

# Impact des traitements anti-cancéreux sur la fertilité

Chez la femme adulte

Dr E. VIEL  
CCA Hôpital de Jour de Cancérologie  
CHU de Tours

Le 05 avril 2013 à Orléans

# Ce que dit l'INCa

- Il existe peu données objectives sur les conséquences en termes de fertilité des traitements anticancéreux
- Les stratégies thérapeutiques doivent être recensées de façon exhaustive et évaluées
- Cette évaluation paraît aussi importante que difficile car rétrospective (et tardive)
- Les différents traitements sont toxiques mais à des degrés divers et mal connus, d'où la nécessité de démarches et d'information des patients
- Le suivi des patients avec collecte de données objectives sera primordial
- Ces évaluations de la fertilité seraient à intégrer aux données des essais cliniques

# Cancer du sein

- Environ 50 000 nouveaux cas par an en France
- 10% des patientes ont moins de 40 ans
- Environ 2/3 des patientes qui seront guéries
- Traitements adjuvants: chirurgie +/- radiothérapie, Chimiothérapie / hormonothérapie
- Caractéristiques classiques: taille, grade, RH, HER2, atteinte ganglionnaire, prolifération (Ki67 ou phase S)

# Cancer du sein

- Chimiothérapie: en général 3 FEC 100 3 taxotère 100
- Parfois 4 FEC 100 + 4 Taxotère 100 (néoadjuvant)
- Aménorrhée chimio-induite: fréquente, parfois réversible, attention aux ovulations sous chimio. ≠ ménopause précoce mais parfois indistinguable.
- Toxicité en fonction de l'âge, la molécule et la dose cumulée
- Ex: 0% d'aménorrhée avant 30 ans  
33% d'aménorrhée pour les 30-39 ans  
96% d'aménorrhée pour les 40-49 ans *Hortobagyi et al NCI monogr 1986*
- Doses cumulées surtout de cyclophosphamide,
- Rapidité des troubles plus grande avec l'âge

# Cancer du sein

- Récupération plus grande avec le jeune âge
- Récupération plus faible plus la durée d'aménorrhée est grande
- À l'issue d'un traitement complet (avec ou sans radiothérapie),

On estime que l'âge ovarien vieillit de 10 ans/âge biologique... les complications commencent à augmenter largement chez des patientes de plus de 30 ans!

# Cancer du sein

- L'hormonothérapie
- Environ 70% des tumeurs sont RH+ avec une indication d'hormonothérapie
- Pendant 5 ans au moins
- Tamoxifène chez les femmes jeunes...
- Agonistes de LH-RH: intérêt de protection ovarienne? Dès le début de la chimio...

# Cancer du col de l'utérus

- 30% des patientes avec un cancer du col ont moins de 40 ans, 76% sont nullipares au diagnostic
- Dysplasies de haut grade: conisation
- Chirurgie carcinologique:
  - Classiquement: dès le stade Ia1 avec invasion en profondeur de + de 1 mm: hystérectomie; dès le stade Ib2: radiochimiothérapie +/- chirurgie +/- radiothérapie
  - traitement conservateur, risques notamment de sténose cicatricielle isthmique...

<b>Tableau 1 - Indications thérapeutiques.</b>	
<b>Stade FIGO</b>	<b>Traitement conservateur</b>
IA1 (micro-invasif < 3 mm)	Conisation
IA1 avec marges non saines sur pièce de conisation, sans embols	Trachélectomie élargie
IA2 (micro-invasif 3-5 mm)	Conisation
IA2 avec marges non saines sur pièce de conisation, sans embols	Trachélectomie élargie
IB1 ≤ 2 cm sans embols	Trachélectomie élargie avec lymphadénectomie pelvienne (si N-) À discuter en RCP
Lésion 2-3 cm, présence d'embols, adénocarcinome	À discuter en RCP au cas par cas, mais risque plus élevé Indication de résection du paramètre si embols



# Cancer de l'endomètre:

- En général chez des femmes ménopausées
- <5% chez des femmes en âge de procréer
- Chirurgie standard des stades précoces (pas de chimio):  
hystérectomie totale extrafasciale + annexectomie bilatérale,  
exploration abdomino-pelvienne, cytologie péritonéale +/-  
biopsies
- Si hyperplasie avec atypies/stade la **et** grade 1 ou 2:  
discuter pour une éventuelle conservation.  
Les explorations soigneuses sont indispensables.  
certains utilisent une hormonothérapie (discuté+++)  
Hystérectomie dans un second temps +++

# Cancers de l'ovaire

- Tumeurs borderline
- 10 à 20% des tumeurs épithéliales de l'ovaire
- 1/3 sont diagnostiquées avant 30 ans
- Très bon pronostic
- Peu de risque de récurrences, d'où potentiel traitement conservateur: de l'utérus et d'au moins un fragment d'ovaire
- Mais risque de récurrence plus élevé...souvent borderline elle-même
- Attention aux implants invasifs, à traiter comme une autre tumeur épithéliale
- Surveillance nécessaire
- Pas de chimiothérapie ni de radiothérapie

# Cancers de l'ovaire

- Histologie épithéliale classique
- Souvent plus tardivement en âge et en stade
- Éventuelle conservation pour une femme jeune désireuse de grossesse, **non à cellules claires**, et de stade Ia et de grade 1 ou 2, sous réserve de stadification minutieuse, de suivi attentif: annexectomie unilatérale, exploration abdomino-pelvienne, omentectomie supra-colique, appendicectomie, curage pelvien et lombo-aortique
- Les autres stades ont une indication de chimiothérapie, mais ont aussi l'indication d'annexectomie bilatérale

# Tumeurs germinales et des cordons sexuels

- 15% des cancers de l'ovaire épithéliaux, 50% des border-line et 90% des germinales surviennent avant 40 ans
- Conservation chirurgicale possible (peu de chirurgie)
- Chimiothérapie en générale curatrice: BEP, EMA/CO, VIP...nombre de cycles variable

# Radiothérapie (RTE)

- Elle a une place particulière dans les tumeurs gynécologiques chez l'adulte
- Les effets dépendront du site irradié, de la dose totale et de la dose par fraction, et de l'âge au moment du traitement
- Par irradiation directe ou par rayonnement diffusé. Intérêt des nouvelles technologies.
- L'irradiation ovarienne entraîne une déplétion ovocytaire variable, plus sévère si la réserve est plus faible (l'âge plus élevé).
- Le risque global d'insuffisance ovarienne prématurée est d'environ 8% si la RTE est effectuée avant 18 ans.

# RTE

- D'après Wallace: la dose nécessaire pour détruire 50% des ovocytes existants est <2Gy!
  - Dose stérilisante (dysfonctionnement ovarien prématuré chez 97,5% des patientes): 20,3 Gy à la naissance, 18,4 Gy à 10 ans, 16,5 Gy à 20 ans et 14,3 Gy à 30 ans
- > 20Gy directement délivrés /ovaires: déficit de la fonction ovarienne dans 70% des cas.
- TBI myéloablative: Insuffisance ovarienne: quasi 100% des cas
- La RTE de l'utérus entraîne de la fibrose (et autres lésions) dès 20Gy, plus souvent avec le jeune âge des patientes! Non réversibles.
- Il existe aussi les lésions vaginales (curie), les atteintes de l'axe hypothalamo-hypophysaire (dès 24Gy), et liées à l'I<sup>131</sup>.

# sarcomes

- Tumeurs du système nerveux: nitroso-urée (BCNU...): anomalies peu sévères et réversibles
- La chirurgie est le traitement sur lequel est basée une guérison, la radiothérapie doit parfois le compléter
- Traitements adjuvants basés sur API/AI 4 à 6 cycles
- Certaines molécules sont à l'essai: trabectedine, TKI... à des stades évolués

# Onco-hématologie

- En cas de greffe de moëlle osseuse, la toxicité dépend du conditionnement: par radiochimiothérapie, insuffisance ovarienne dans 60 à 100% des cas

Les conséquences dépendent de l'âge:

- 20% des femmes ont une fonction ovarienne normale avec règles normales
- 15% ont des règles N mais une fonction ovarienne altérée
- 65% ont une fonction ovarienne altérée



# Onco-hématologie

- Leurs traitements entraînent une ménopause dans environ 85% des cas
- LAL: traitements à base de cyclophosphamide et cytosine.
  - $\psi^-$ : daunorubicine, vincristine, cyclophosphamide, Lasparaginase, aracytine, méthotrexate, purinethol, étoposide
  - $\psi^+$ : vincristine/glivec voire cyclophosphamide, adriamycine, méthotrexate, aracytine
  - Possible greffe

# Onco-hématologie

- **LAM**: aracytine et daunorubicine (idarubicine), voire amsacrine, mitoxantrone
- **LAM3**: + acide tout-trans-rétinoïque (arsenic)
- **Lymphomes/ Leucémies Burkitt**: rituximab, COPADEM, CYVE; méthotrexate, aracytine, étoposide
- **Maladie de Hodgkin** : ABVD, BEACOPP, DHAP, MINE, ICE...
  - Traitements utilisant des molécules proches pour les **lymphomes non Hodgkiniens** de type B à grandes cellules, du manteau, folliculaires, T, qui sont rares et touchent des patients plutôt plus âgés
- **RTE**: pour les localisations uniques

**Table 2.** Risks of Permanent Amenorrhea in Women Treated With Modern Chemotherapy and Radiotherapy

Degree of Risk	Cancer Treatment
High risk (> 80%)	Hematopoietic stem cell transplantation with cyclophosphamide/total body irradiation or cyclophosphamide/busulfan External beam radiation to a field that includes the ovaries CMF, CEF, CAF × 6 cycles in women age 40 and older (adjuvant breast cancer therapy with combinations of cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, doxorubicin, epirubicin)
Intermediate risk	CMF, CEF, CAF × 6 cycles in women age 30-39 (adjuvant breast cancer therapy with combinations of cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, doxorubicin, epirubicin) AC × 4 in women age 40 and older (adjuvant breast cancer therapy with doxorubicin/cyclophosphamide)
Lower risk (< 20%)	ABVD (doxorubicin/bleomycin/vinblastin/dacarbazine) CHOP × 4-6 cycles (cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone) CVP (cyclophosphamide/vincristine/prednisone) AML therapy (anthracycline/cytarabine) ALL therapy (multi-agent) CMF, CEF, CAF × 6 cycles in women less than 30 (adjuvant breast cancer therapy with combinations of cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, doxorubicin, epirubicin) AC × 4 in women less than 40 (adjuvant breast cancer therapy with doxorubicin/cyclophosphamide)
Very low or no risk	Vincristine Methotrexate Fluorouracil
Unknown risk (examples)	Taxanes Oxaliplatin Irinotecan Monoclonal antibodies (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) Tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, gefitinib)

SJ Lee *et al* JCO 06

Tableau 1 Risque élevé > 80 %	Risque intermédiaire	Risque faible < 20 %
Cyclophosphamide Ifosfamide Chlorméthine Busulfan Melphalan Procarbazine Chlorambucil	Cisplatine Carboplatine Doxorubicine Taxanes	Vincristine Méthotrexate Dactinomycine Bléomycine Mercaptopurine Vinblastine

TABLEAU 2 RISQUE D'AMENORRHÉE	TRAITEMENTS EN CAUSE
Risque élevé > 80 %	Plus de 40 ans : 6 cycles CMF, FAC, FEC
Risque intermédiaire : 20 – 80 %	Moins de 40 ans : 6 cycles CMF, FAC, FEC Plus de 40 ans : 4 cycles FAC
Risque faible < 20 %	Moins de 30 ans : 6 cycles CMF, FAC, FEC Moins de 40 ans : 4 cycles FAC
Risque non évalué	Taxanes, trastuzumab (Herceptin™)

Risque élevé > 80 %	Risque intermédiaire	Risque faible
Irradiation complète (TBI pour une greffe de moelle par exemple) ou irradiation du pelvis Chimiothérapie de conditionnement pour une greffe de moelle Maladie de Hodgkin (traitée par des médicaments alkylants) Sarcomes des tissus mous en cas de maladie métastatique Cancer du sein	Leucémie aiguë myéloblastique Hépatoblastome Ostéosarcome ou le sarcome d'Ewing Sarcomes des tissus mous Lymphomes et maladie de Hodgkin Tumeur cérébrale avec irradiation crano-spinale ou crânienne Irradiation de plus >24 Gy	Leucémie aiguë lymphoblastique Tumeur de Wilms (cancer du rein de l'enfant) Sarcomes des tissus mous de grade I Les tumeurs germinales ne nécessitant pas d'irradiation Rétinoblastome Tumeur cérébrale opérée mais avec une irradiation crânienne < 24 Gy

Impact des traitements anti-cancéreux sur la fertilité-Dr E. VIEL-Orléans 05.04.13

**TABLE 1. "Alkylator" chemotherapeutic agents**

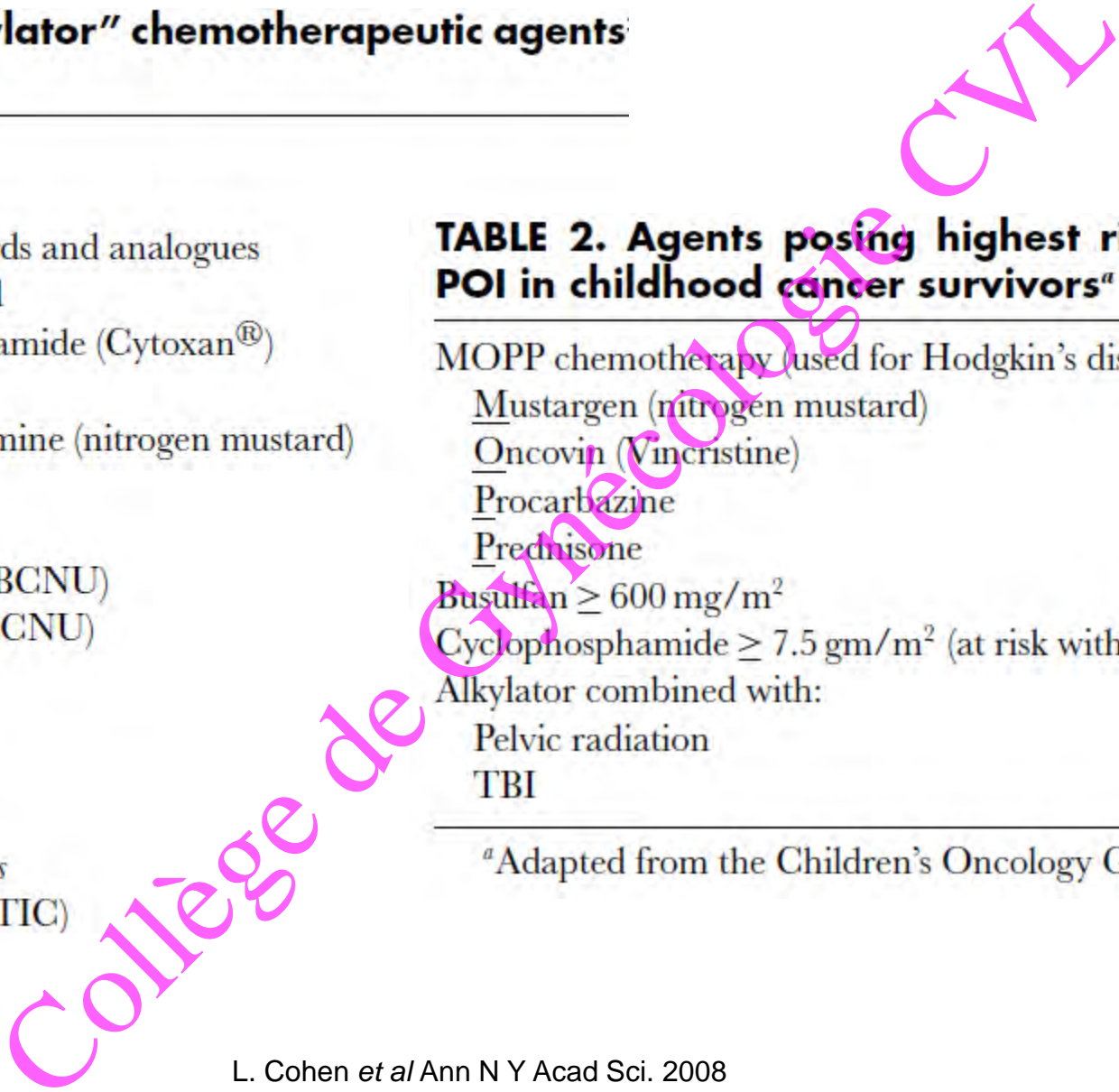
*Alkylating agents*

- Busulfan
- Nitrogen mustards and analogues
  - Chlorambucil
  - Cyclophosphamide (Cytosan®)
  - Ifosfamide
  - Mechlorethamine (nitrogen mustard)
  - Melphalan
- Nitrosoureas
  - Carmustine (BCNU)
  - Lomustine (CCNU)
- Thiotepa
- Heavy metals*
  - Carboplatin
  - Cisplatin
- Nonclassical alkylators*
  - Dacarbazine (DTIC)
  - Procarbazine
  - Temozolomide

**TABLE 2. Agents posing highest risk factors for POI in childhood cancer survivors<sup>a</sup>**

- MOPP chemotherapy (used for Hodgkin's disease) ≥ 3 cycles
  - Mustargen (nitrogen mustard)
  - Oncovin (Vincristine)
  - Procarbazine
  - Prednisone
- Busulfan ≥ 600 mg/m<sup>2</sup>
- Cyclophosphamide ≥ 7.5 gm/m<sup>2</sup> (at risk with 3–7 gm/m<sup>2</sup>)
- Alkylator combined with:
  - Pelvic radiation
  - TBI

<sup>a</sup>Adapted from the Children's Oncology Group.<sup>19</sup>



# Génotoxicité des traitements

- Période sans risque pour concevoir=?
- On sait que pour les spermatozoïdes, après la fin du traitement, les anomalies du nombre de chromosomes, l'intégrité de l'ADN reviennent aux valeurs d'avant traitement dans un délais variable, 1 an en moyenne...

Collège de



# Conclusions

- Les patientes sont plus jeunes et guérissent plus souvent
- Les patientes ont plus souvent un souhait de maternité qui n'a pas encore été concrétisé
- Les anciennes molécules sont mal évaluées
- Les nouvelles molécules sont mal évaluées
- Des efforts doivent être menés pour avertir les patientes et pour prendre des mesures si possible
- Les explorations des conséquences sur la fertilité doivent faire partie intégrantes des données recueillies dans les essais cliniques