

# OPTIMISATION DU TEMPS PRÉ- THÉRAPEUTIQUE : FLUIDIFIER LES PRÉALABLES AU PARCOURS DE SOINS

## IMPACT DE L'ONCOFERTILITÉ

Christine Rousset-Jablonski

---

Centre Léon Bérard, Lyon

Service de Gynécologie, Hôpital Lyon Sud



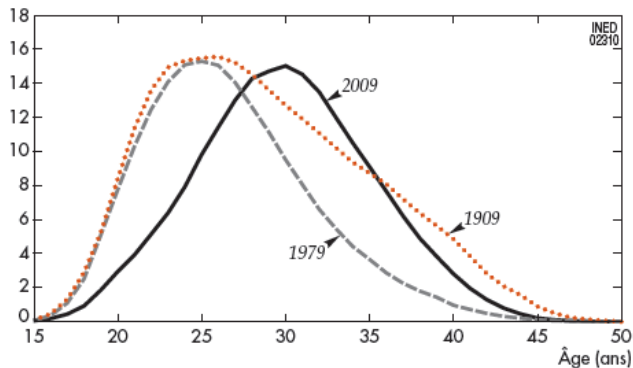
# Liens d'intérêts

- Pas de lien d'intérêt avec cette thématique

# Femmes concernées : Recul de l'âge à la première grossesse

Figure 2 - Taux de fécondité par âge en France\*

Nombre d'enfants pour 100 femmes de chaque âge



Notes: \* Les taux de fécondité par âge sont calculés en classant les naissances survenues au cours d'une année selon l'âge de la mère et en les rapportant au nombre de femmes de cet âge;

L'indicateur synthétique de fécondité (voir calcul note (1)) est 2,6; 1,9; et 2,0 enfants par femme en respectivement 1909, 1979 et 2009.

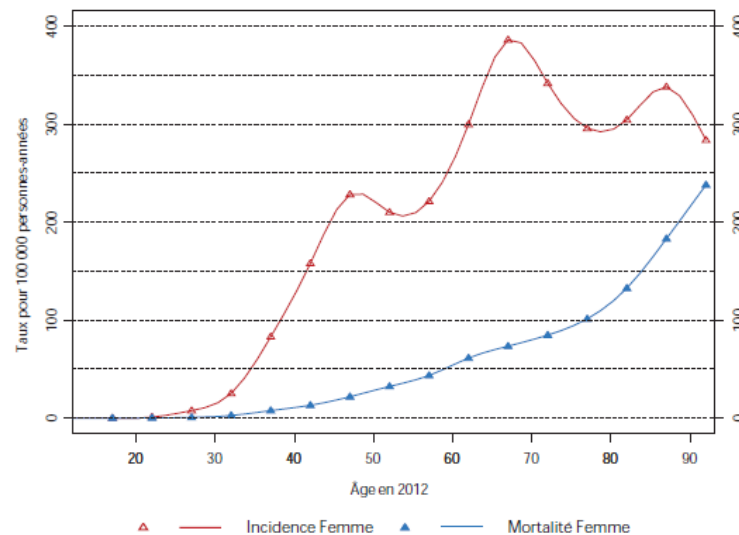
(G. Pison, *Population & Sociétés*, n° 465, Ined, mars 2010)

Source: [1].

1<sup>ère</sup> grossesse : 28,5 ans

Age moyen à la maternité : 30 ans

INCIDENCE ET MORTALITÉ PAR ÂGE EN 2012 - SEIN

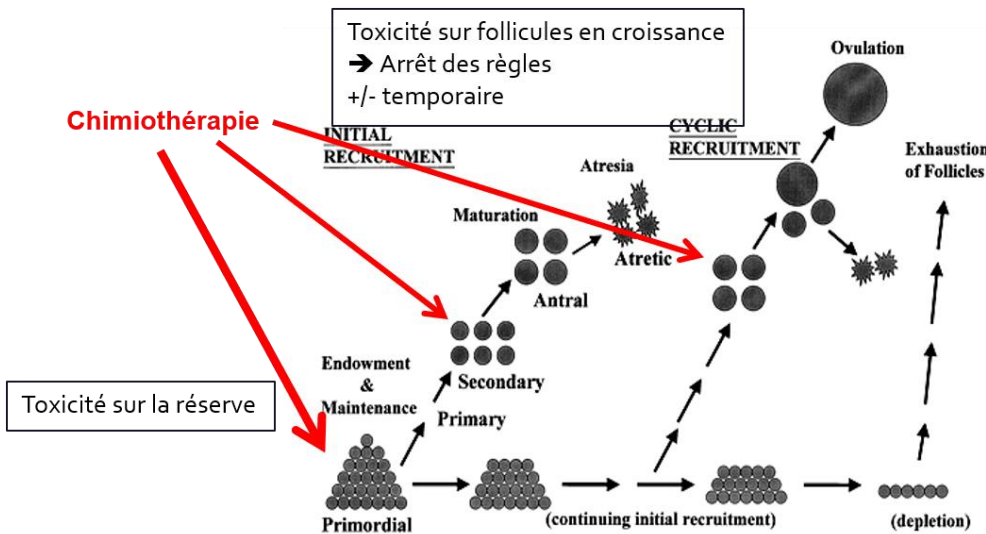


INVS 2013

- 2344 cancers du sein <40 ans en 2012
- 5% des cancers du sein

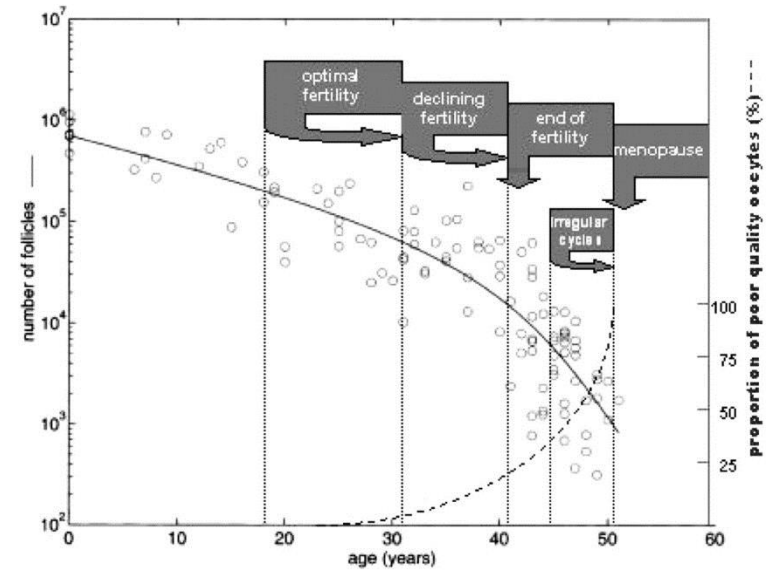
# Pourquoi préserver la fertilité ?

## Effets de la chimiothérapie sur la réserve ovarienne

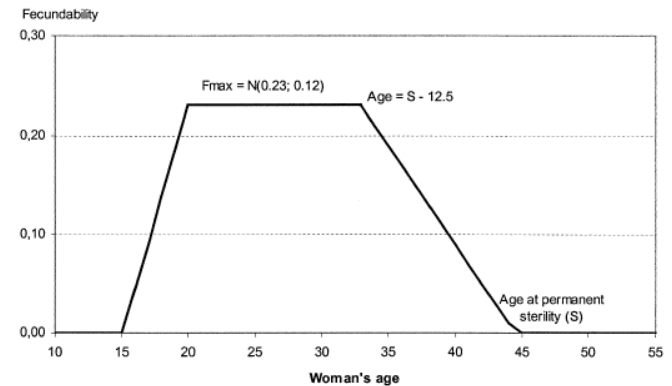


Chimiothérapie pour cancer du sein : toxicité « intermédiaire »

## Effet du délai imposé avant grossesse: Fécondabilité selon l'âge



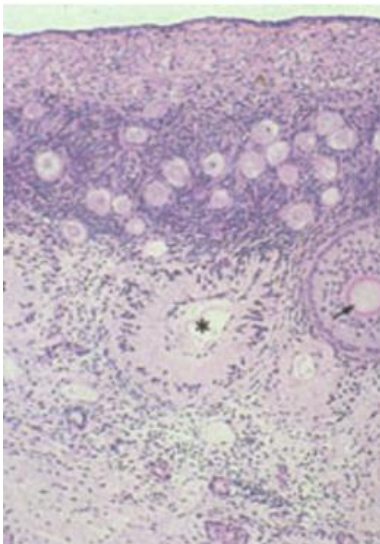
Broekmans, Hum Reprod Update 2006



Léridon H. Hum Reprod 2004

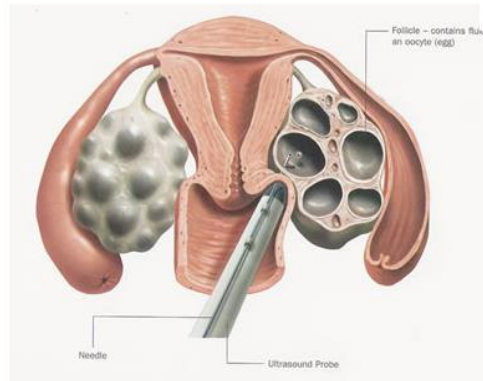
# Comment préserver la fertilité ?

Congélation de cortex ovarien



Impact sur la réserve ovarienne ?  
Risque de la greffe chez les BRCA ?

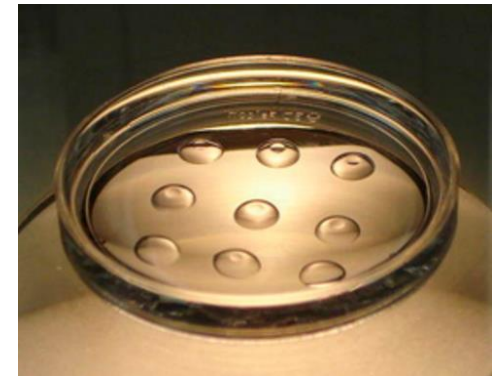
Stimulation ovarienne  
Ponction ovocytes matures  
Vitrification ovocytaire ou  
congel embryonnaire



Délai nécessaire  
Risques liés à la stimulation ?

Agonistes de la GnRH

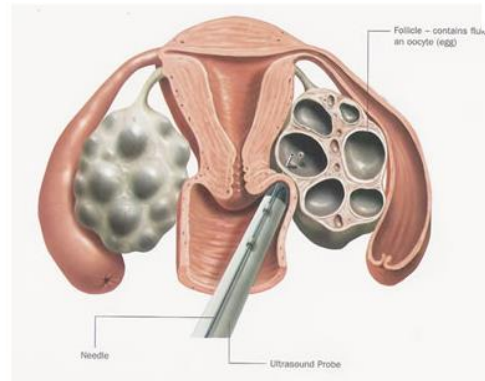
Ponction ovocytes  
immatures  
Maturation in vitro  
Vitrification ovocytaire ou  
congel embryonnaire



Rentabilité ?

# Comment préserver la fertilité ?

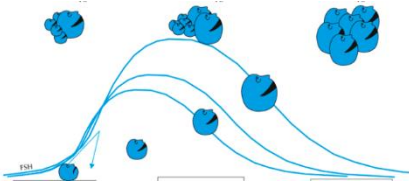
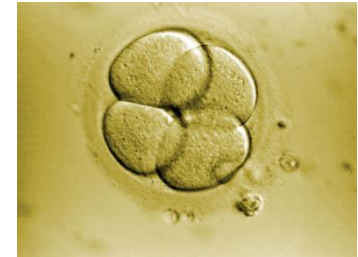
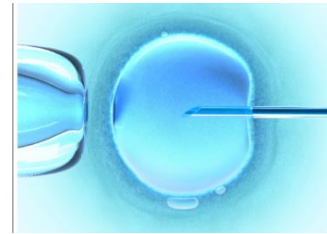
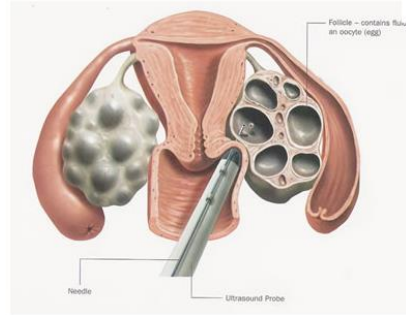
Stimulation ovarienne  
Ponction ovocytes matures  
Vitrification ovocytaire ou  
congel embryonnaire



ASCO Clinical Practice Guideline 07/2013  
« *present both embryo and oocyte  
cryopreservation as established fertility  
preservation methods* »

Délai nécessaire  
Risques liés à la stimulation ?

# Stimulation ovarienne suivie de cryoconservation d'ovocyte ou d'embryon: contraintes



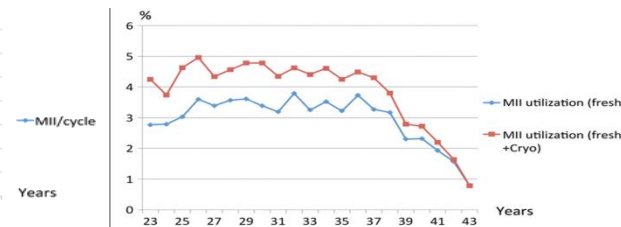
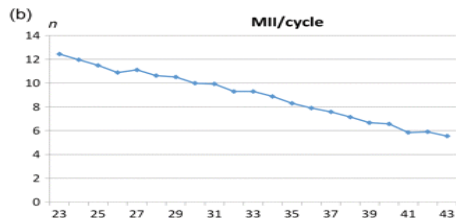
## • Rentabilité

- 16 ovocytes pour une grossesse
- 5 à 7% grossesse/ovocyte
- En oncofertilité : 11,8 +/- 8 ovo / cycle / patiente

○ Garcia-Velasco, *Fertil-Steril* 2013 (>450 patientes)

## • Risques liés à l'hyper-estrogénie ?

## • Temps de stimulation



# Stimulation ovarienne suivie de cryoconservation d'ovocyte ou d'embryon: contraintes Risques liés à l'hyperestrogénie ?

- Stimulation sous Letrozole, tamoxifène

*Oktay K; Meirow*

En France : protocole antagoniste  
(hors protocoles recherche)

- Risques de récidence

*Rodgers RJ, Hum reprod 2017*

- 1002 publications → 2016
- 2 évaluant récidence (sous letrozole)

## Données prospectives Oktay K

337 femmes 2002 – 2014 / chimio

120 stim letrozole-217 non stimulées

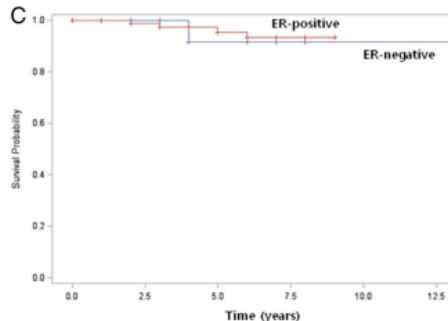
**Stade ≤3 : Majorité patientes ≤ 50mm, ≤2N+**

Suivi moyen : 5.0 - 6.9 ans témoins

HR recurrence : 0,77 (0.28-2.13)

14 neoadjuvant

*Kim J, JCEM 2016*



Adjuvant ≠ Néoadjuvant

Néoadjuvant

Adjuvant

Pas de  
stimulation\*

Stimulation  
possible *sous  
certaines  
conditions*

\* Sauf protocole

Hormonothérapie seule

Stimulation possible



## Situation adjuvante

Diagnostic    Chirurgie



Chimiothérapie

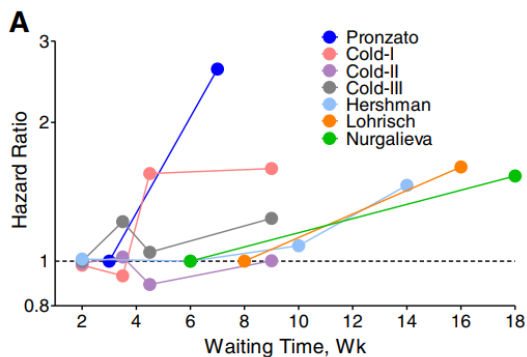
Radiothérapie  
+/- trastuzumab  
+/- hormonothérapie

Stimulation /  
ponction

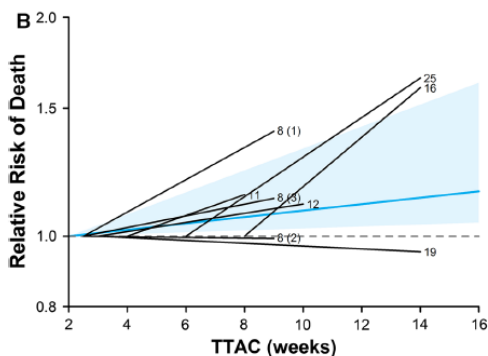
# Adjuvant : impact du délai chirurgie - chimiothérapie

Survie globale à 5 ans

Recos professionnelles INCa 2012 : **débuter la chimiothérapie adjuvante dans les 3 mois** après la chirurgie.



Raphael MJ et al, BCRT 2016

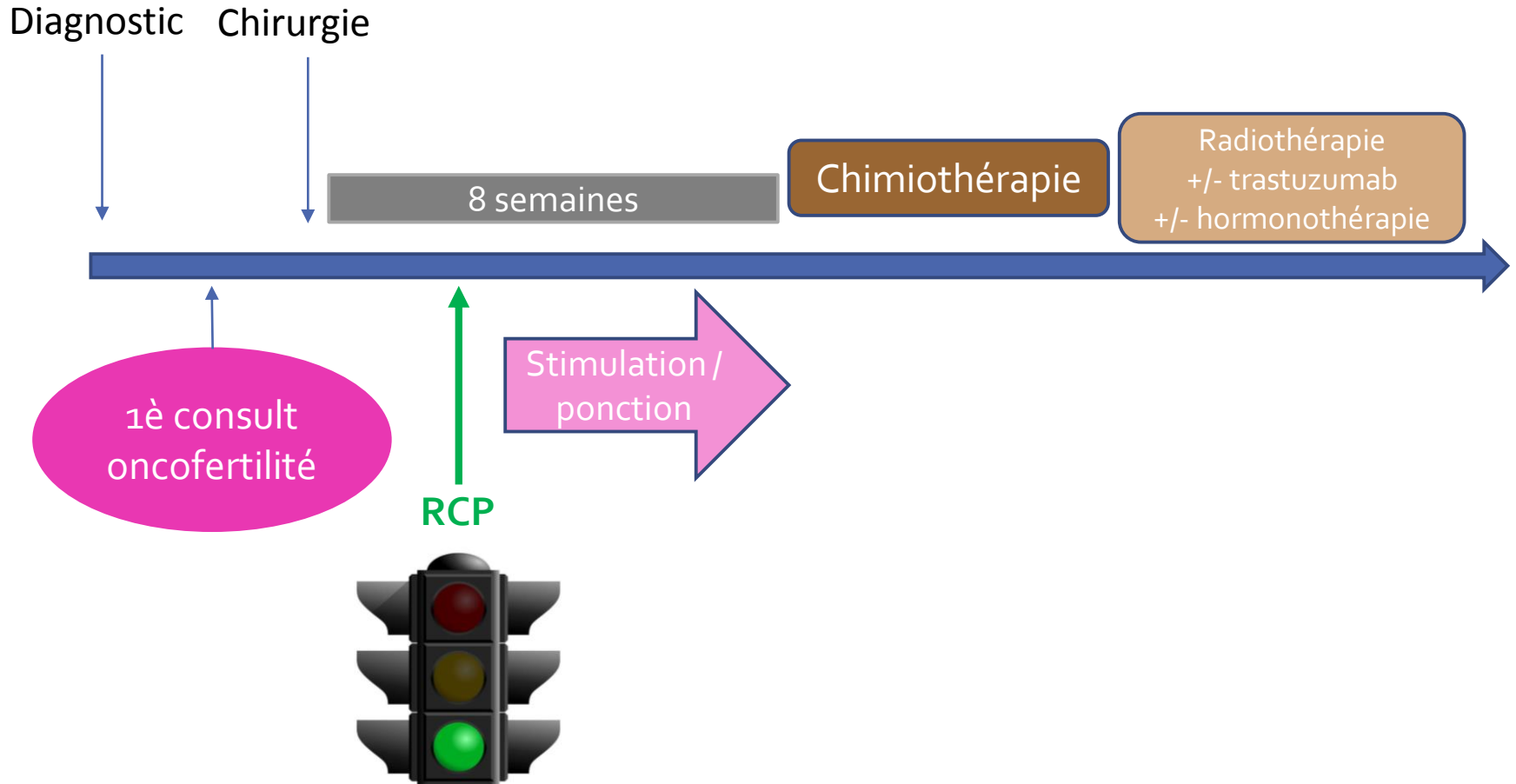


Yu, BMC Cancer 2013

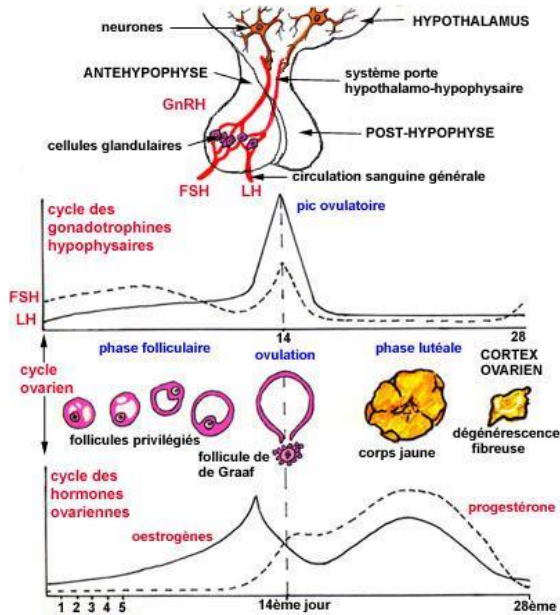
TTAC		n	Survie globale
12 sem/90 j	Lohrisch, JCO 2006	2593	HR= 1.5 (1.07- 2.10)
	Vandergrift, Can Res 2012	4608	HR=1.65 (1.04–2.60)
	Nurgalevia, Med Oncol 2013	14380	HR= 1.86 (1.69–2.03)
10 sem (ref<3sem)	Downing, Breast J 2014	6100	HR=1.49 (1.13–1.95)
		4266	HR=1.16 (0.80–1.67)
60 jours	Gagliato, JCO 2014	6827	HR= 1.19 (1.02–1.38)
8 sem	Yu, Oncotarget 2017	328 luminal B	HR=1,93
		270 TN	HR=2,55
		143 Her2+	HR=2,41
	Zhan, Oncotarget 2018	TN (meta-A)	HR=1,26 (1,08–1,48)
35 jours	Pronzato, Am J Clin Onc 1989	229	HR=3.61 (1.37–9.50)

- 4-week increase in TTAC ↗ décès : RR 1.04 (1.01–1.08)

# Situation adjuvante



# Durée stimulation / Random start



- Durée stim : 8,9 à 14 jours (moyenne 10-11 jours)

*Oktay K, JCO 2005, JCO 2006, Meirow 2014, Peraira 2016, Alvarez 2016, Cavagna 2017, Quinn 2017*

- Random start : 1<sup>ère</sup> description 2011

*Sonmezer, Fertil Steril 2013*

- Rentabilité = stim conventionnelle

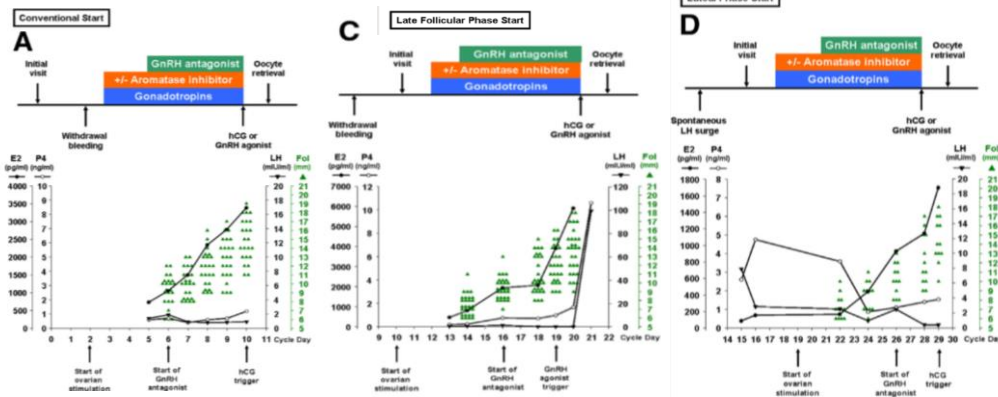
- N ovo recueillis
- Taux maturation ovo
- Taux de fécondation

- Ajout letrozole possible

- Nombre jours stim

- Standard vs random : 9,3 vs 10,9 (p<0,001)
- Fin foll vs lutéale : 10,5 vs 11,2 (p<0,001)

- → Gain de temps

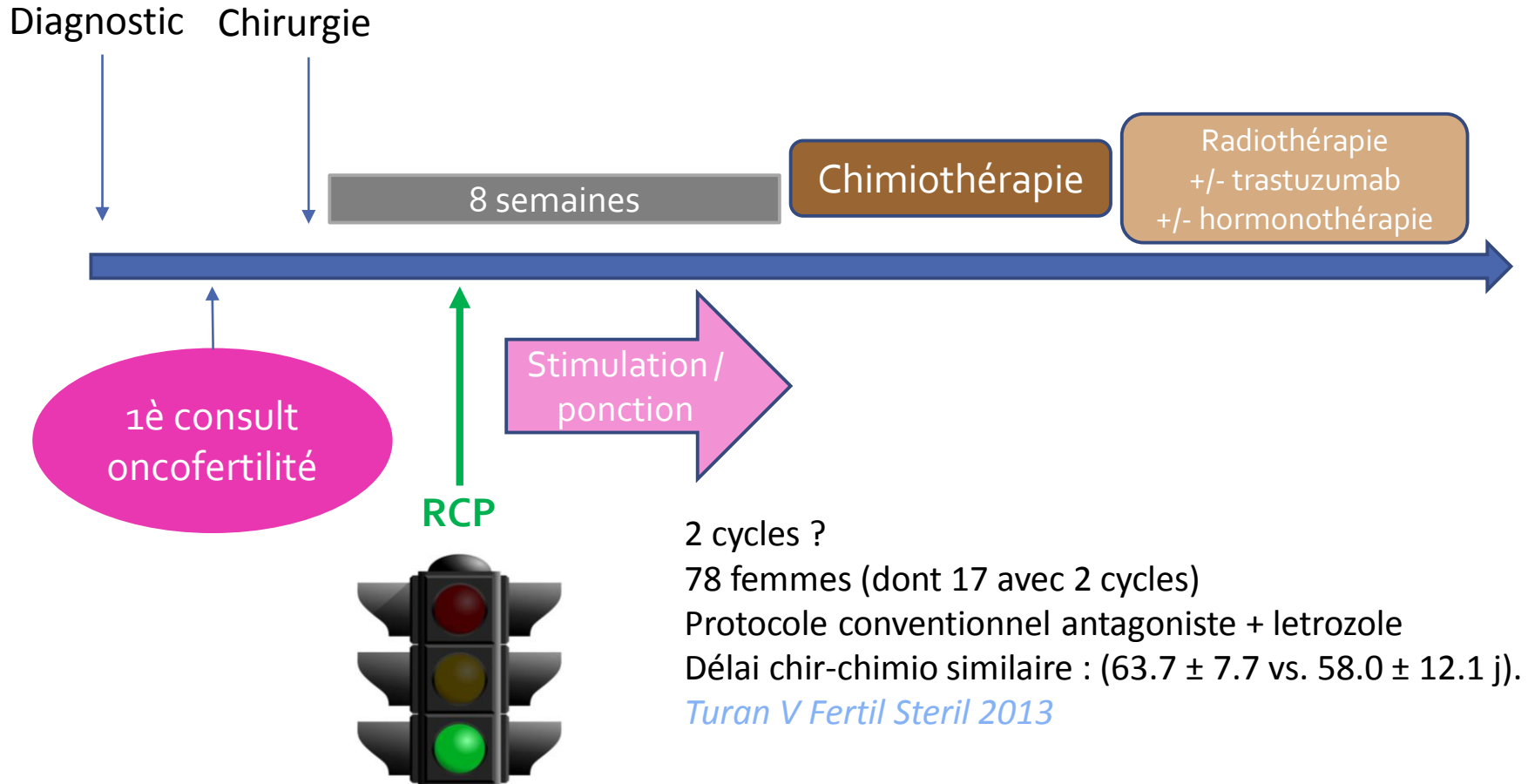


*Cakmak H, Fertil Steril 2013*

SFSPM 2018

*Danis RB, Curr Pharm Biotechnol 2017*

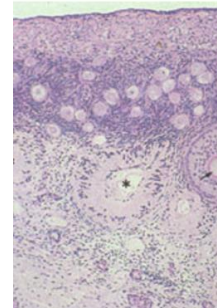
## Situation adjuvante



# Situation néoadjuvante

- **MIV / Congélation de cortex ovarien**

- Rapidité : faisable en 36h
- Pas de stimulation



- **Stimulation en néoadjuvant ?**

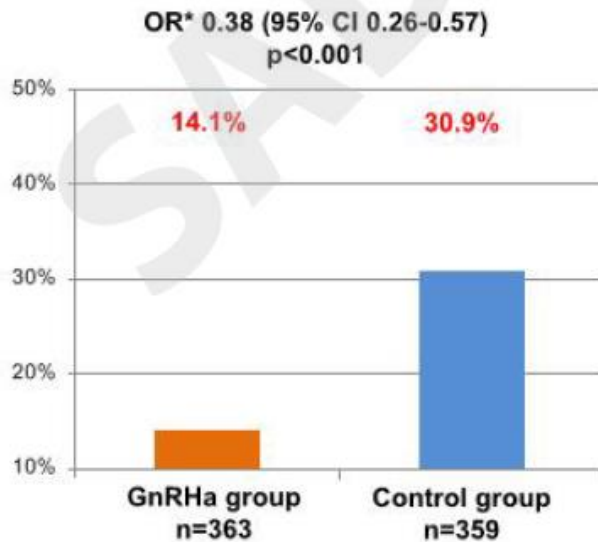
- *Cavagna F, Contemp Oncol 2017*
- *Chien AJ, BCRT 2017*
- *Letourneau, Hum Reprod 2017*
  - 2011-2017 : 89 femmes cs PF avant chimio néoadjuvante → 67% stim

Elapsed time (days)	Underwent ovarian stimulation <i>n</i> = 58	Declined ovarian stimulation <i>n</i> = 29	P-value
Cancer diagnosis to chemotherapy	38.1 ± 11.3	39.4 ± 18.5	0.672
Cancer diagnosis to FP referral	9.4 ± 6.8	17.9 ± 15.3	<0.001
FP referral to FP consultation	3.5 ± 2.5	3.8 ± 2.9	0.587
FP consultation to ovarian stimulation start	3.9 ± 4.9		N/A
Ovarian stimulation length <sup>a</sup>	12.7 ± 2.5		N/A
Last contact with FP clinic to chemotherapy start	8.4 ± 6.2	17.7 ± 12	<0.001

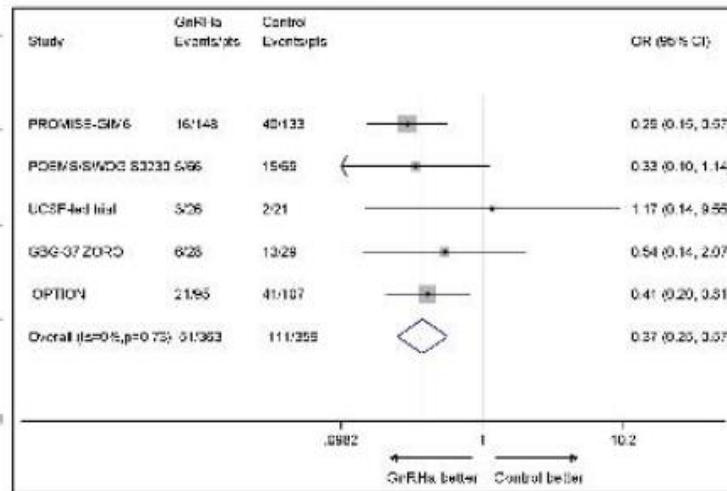
- En France : étude PRESAGE : 2bras adjuvant - néoadjuvant –tam : V Bordes - S Mirallie
- A venir PRESAGE 2 : bras contrôle – randomisation tam / letrozole



# Agonistes de la GnRH



## Meta-analysis approach



Lambertini M, SABCS 2017

- ASCO Clinical Practice Guidelines 2018

« 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”

“GnRHa should not be used in place of proven fertility preservation methods”

Traitement SC ou IM concomitant chimiothérapie  
Compatible avec d'autres techniques

## Intérêt d'une consultation précoce – En pratique

- Pas d'allongement des délais thérapeutique
- Screening des femmes réellement intéressées
- Bilan de réserve ovarienne
- **Choix de la séquence thérapeutique : ttt adjuvant pour pouvoir bénéficier d'une stimulation ?**
- Contraception

- **Consultation sur site**

- *MD Anderson , Peavy M, J AYAOncol 2017*

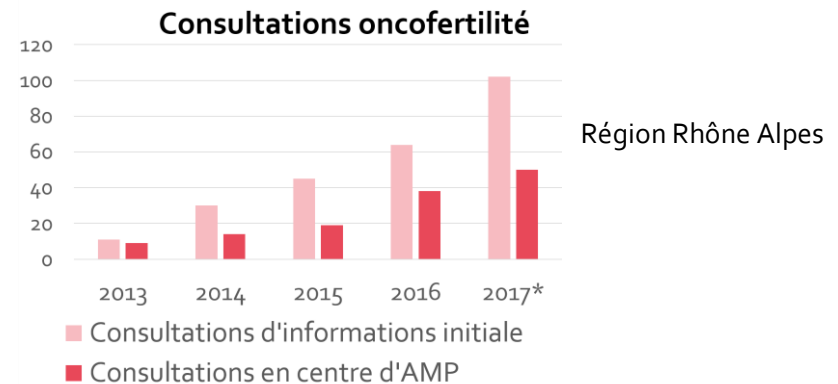
- **Oncofertility program / Dedicated program for young breast cancer patients / AYA program**

- *Comprehensive Breast Center (Chicago, IL) – Vu L, Surg Oncol 2017*
- *Canada, Odette Cancer Center, Toronto Srikhantan A, Breast 2017*
- Formation professionnels de santé - Référent PF sur site
- RCP - Procédures écrites - “Hot-line” téléphonique - Site web
- Item “PF abordée” nécessaire pour valider le CR de consultation

90 femmes vues en cs OF



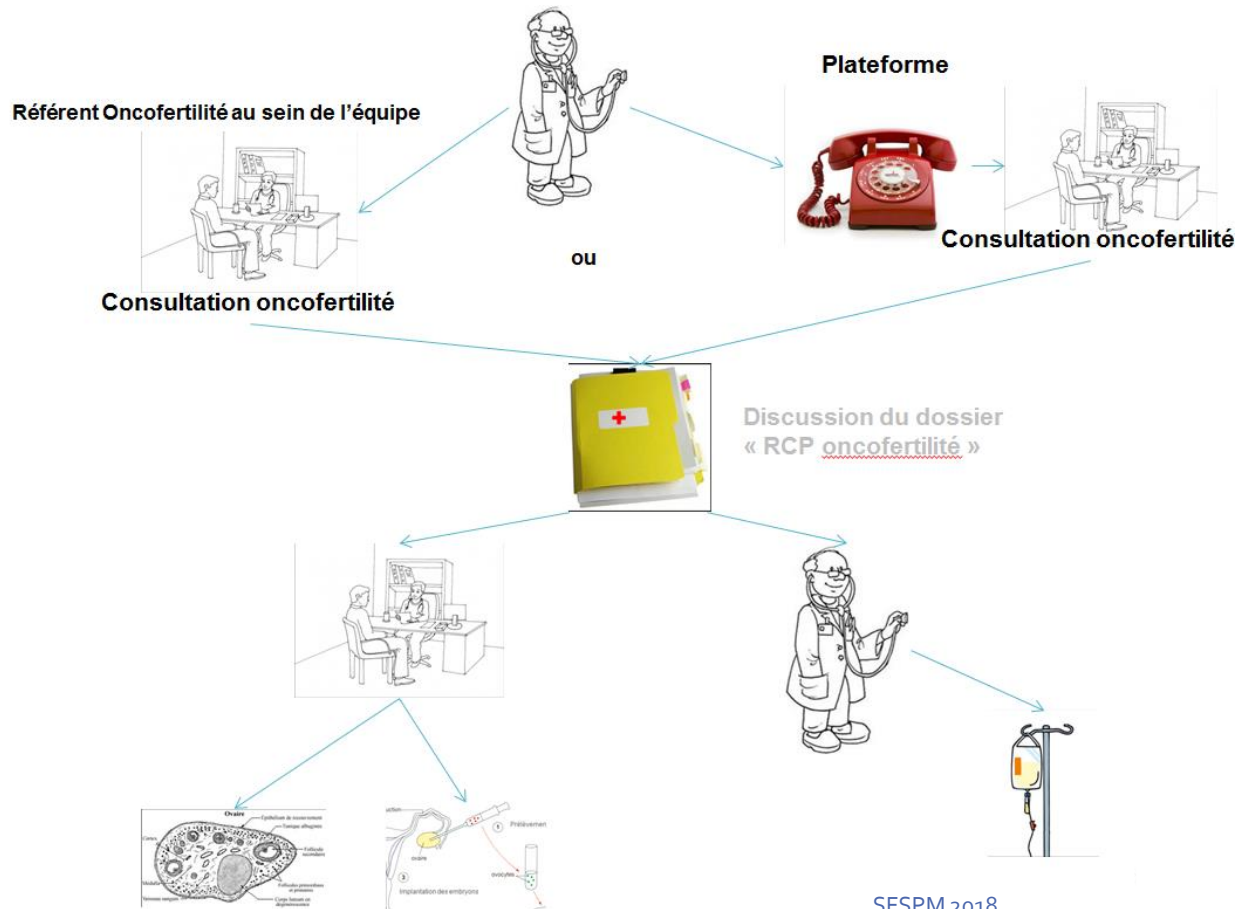
46 souhaitent une PF





# En pratique

**Plan cancer** : Assurer l'accès à la préservation de la fertilité (action 8.1)  
Systématiser l'information sur les risques et sur les possibilités de PF  
Organisation formalisée entre les centres d'AMP et les équipes oncologique



## Plateformes PF

ARS – INCa – ABM  
RRC  
En France :  
1è : PACA

## Missions

Favoriser accès  
annuaire  
documents de liaison  
Harmonisation / Référentiels  
Enregistrement

# Préservation de la fertilité

Toxicité des  
traitements

Délai avant grossesse

Rentabilité des  
techniques selon  
réserve ovarienne



Risques liés à la  
préservation

Délai

Hyperestrogénie

## Faisabilité

- Circuit organisé
- Délai compatible

**Proposition systématique de consultation initiale d'information, précoce** permet

- Balance bénéfice /risque individuelle → évaluation personnalisée +++
- Eviter impact sur les délais thérapeutiques
- Discussion séquence thérapeutique



ONCO-FERTILITÉ

RESSOURCES  
VOTRE PLATEFORME  
COLLABORATIVE SUR LE CANCER

INFO PATIENT    RESSOURCES PROFESSIONNELLES    ANNUAIRE

## ONCO-FERTILITÉ

LA PLATEFORME RESSOURCES ONCO-FERTILITÉ A POUR OBJECTIF D'HARMONISER ET FACILITER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ EN CANCÉROLOGIE À L'ÉCHELLE DE LA RÉGION RHÔNE-ALPES.  
CETTE ACTION S'INSCRIT DANS LE CADRE DU PLAN CANCER 2014-2019 :

« Systématiser l'information des patients concernés, dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique, sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de préservation de la fertilité, notamment chez les enfants et les adolescents. »

EN SAVOIR PLUS

### Aide à la décision

Les référentiels sont destinés à garantir la qualité et la cohérence des pratiques médicales. Ce sont des documents d'aide à la prise en charge diagnostique, thérapeutique et de suivi les plus adaptés au regard des données scientifiques actuelles.

 RÉFÉRENTIEL RÉGIONAL

 Tous les documents

### Aide à la prescription

Les modèles de prescription sont proposés aux équipes de cancérologie afin d'harmoniser les prescriptions médicamenteuses, de bilans d'imagerie ou de biologie.

 CHEZ LA FEMME

 CHEZ L'HOMME

 Tous les documents

### Aide à l'orientation

Les documents d'aide à l'orientation visent à faciliter la coordination de la prise en charge des patients entre les équipes soignantes. Dument complétés, ils permettent de transmettre les informations nécessaires selon les situations à une bonne prise en charge coordonnée au cours du parcours de soins du patient.

 FICHE DE LIAISON FEMME

 FICHE DE LIAISON HOMME

 Tous les documents

