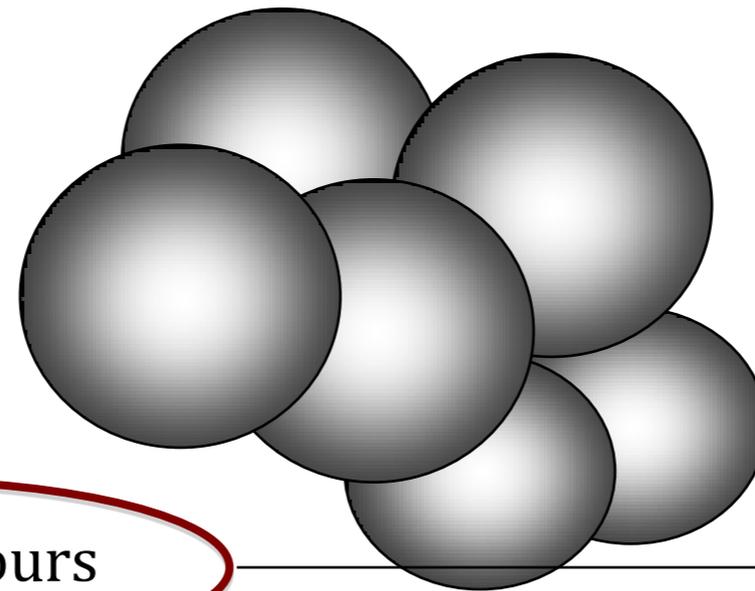
La FIV pour Préservation de la Fertilité

Le traitement « classique »

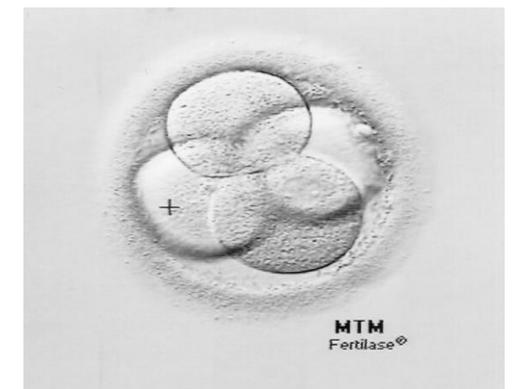
Administration
de FSH exogène



Environ 10 jours



Serum E2



Follicules antraux

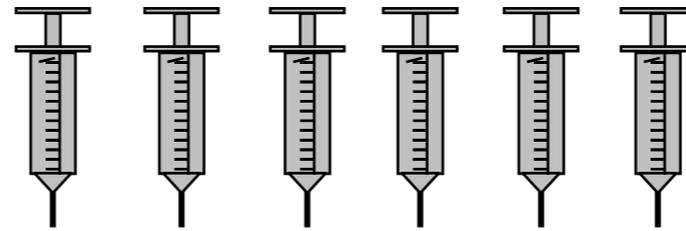
Follicules pré-ovulatoires

2 questions

Doit-on attendre le début du cycle pour stimuler l'ovaire ?
Peut-on utiliser des protocoles induisant une hyper-oestrogénie ?

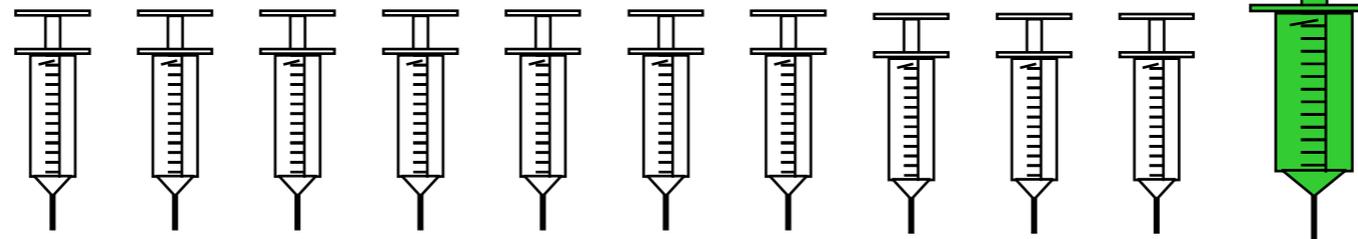
Protocole GnRH antagoniste classique

GnRH antagonistes 0.25 mg/d



FSH Exogène

hCG



Règles

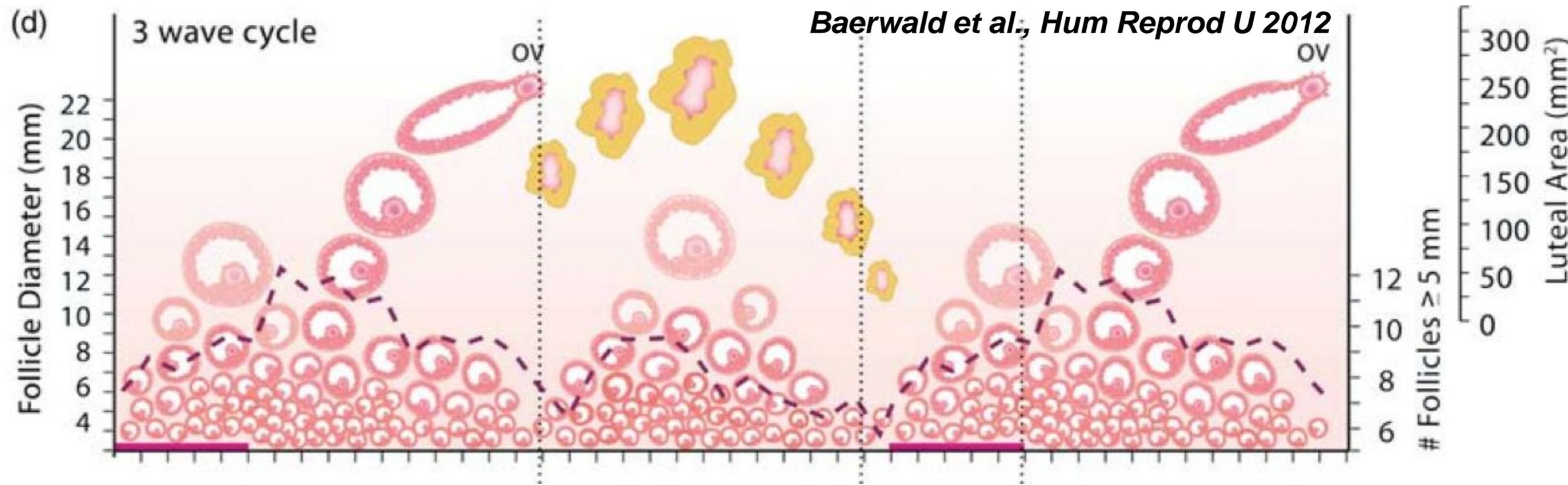
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Début de stimulation en phase folliculaire précoce

Flexibilité des protocoles GnRH antagoniste

« Random start » protocoles

Principe: multiples vagues de développement folliculaire

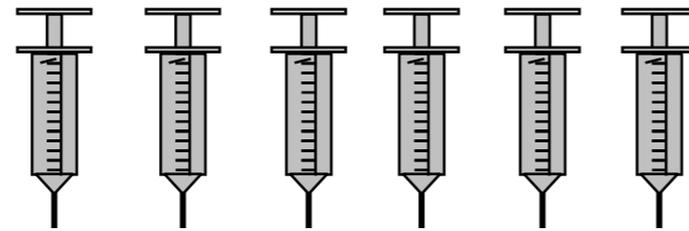


Initiation de la stimulation ovarienne en phase lutéale

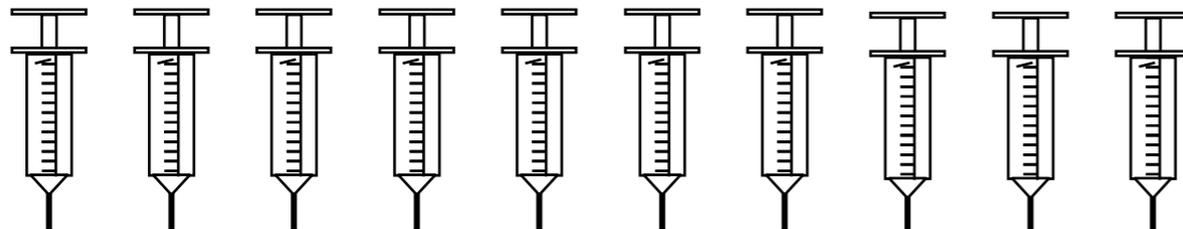
- Après une lutéolyse éventuellement induite par GnRH antagoniste
 - stimulation avec FSH

« Random start » GnRH antagoniste protocole

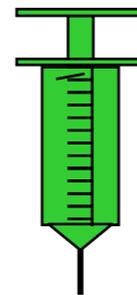
GnRH antagoniste 0.25 mg/d



FSH Exogène

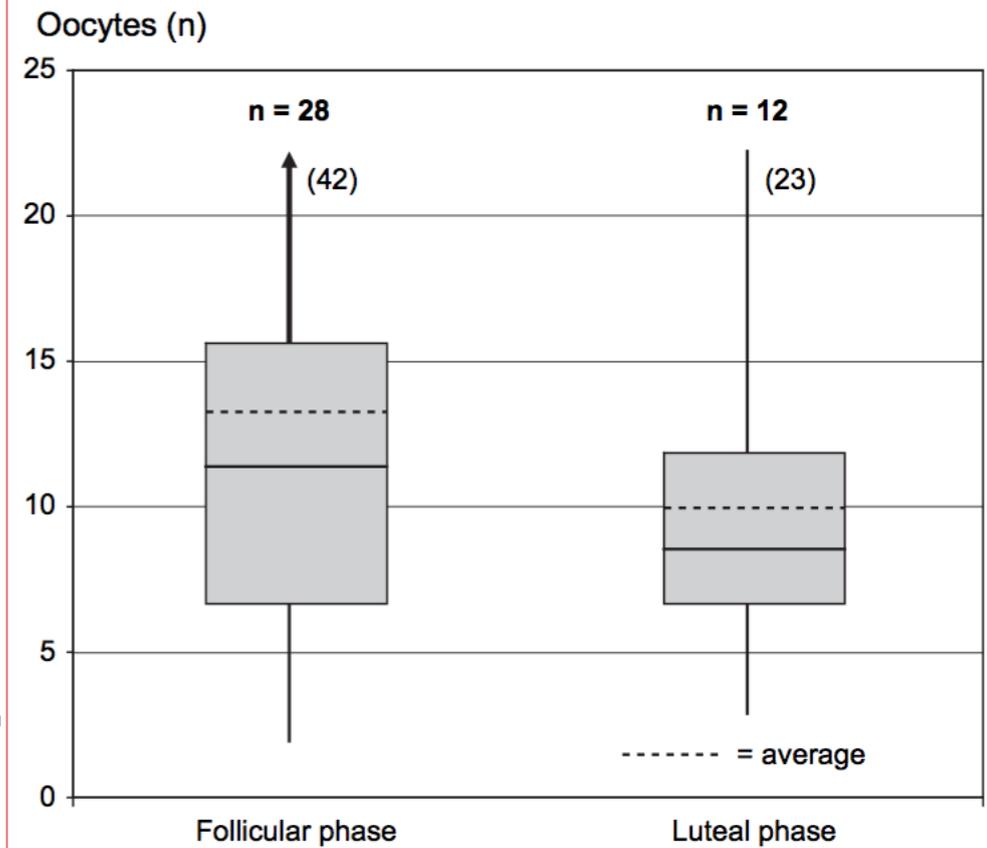


hCG



Pic spontané de LH

Number of oocytes collected after initiation of ovarian stimulation in the follicular (n = 28) versus the luteal (n = 12) phase.



von Wolff. Luteal phase stimulation. Fertil Steril 2009.

Stimulation ovarienne en phase lutéale

Les hyperstimulations ovariennes contrôlées

Les risques d'une exposition aux oestrogènes

Taux élevés d' E2 : risque de prolifération & dissémination de cellules cancéreuses ?

Pas d'évidence qu'une exposition brève aux E2 soit délétère

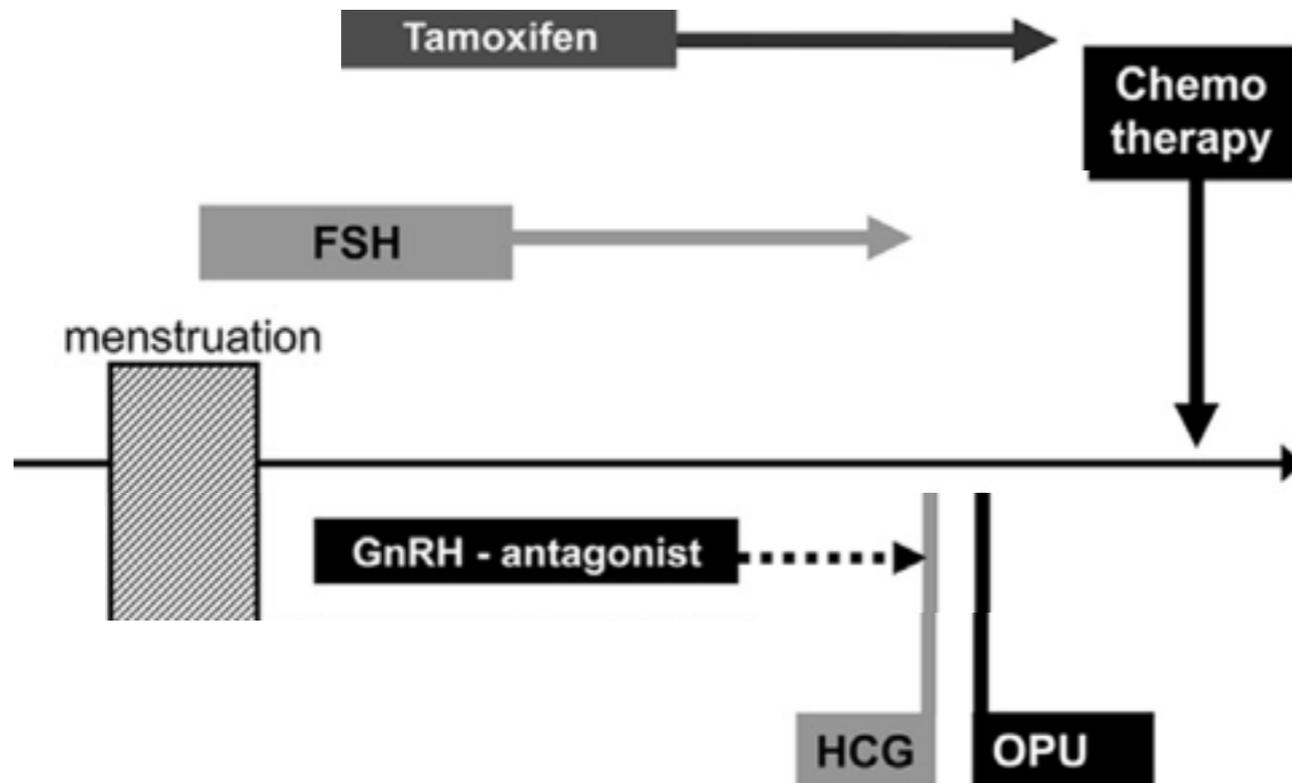
Néanmoins consensus pour éviter les protocoles traditionnels de COH

Suggestions

Cycles Naturels : faible recueil d' ovocyte

Tamoxifene : « Selective Estrogen Receptor Modulator »
(antagoniste compétitif des oestrogènes)

Letrozole : « Competitive Inhibitor of the Aromatase enzyme complex »



Protocole Tamoxifen

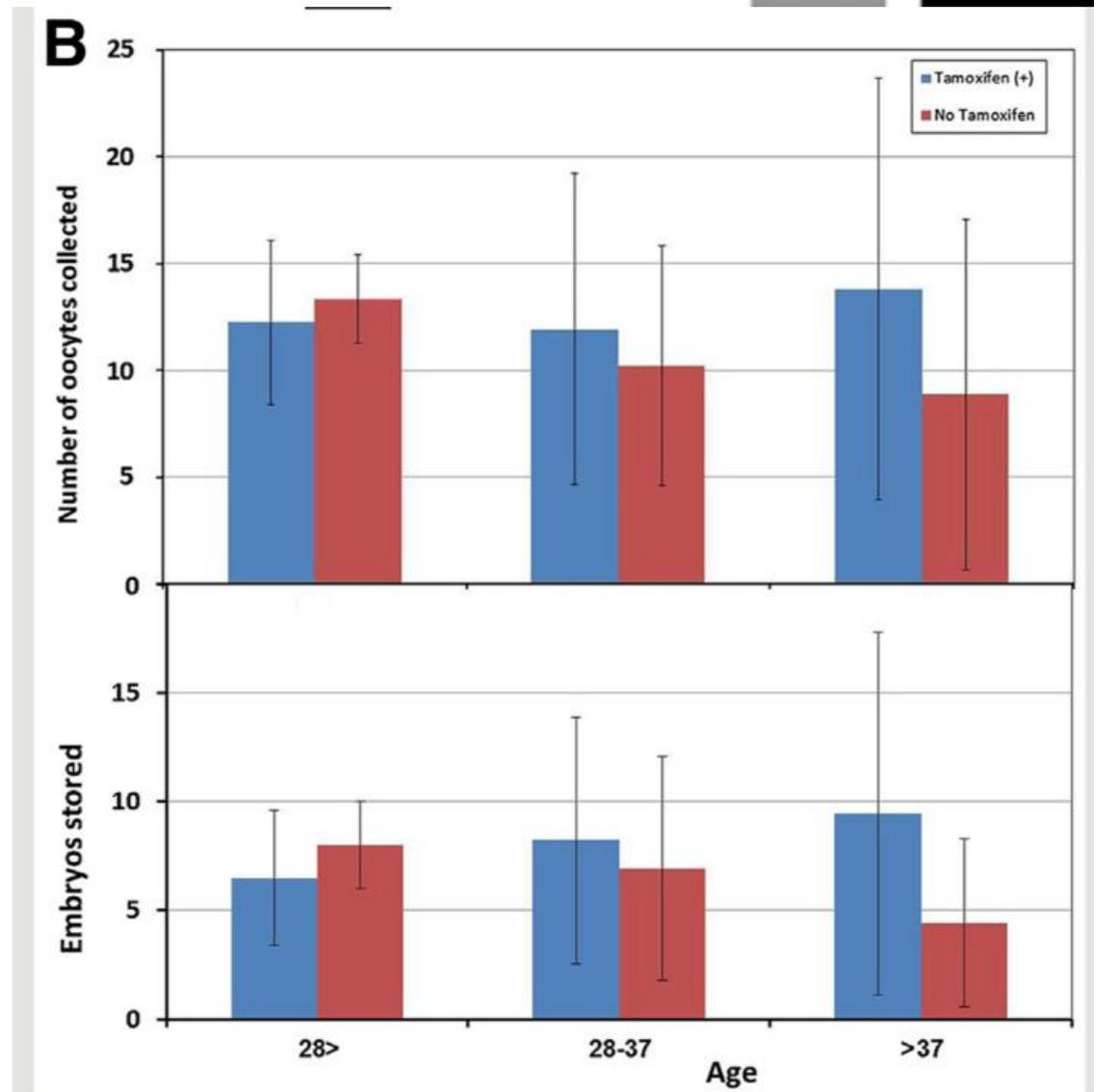
76 (1^{ers}) cycles :

- 48 ER (+) : Tamox 20 mg/J
- 28 ER (-) : sans Tamox

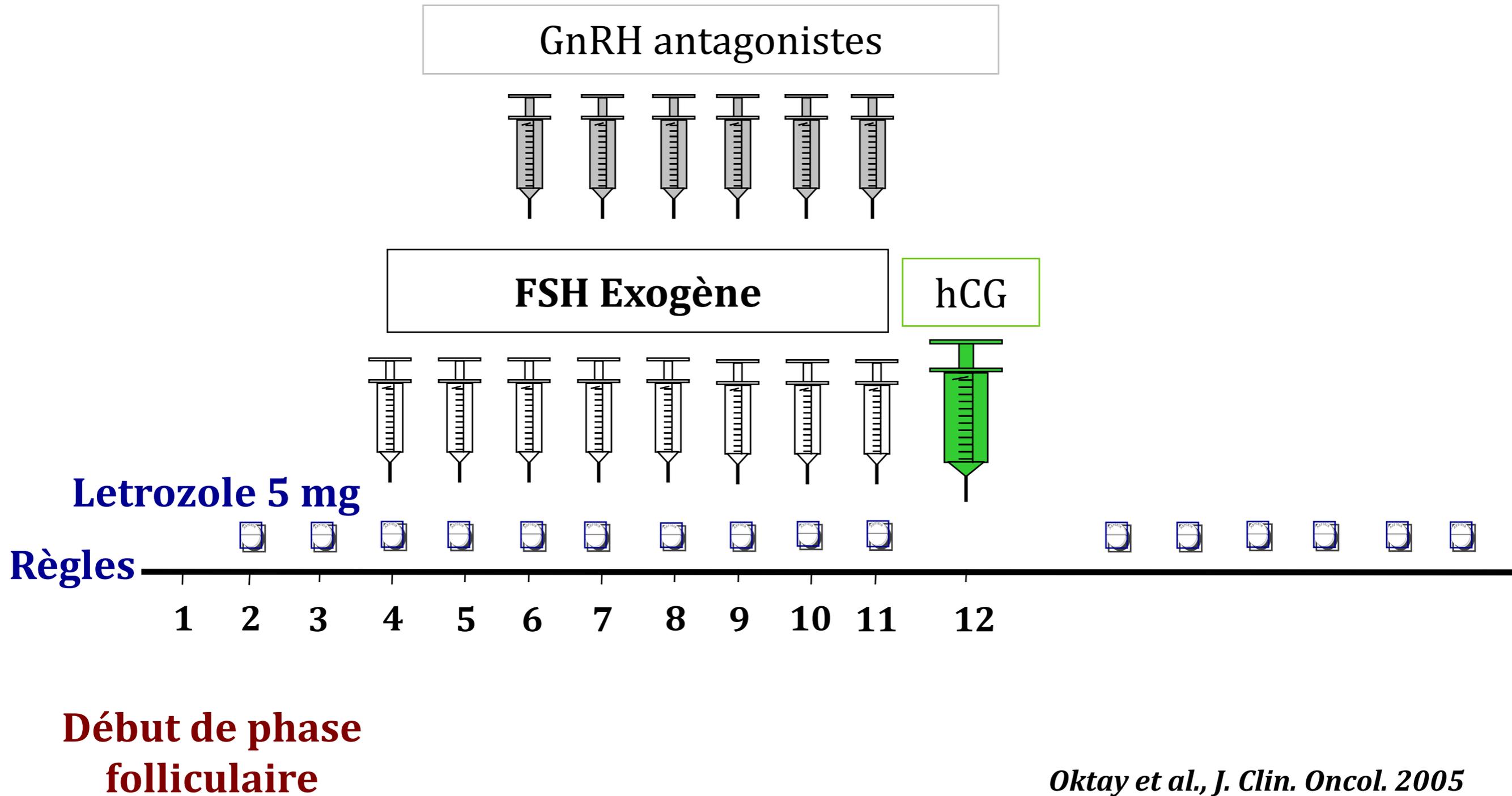
Pas de différence en terme de nombre d'ovocytes et d'embryons

Taux d'E2 plus élevé si Tamox (+)

Mais de différence pour récidence / mortalité suivie de 3 – 10 ans



Stimulation avec inhibiteurs de l'Aromatase



Résultats de la FIV en cas de cancer du sein

Author	Number ^a	Breast cancer patients ^b (%)	Oocytes (M2 oocytes) ^c		2PN	
			Cancer	Control	Cancer	Control
Comparable oocyte yield						
Knopman et al. [36]	26	10 (38 %)	14	12	NA	NA
Michaan et al. [20]	22	12 (55 %)	8.8	8.8	5.4	5
Quintero et al. [37]	50	28 (56 %)	11.5 (9.6)	13 (9.7)	6.8	7.4
Robertson et al. [21]	38	16 (42 %)	12 (9)	14 (11)	6	7
Johnson et al. [19]	50	29 (58 %)	12.4 (9)	11.7 (8.9)	5.4	6
Cardozo et al. [22]	63	41 (65 %)	12.4	10.9	6.6	7.1
Inferior oocyte yield						
Klock et al. [38]	28	11 (39 %)	10	13.9	6.62	8.25
Domingo et al. [39]	208	142 (69 %)	10.5 (7.8)	12.4 (9.5)	NA	NA

➤ Recueil plus faible d'ovocytes

Domingo et al., FS 2012

Friedler et al., FS 2012

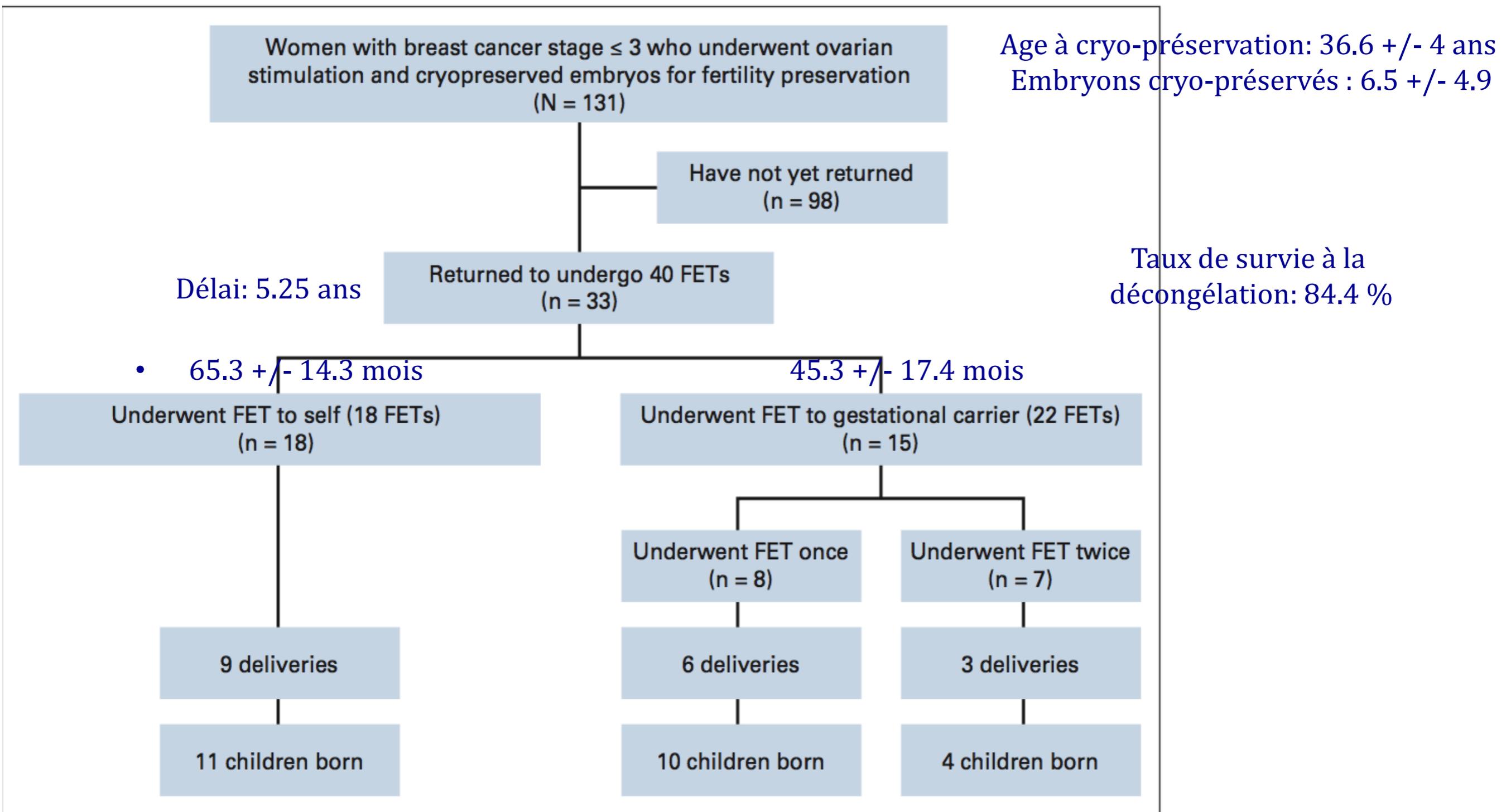
➤ Recueil équivalent d'ovocytes

Chung et al., FS 2013

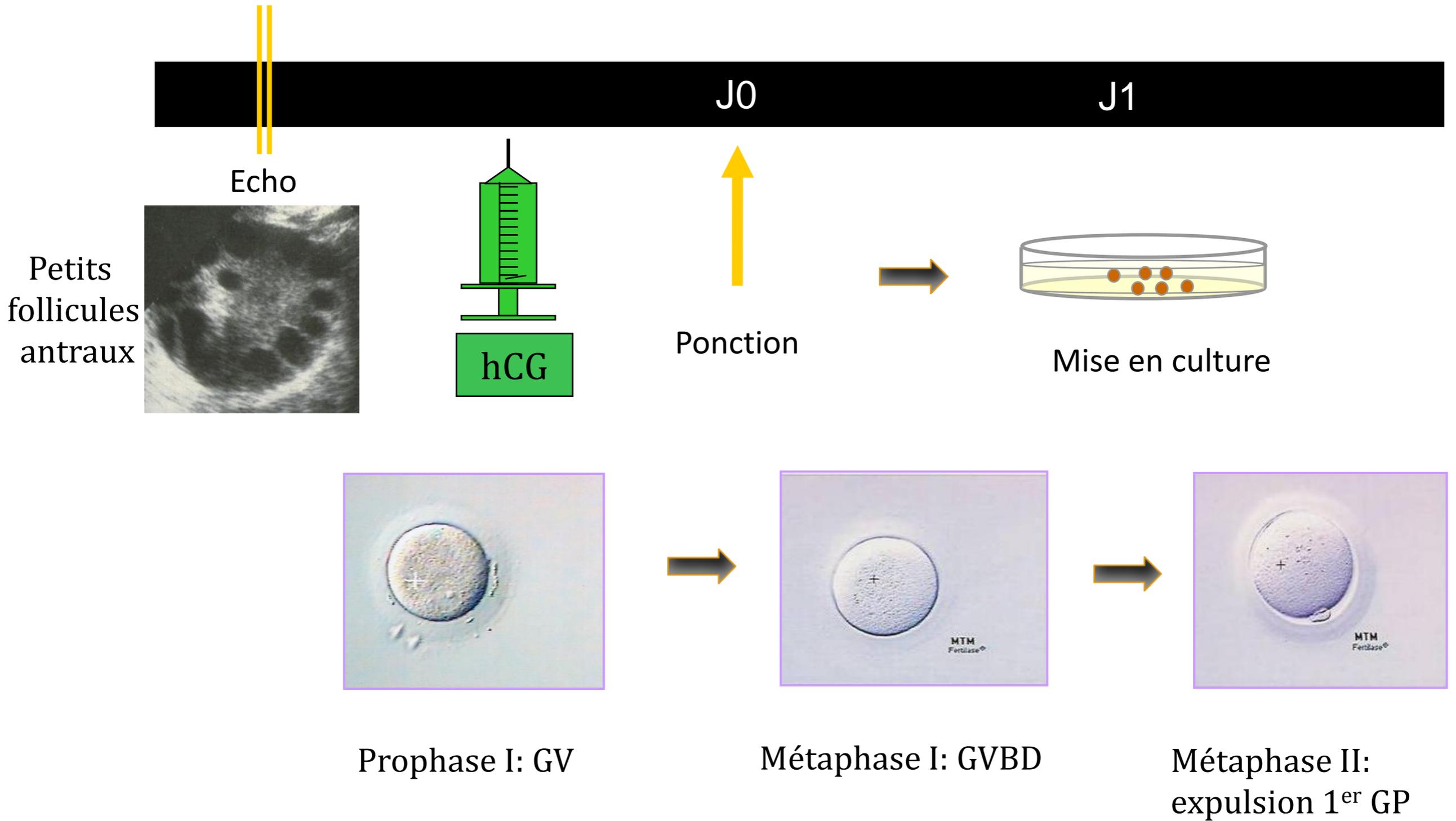
Garcia-Velasco et al., FS 2013

Pas de consensus

Succès du transfert d'embryons congelés (Cancer sein)



Maturation in vitro des ovocytes



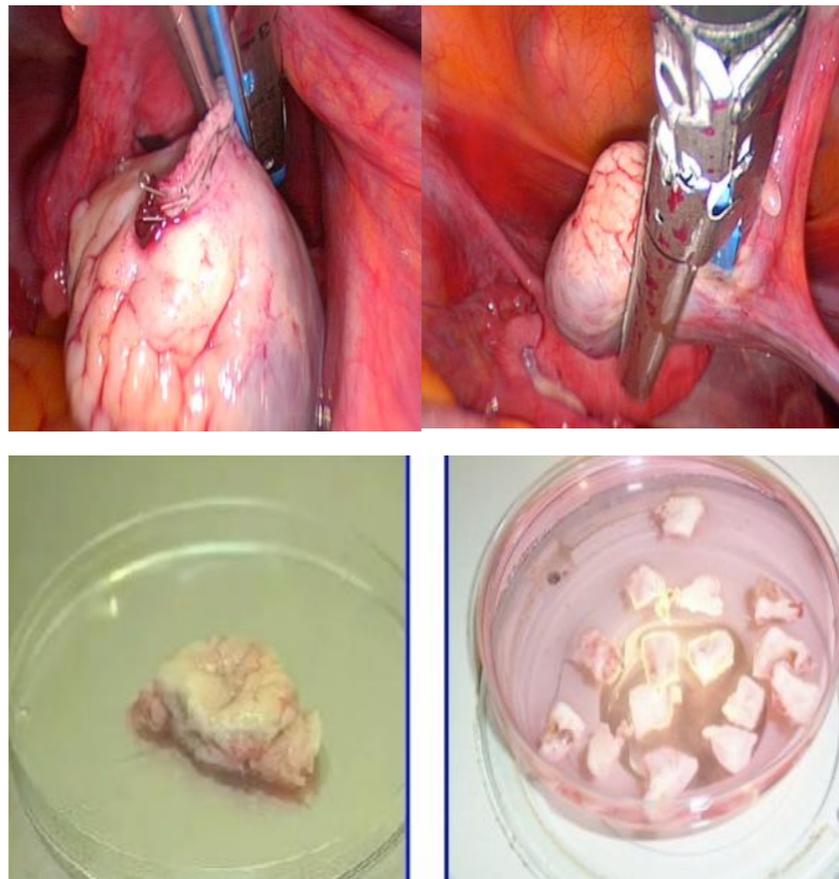
Pas de délai
Pas de gonadotrophines

congélation ovocytaire ou
embryonnaire (après ICSI)

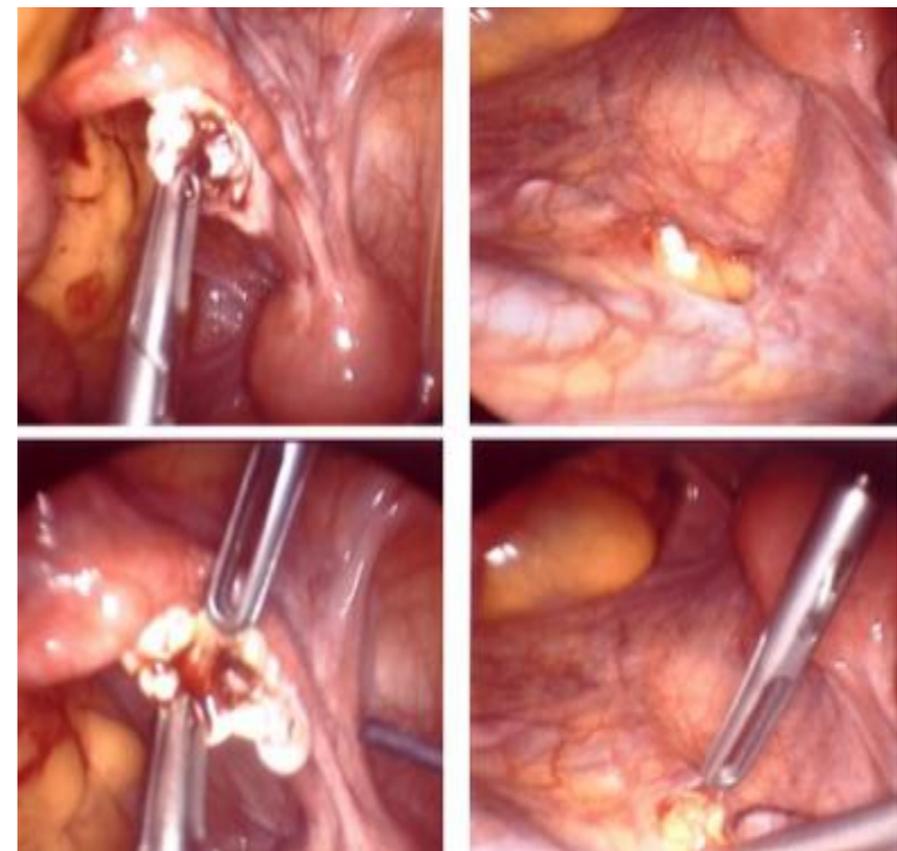
Cryopréservation de tissu ovarien

Principe

Prélèvement puis congélation
de cortex ovarien
ou d'un ovaire entier



Greffe orthotopique
de tissu ovarien



Une quarantaine d'enfants nés

Conclusions

1. Les cancers du sein, du col et l'hyperplasie atypique sont fréquents dans la population jeune.
2. Les patients avec antécédents de cancer sont concernées par leur future fertilité et sont demandeuses de préservation de fertilité.
3. Une grossesse peut être autorisée sous réserve de précaution spécifique à chaque type de cancer.
4. En cas de chimiothérapie, du fait de sa gonado-toxicité, une préservation de la fertilité devrait être proposée aux femmes de < 40 ans
5. La FIV chez les patientes avec antécédents de cancer est encore expérimentale et doit être réalisée dans le cadre de protocoles revus et approuvés par les institutions
6. La FIV avec congélation ovocytaire et / ou embryonnaire est efficace. Les inhibiteurs de l'aromatase sont prometteurs pour réduire l'hyper-oestrogénie