



Fertilité après cancer du sein

oBama

Ovarian reserve in Breast cancer : AssessMent with AMH

Anne-Sophie HAMY, Marc ESPIE
Journées de Sénologie Interactives
Centre des maladies du sein
22/09/2011



Introduction



- Cancer du sein=1er cancer de la femme
- Cancer du sein chez la femme jeune
 - Pas exceptionnel
 - Souvent plus grave, stade plus avancé
- Grossesse après cancer du sein possible
 - Délai de 3 ans
 - 3 à 7 % des patientes selon les séries
- Fertilité après cancer du sein?
 - Chimiothérapie partiellement gonadotoxique (Doses/Type de CT/ Age)
- Probable baisse de la fertilité ?
 - Préoccupation majeure des femmes jeunes++
- Préservation de la fertilité : pas toujours fait en routine





- Paramètres cliniques

- Règles, longueur cycles ☹️

- Ex: *réserve diminuée malgré cycles normaux...*

- *Femmes non ménopausées malgré aménorrhées prolongées...*

- Par ailleurs problème de la définition de l'aménorrhée :
Ex : 6 mois, 1 ans? Quand l'évaluer?

- Survenue d'une grossesse 😊

- Paramètres hormonaux

- FSH, E2 ☹️

- Variabilité +++

- AMH, inhibine B 😊

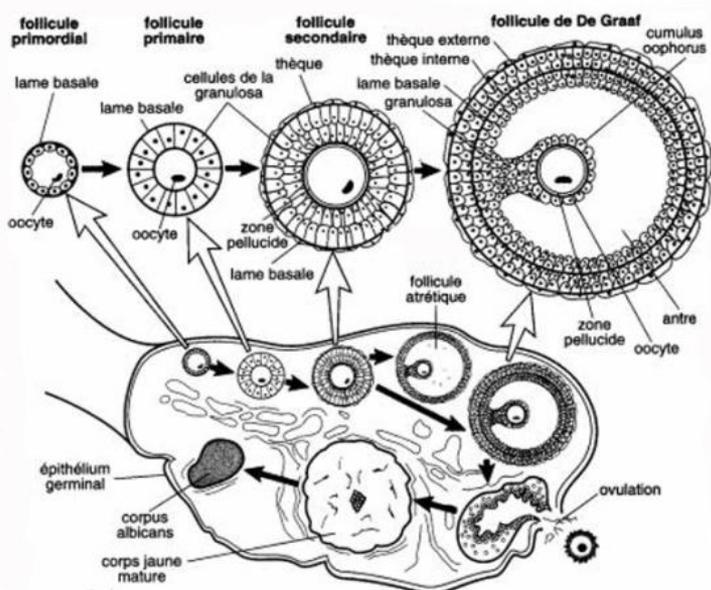
- Paramètres échographiques

- Comptes follicules antraux J3





- Hormone produite par les cellules de la granulosa des follicules préantraux et antraux
 - Reflète le pool de follicules primordiaux
 - Meilleur marqueur des follicules en croissance



- AMH corrélé au compte folliculaire antral en échographie
- Comparée aux marqueurs traditionnels (cliniques, FSH, E2)
 - Meilleur marqueur de la transition avant la ménopause (ménopause dans les 4 ans) (Van Rooij, Menopause, 2004)
 - Meilleur marqueur du déclin reproductif avec l'âge
- En AMP, une AMH basse est corrélée à une faible probabilité de réponse à la FIV
- Peu de données hors AMP...



- Etude cas contrôle sur 40 patientes

Partridge, Fertil Steril 2009

- Cas= patientes réglées (1 menstruation dans 6 mois précédant l'inclusion) après chimiothérapie d'un cancer du sein
- Contrôles=appariés sur l'âge et le nombre de grossesses
- Diminution de l'AMH et du compte des follicules antraux à J3 chez les patientes ayant eu la chimiothérapie
 - Comptes follicules antraux : 11 versus 5 ($p=0,0042$)
 - AMH : 1,8 versus 0,6 ($p=0,0004$)



Pendant la chimiothérapie

The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer

R.A.Anderson^{1,5}, A.P.N.Themmen², A.Al-Qahtani³, N.P.Groome³ and D.A.Cameron⁴

¹Centre for Reproductive Biology, University of Edinburgh, Edinburgh, UK, ²Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands, ³Department of Endocrinology, University of Edinburgh, Edinburgh, UK, ⁴Medical Research Institute,

⁵To whom correspondence should be addressed.
47 Little France Cresce

- 2006, Hum reprod
- Age médian=41 ans
- 20 patientes moins de 40 ans
- Diminution AMH et AFC
- Cancer, 2010
- n=26 moins de 40 ans
- A 52 semaines, 1 seule patiente avec AMH au dessus limite inférieure de la normale
- 1 seule grossesse 31 ans, (AMH effondrée)

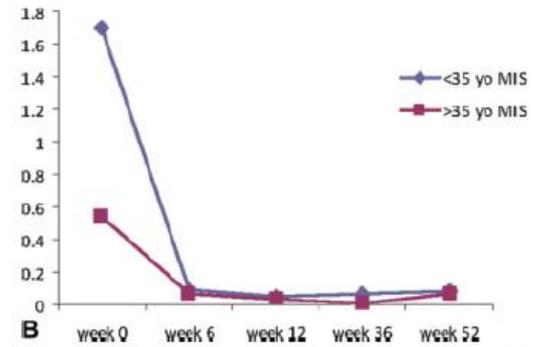
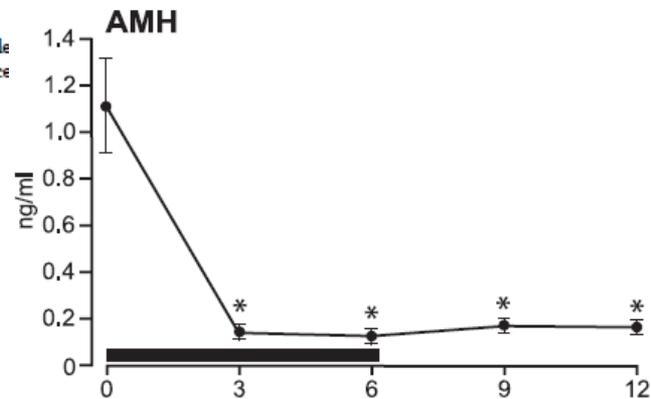


Figure 2. (A) A comparison of median mullerian inhibitory substance (MIS) levels between the amenorrheic patient group (N = 11) and the menstruating patient group (N = 15) is shown. (B) A comparison of the median MIS levels between the 2 age groups (<35 years vs >35 years) is shown. The P value for the baseline difference was <.05.



AMH, Fertilité et cancer du sein



- Ce que l'on sait

- Chute de l'AMH pendant la chimiothérapie
 - Anderson RA, Hum Reprod. 2006 Oct;21(10):2583-92.
 - Yu B, Cancer. 2010 May 1;116(9):2099-105.
- Femmes non ménopausées ayant eu de la chimiothérapie ont une AMH plus basse que des témoins sans chimiothérapie
 - Partridge AH, Fertil Steril. 2010 Jul;94(2):638-44.
 - Su HI, Cancer, 2010 Feb 1;116(3):592-9.

- Ce qui est discuté

- L'AMH basale est prédictive de la fonction ovarienne ultérieure
 - Pour certains, oui
 - Anderson RA, J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5):1336-43.,
 - Pour d'autres, non
 - Yu B, cancer

- Ce que l'on ne sait pas

- Cette baisse d'AMH est elle réversible?
- L'AMH est elle un bon « surrogate marker » de fertilité chez ces patientes?





- Petits effectifs
- Etudes menées sur des femmes non ménopausées ... avec des médianes d'âge élevées (environ 43-45 ans) => peu exploitable pour données de fertilité;
- Majorité des études : évaluation à un an ou moins, peu études à distance
- Quasiment jamais de données sur les grossesses





Etude OBAMA: Ovarian reserve in Breast cancer : AssessMent with AMH

- Étude du centre des maladies du sein
 - Mai 2010 à Juin 2011
 - Critères inclusion
 - ATCD cancer du sein infiltrant
 - Chimiothérapie entre juin 2005 et décembre 2010
 - Hormonothérapie en cours possible
 - [18 à 43 ans] au moment de l'inclusion
 - Chimiothérapie terminée depuis 4 mois
 - Critères exclusion
 - Autre cancer ayant nécessité de la radiothérapie pelvienne ou de la chimiothérapie
 - Antécédent d'ovariectomie





- Sérothèques congelées
- 1 prélèvement **avant** chimiothérapie
- Prélèvements **pendant** chimiothérapie
 - 1 à 3 prélèvements par patiente
- À distance de la chimiothérapie
 - [4 mois à 5,5 ans]
 - Médiane 24 mois, (moyenne 28,7 mois) par rapport au début du traitement
 - 99 patientes prélevées spécifiquement pour étude
 - 34 patientes avaient des sérothèques disponibles
- Données médicales recueillies en consultation quand cela était possible et dans dossiers médicaux dans les autres cas.

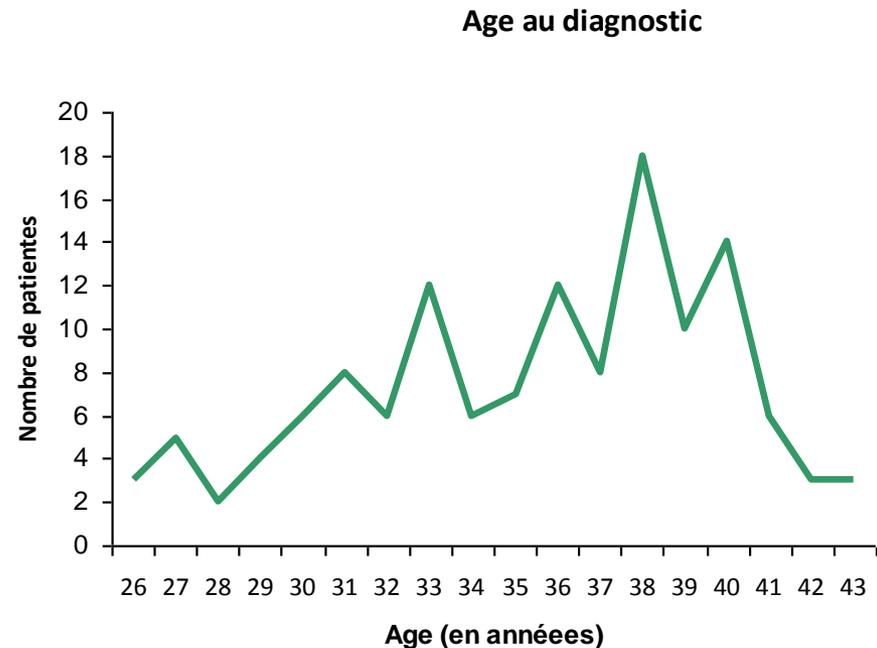


Caractéristiques des patientes



- n= 146 patientes
- Exclues, n=13
 - Chimiothérapie pour cancer préalable, n=1
 - Cryopréservation ovarienne avant chimio, n=1
 - Délai entre fin chimio et prélèvement inférieur à 4 mois, n=6
 - Age > 43 ans au moment du prélèvement n=2 (une grossesse survenue à 43 ans chez une des 3 patientes)
 - Sérothèques initiales non disponibles (chimio hors Saint Louis), n=3

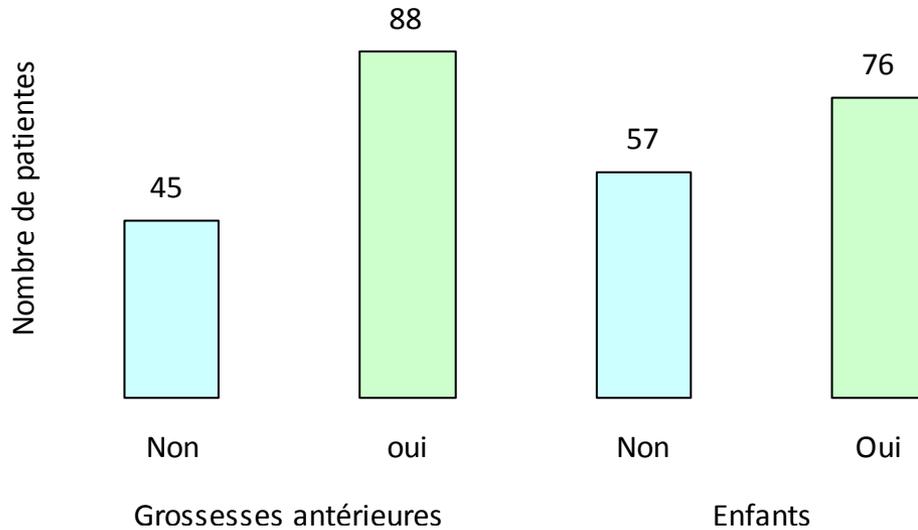
- Age moyen au diagnostic: 35.4 ans
 - [26-43] ans
 - Médiane 36 ans



- n=133 patientes pour analyse

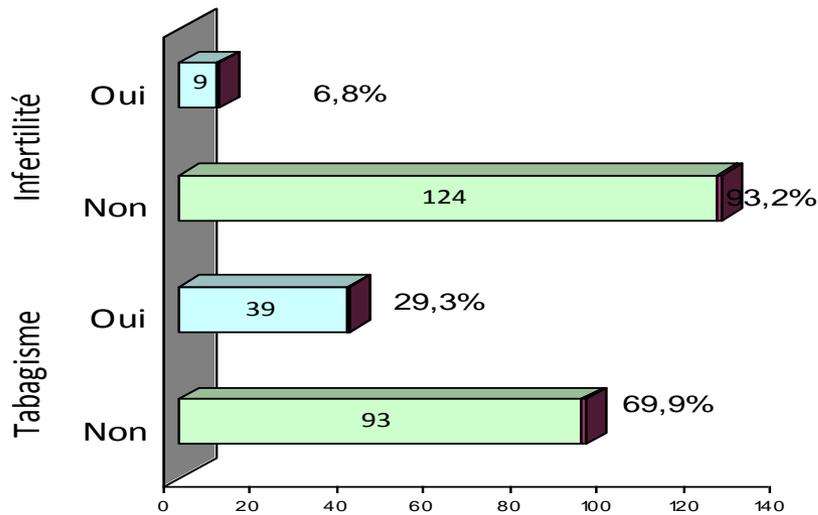


Grossesse et enfants avant le cancer



- 66.2% des patientes ont déjà eu une grossesse et 57.1% ont au moins un enfant au moment du diagnostic

Tabagisme et infertilité

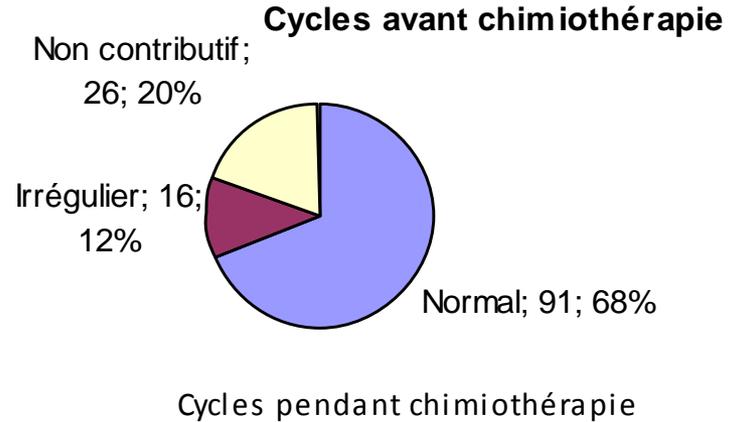


- Infertilité chez 6.8% des patientes
- Tabagisme actif dans environ 1/3 des cas (29.3%)

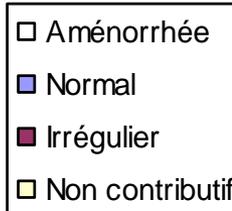
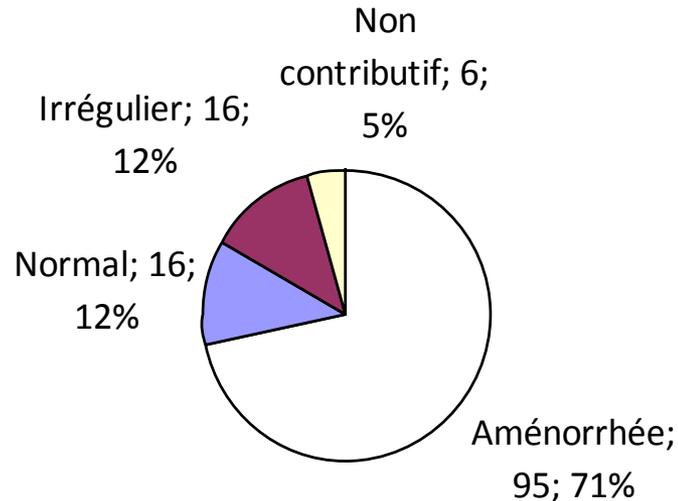
Cycle menstruel et chimiothérapie



- Cycles avant chimiothérapie
 - 68 % de patientes avaient des cycles spontanés normaux
 - 20% non contributifs (majoritairement pilule ou Mirena)



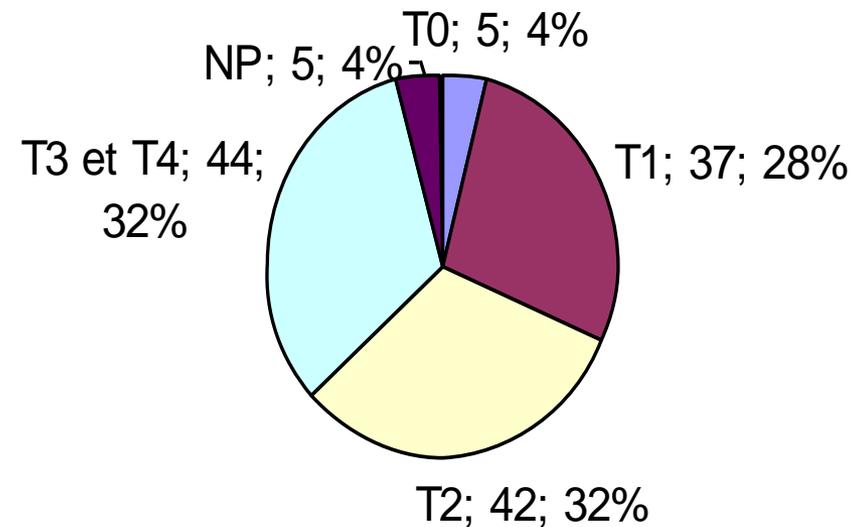
- Pendant la chimiothérapie
 - 71% aménorrhée
 - 12% de patientes conservant des cycles réguliers





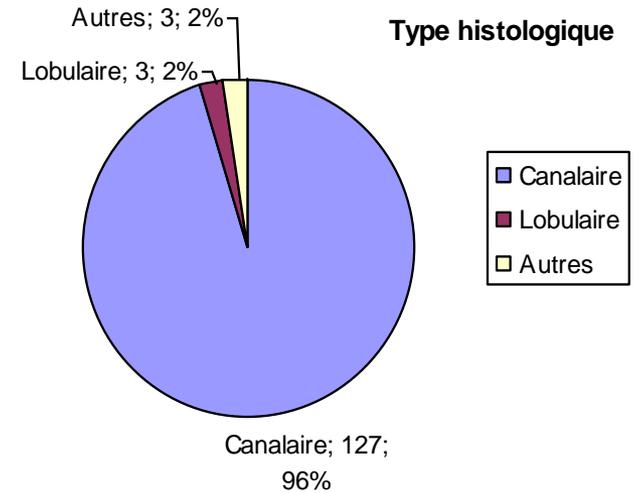
- Présentation clinique (TNM)
 - Majoritairement tumeurs palpables
- Envahissement ganglionnaire clinique
 - N0 : n=74 56.5%
 - N1 et plus :n=53 (39.8%)
- Métastases au diagnostic
 - 6 patientes

Taille tumorale clinique

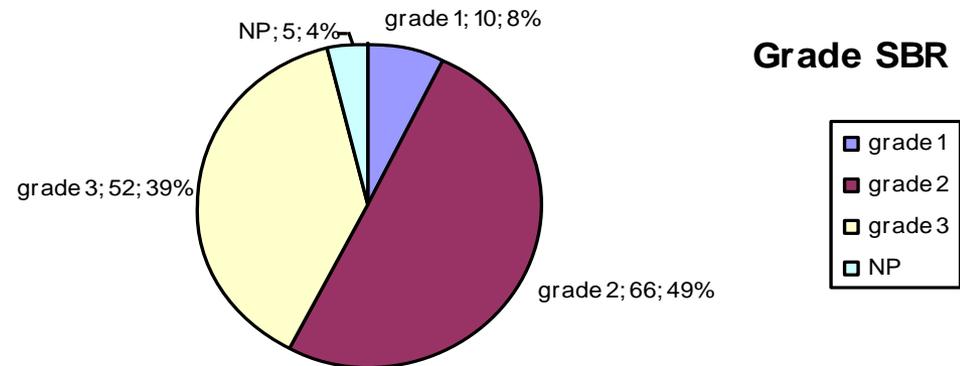
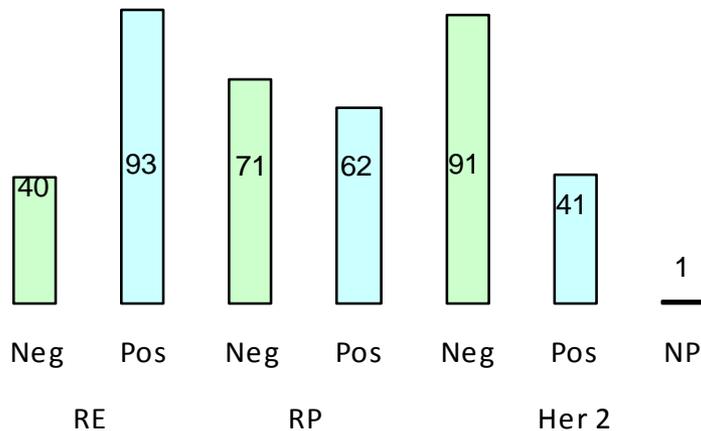




- Majorité de carcinome canalaire infiltrant (96%)
- Grade 2 (49%) et 3 (39%) majoritairement
- RE positif (69.9%)
- RP positif (46.6%)
- Her 2 positif (30.8%)
- Atteinte ganglionnaire (50.4%)
 - nombre moyen de ganglions atteints : 3,2

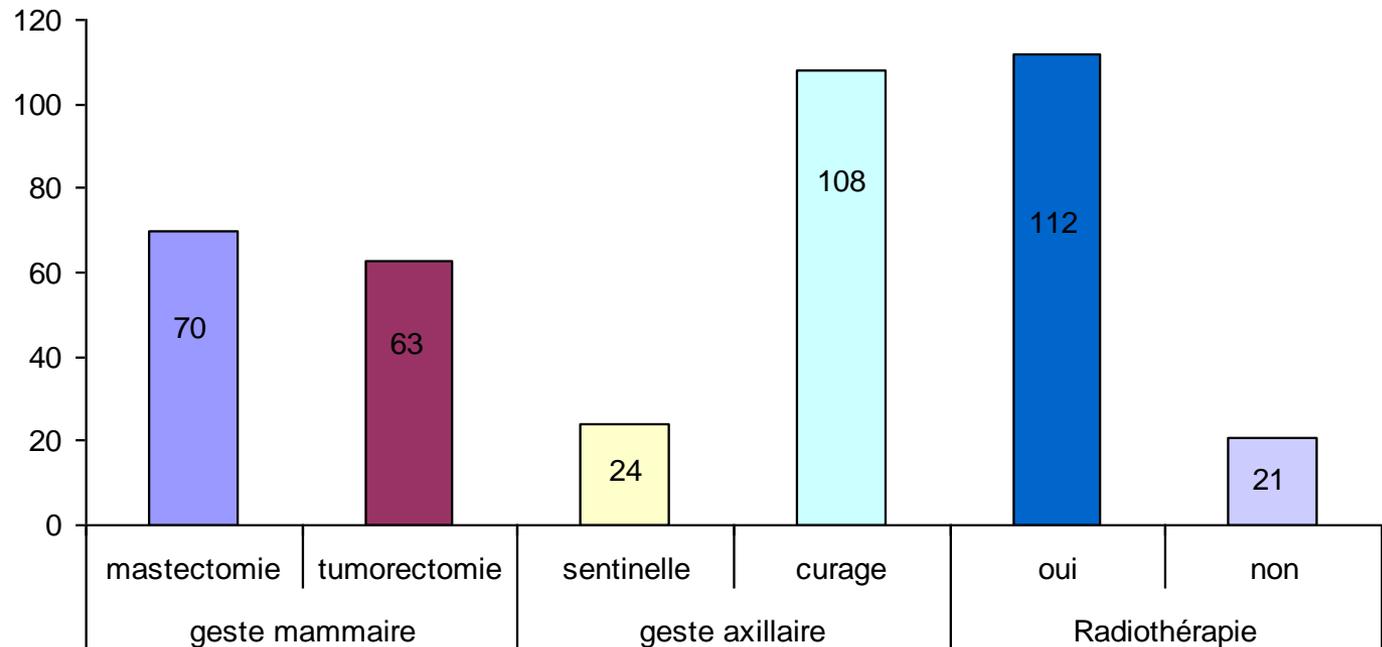


Caractéristiques immunohistochimiques





- Chirurgical
 - mastectomie 52.6%
 - Curage 81.2%
- Radiothérapie 84.2%





- Situation

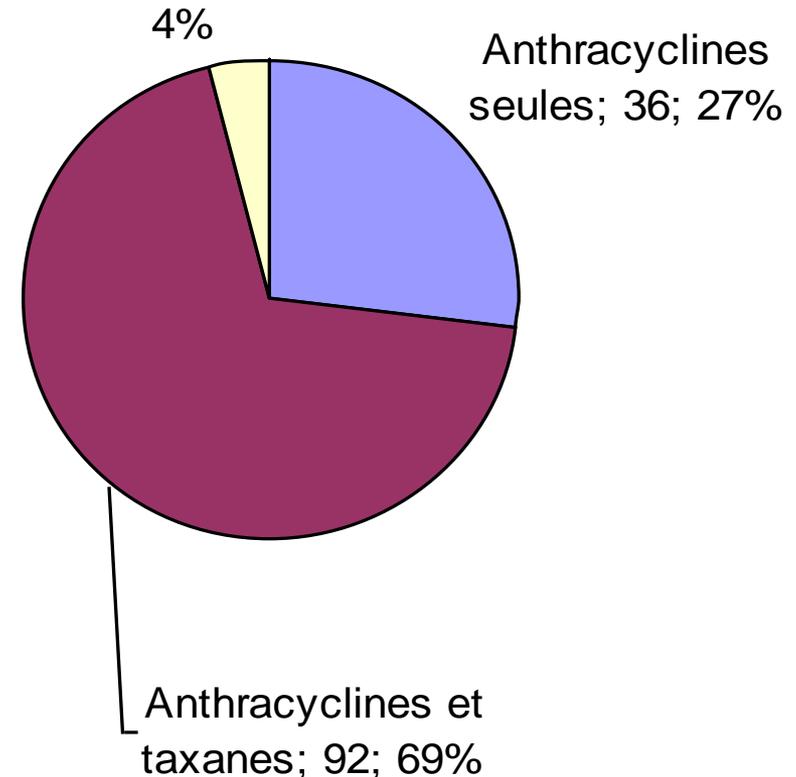
- adjuvante n=87 (65.4%)
- Néoadjuvante n=43(32.3%)

- Régime de chimiothérapie

- Majorité de régimes **séquentiels** anthracyclines puis taxanes (69%)
 - Ex: type EC-T
 - Dont herceptin ou lapatinib n=15
- Un tiers des patientes traitées par anthracyclines seules (FEC 50 ou FEC 75)

Type de chimiothérapie

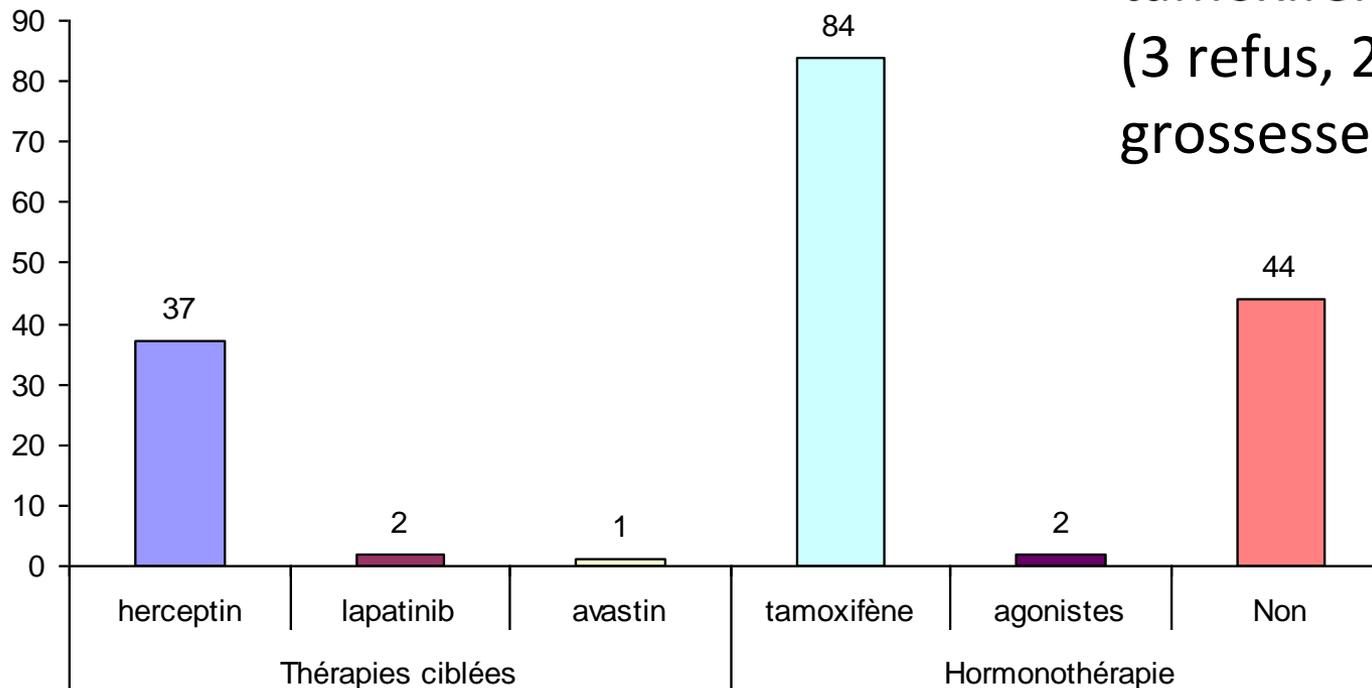
Taxanes seuls; 5;



Traitements systémiques (hors chimiothérapie)



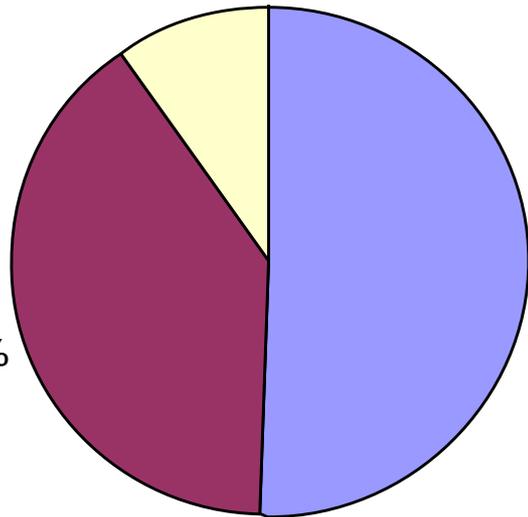
- Thérapies ciblées
 - herceptin 27.8%
- Hormonothérapie
 - tamoxifène 63.2%
(3 refus, 2 car désir grossesse et 1 NP)





Contraception

NP; 13; 10%



non; 67; 50%

oui; 53; 40%

- Non (50%)
 - Dont 13 avec désir de grossesse émis
 - Mais 6 sous tamoxifène!
 - Pas de partenaire ou pas de rapport n=17
 - Sans précision ou raison autre : n=37
- Oui (40%)
 - DIU (n=32),
 - méthodes locales (n=18)
 - Autres 3



Grossesse après chimiothérapie



- 17 grossesses, chez 12 patientes
 - 1 seule grossesse (n=9), 2 grossesses (n=1), 3 grossesses (n=2)
 - +1 patiente ayant eu une grossesse spontanée à 43 ans, non incluse dans l'analyse

- Parité?
 - Nullipares n=7
 - Pares n=5

- Chimiothérapie
 - anthracyclines: n=8
 - Anthracyclines et taxanes; n=4

- Age moyen 36,2 ans, [33.2 à 41.8]
 - <35 : n=9
 - > 35 : n=8, dont 2 >40 ans



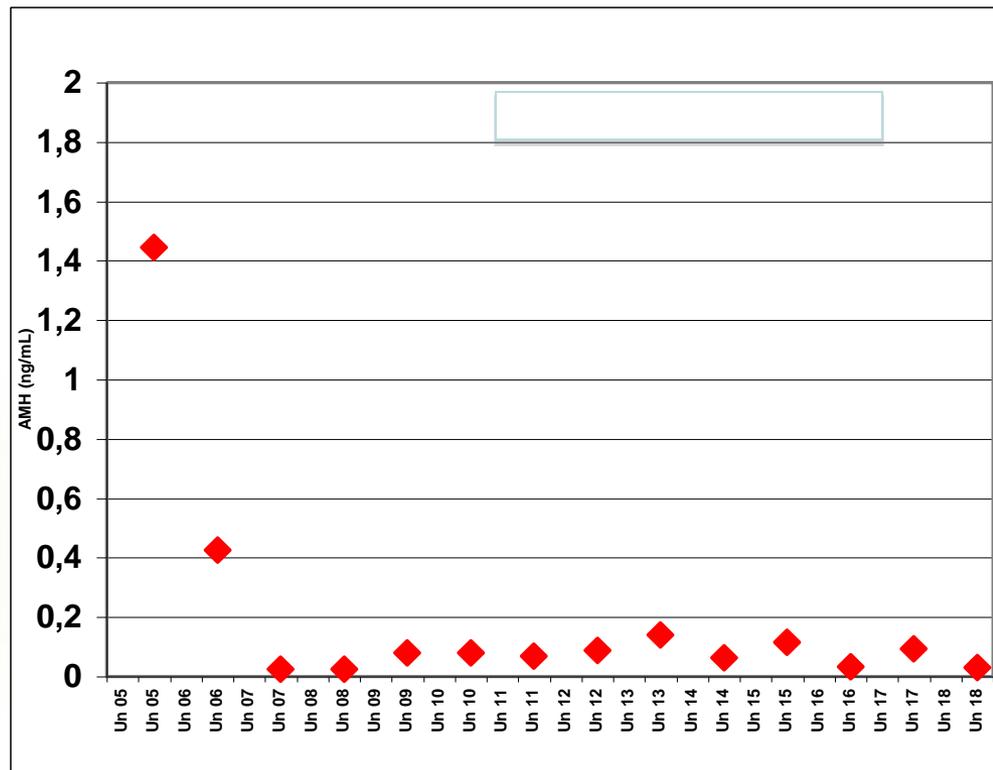


- Obtention spontanée de toutes les grossesses
- Délai moyen de survenue des grossesses : 28,1 mois (3,5- 53,7)
- Délai moyen après tentative de grossesse :
 - Pas de données fiables, mais semble rapide...
 - Mais difficile de savoir avec exactitude...
- Issues
 - 10 accouchements normaux à terme
 - 4 interruptions de grossesse (1 FCS, 1 IVG, 2 IMG (grossesse sous tamoxifène n=1, grossesse sous herceptin, n=1))
 - 3 grossesses en cours

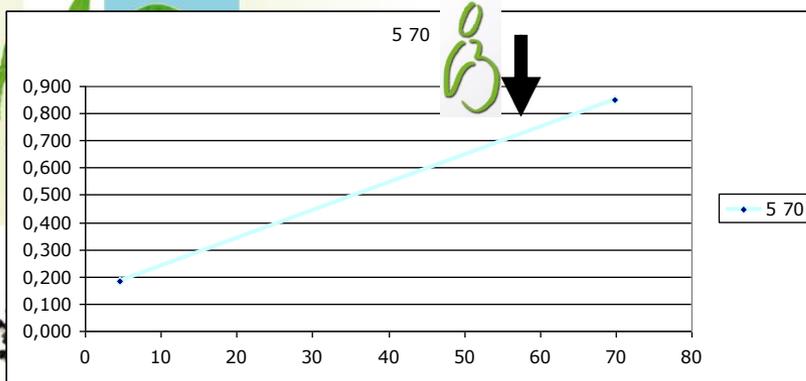
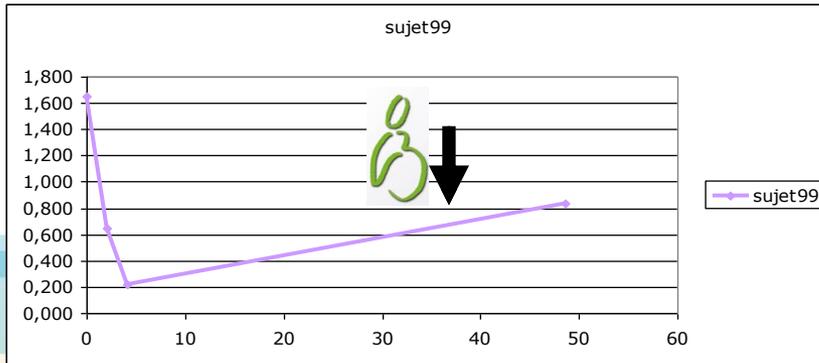
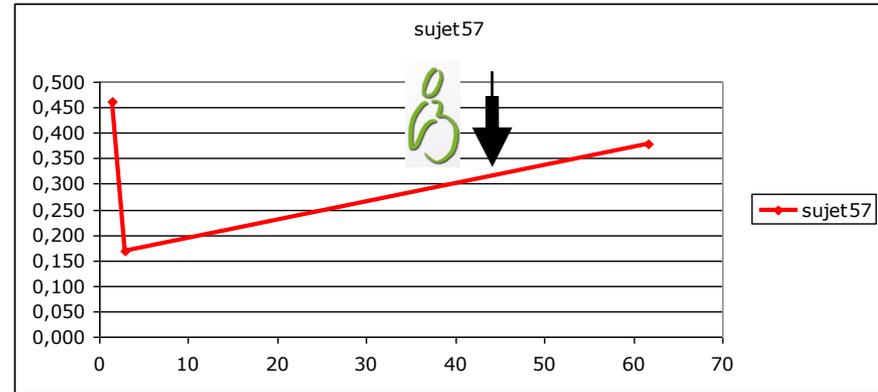
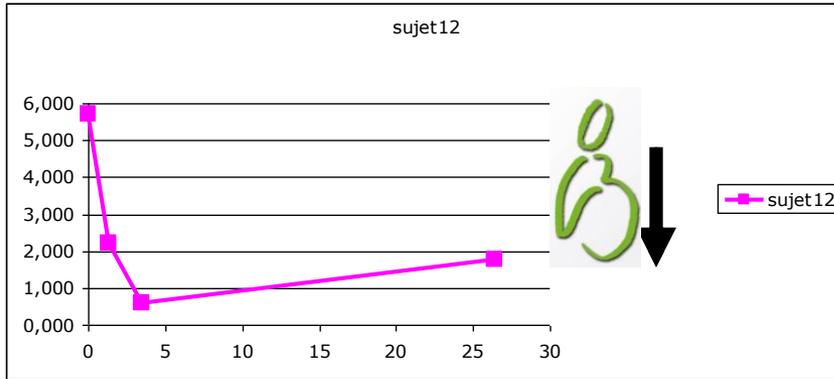




- Chez les 133 patientes, une chute de l'AMH a été observée pendant la chimiothérapie

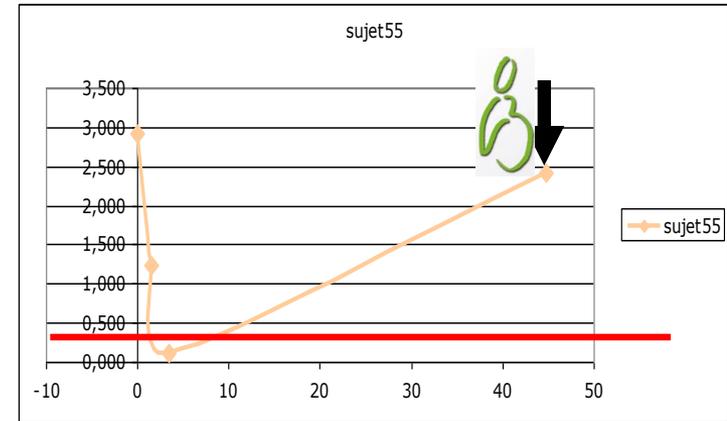
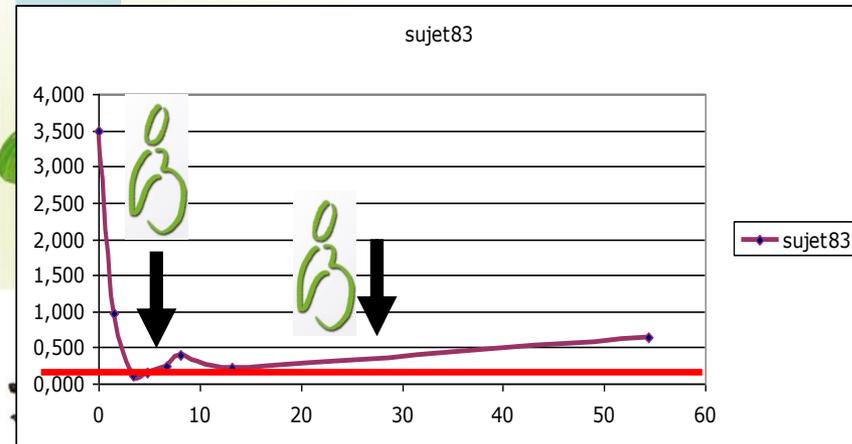
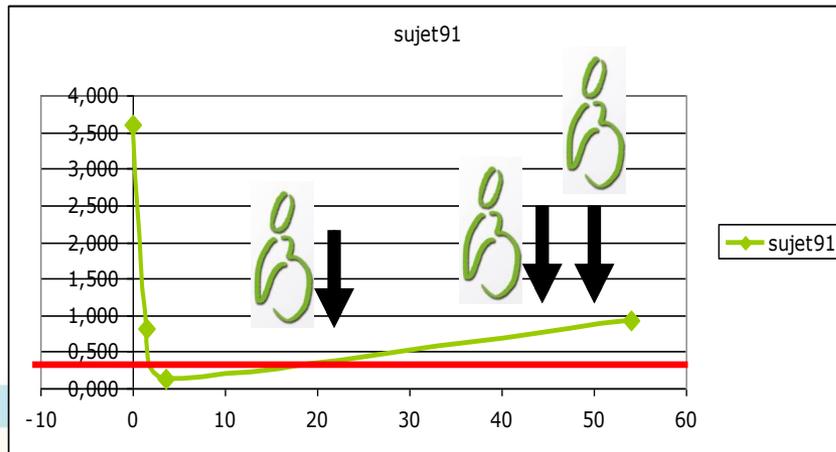
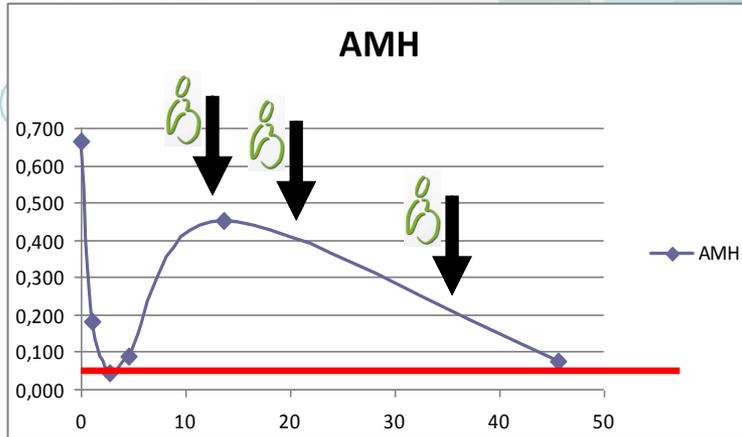


Résultats biologiques (préliminaires)



- L'AMH peut remonter après chimiothérapie
 - Cette remontée est inconstante
- Facteurs associés à cette remontée en cours d'analyse...

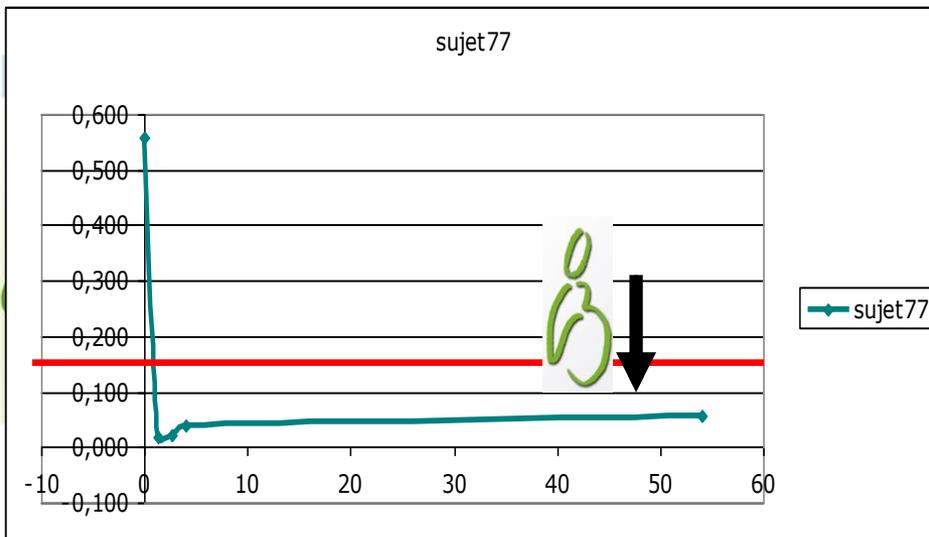
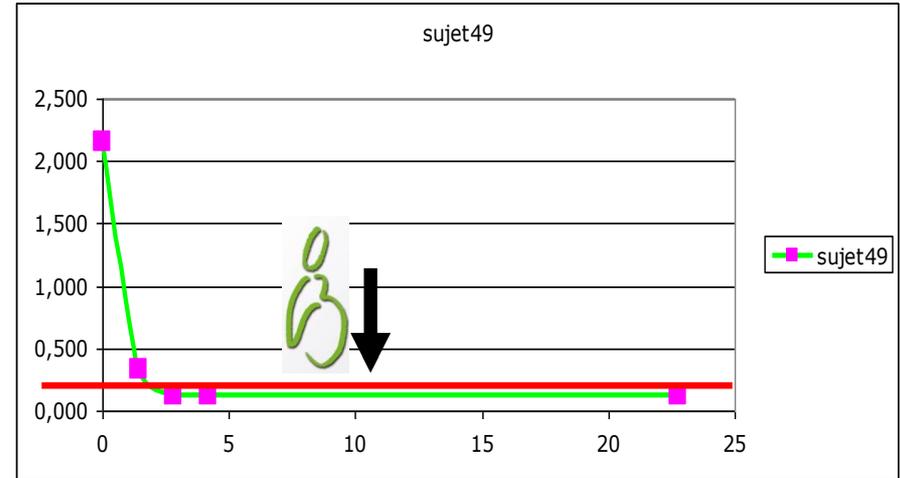
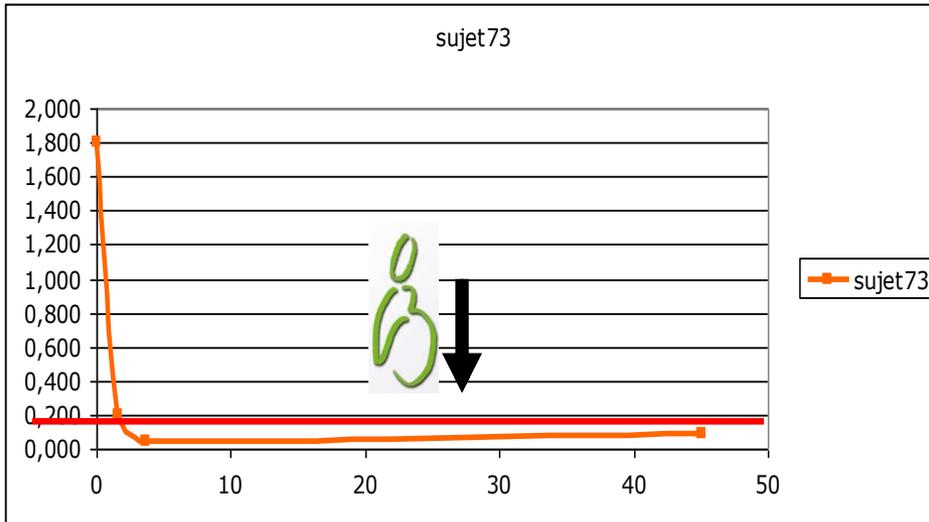
Résultats (préliminaires)



- Certaines patientes ayant eu une AMH indétectable ont une (ou plusieurs) grossesse(s) ultérieure



Résultats (préliminaires)



- Certaines patientes ont eu des grossesses malgré une AMH restée indétectable après chimiothérapie...



- Une des plus grandes études sur AMH après chimiothérapie
- Première fois que l'AMH est corrélée à la survenue d'une grossesse
- Messages importants

1. L'AMH peut remonter après chimiothérapie

- Chez qui? Après toutes les chimiothérapies?
Combien de temps après?
- Même lorsqu'elle a été indétectable à un temps donné ...

2. Une AMH indétectable n'exclut pas la possibilité d'une grossesse spontanée





- Réversibilité de la chute d'AMH déjà retrouvée dans d'autres pathologies
 - Ex: lymphomes
 - 2009, Decanter, *Reprod biomedecine online*
- Valeur de l'AMH dans la survenue de grossesses spontanées : ??
 - Case reports avec grossesse et AMH indétectable
- Infertilité après cancer du sein?
 - Enquête après cancer du sein chez 440 femmes
 - 57% de celles ayant essayé d'être enceintes ont réussi
 - Partridge, *Clinical Breast Cancer*, feb 2008



Conclusion



- Grossesse : pas si rare ...
 - Les femmes qui essaient réellement de concevoir un enfant après cancer du sein ne sont peut être pas si nombreuses?
- AMH : ne semble pas le marqueur prédictif qu'on attendait
- Quantification d'une éventuelle infertilité liée à la chimiothérapie
 - S'annonce difficile....





- Marc Espié
- L'ATEMS, financeur de l'étude
 - Avec le soutien des laboratoires Sanofi Aventis, Schering Plough, Roche, Chugai, Amgen, Sandoz
 - Le GERM
- Dr Schlageter (médecine nucléaire)
- Dr Coussieu -Pr Poirot (biologie)
- Médecins du centre des maladies du sein, infirmières, biologistes, etc...
- Les internes du service
- Les patientes !

