Fertilité et grossesse après cancer du sein

Anne-Sophie HAMY-PETIT 25/05/2023



Fertilité après cancer du sein

Pourcentages de femmes enceintes après cancer du sein

Etude	Année	Pays	n tot	n pregnant	%	Age
Cooper	1970	USA	593	40 (full term)	6,7 %	≤ 40
Sankila	1994	Finlande	2548	91 (live birth)	3,6%	< 40
Von Schoultz	1995	Suède	2119	50 (all) / 30 (full)	2,35% / 1,4%	< 50
Malamos	1996	Grece	243	21 (all)	7,91%	< 35
Kroman	1997	Danemark	5725	175 (all)	3%	≤ 45
Blakely	2003	USA	370	47 (all) / 32 (full)	12,7% / 8,6%	< 35 + CT
Mueller	2003	USA	15161	438 (full)	2,8%	< 45
lves	2006	Australia	2539	123 (all)	4,8%	< 45
Kroman	2008	Danemark	10236	371 (all)	3,6%	≤ 45
Largillier	2009	France	880	118 (unspecified)	13,4%	< 35
Stensheim	2011	Norvège	4061	124 (all)	3%	≤ 45
Iqbal	2017	Canada	7553	112	1,5%	≤ 45

Prévalence des grossesses après cancer du sein

Méta analyse publiée en 2018 (n = 16 études)

Pourcentages de grossesses après traitements = 3% (95% CI [0.02-0.03]).

Taux de grossesses après cancer du sein en moyenne 40%
 plus bas que dans la population générale.

Meta-Analysis > Clin Breast Cancer. 2018 Feb;18(1):e79-e88. doi: 10.1016/j.clbc.2017.06.016. Epub 2017 Jul 10.

Pregnancy Outcomes After a Breast Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis

Brigitte Gerstl 1 , Elizabeth Sullivan 2 , Angela Ives 3 , Christobel Saunders 4 , Handan Wand 5 , Antoinette Anazodo 6

Affiliations + expand
PMID: 28797766 DOI: 10.1016/j.clbc.2017.06.016

Pourcentages de femmes enceintes après cancer du sein

- Hétérogénéité des études:
 - Âge d'inclusion des patientes (35 à 50 ans comme limite supérieure!! Impact ++ sur les taux de grossesse).



- Définitions non homogènes de la « grossesse après cancer du sein ». Certaines études peuvent englober toutes les grossesses diagnostiquées après le diagnostic donc également des grossesses pendant les traitements qui sont une entité différente de la grossesse après cancer.
- CJP différents: grossesses cliniques, naissances vivantes ...
- Pas de données sur désir de grossesse

Grossesse # Fertilité!

- Pregnancy rates after breast cancer: 3 to 13 % patients
 - Largely underestimate fertility : several constraints
 - Recommendation to delay pregnancy: 2-3 years;
 - Contra-indication pregnancy under tamoxifen
 - Partnership, sexual intercourse;
 - Pregnancy desire;
 - o Relapse ...

= > Pregnancy implies fertility (+/-) BUT no pregnancy # infertility !!

La pièce manquante du puzzle est...

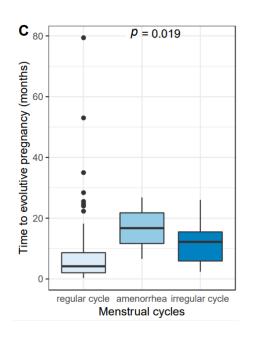


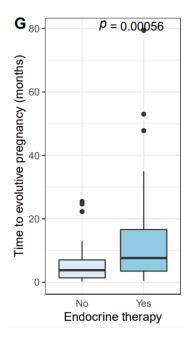
 La patiente a t'elle un désir de grossesse?

 la patiente essaie t'elle d'être enceinte ?

Délais de conception après cancer du sein

- Série rétrospective Institut Curie
 - 133 patients, 197 pregnancies.
 - Age médian au début de grossesse : 36.8 y.o.
 - 71% grossesses planifiées / 18% non planifiées
- Délai de conception médian :
 - Jusqu'à la première grossesse 4.3 mois.
 - Jusqu'à la première grossesse évolutive : 5.6
 mois.
- Analyse multivariée : régularité des cycles menstruels et hormonothérapie associés au délai de conception

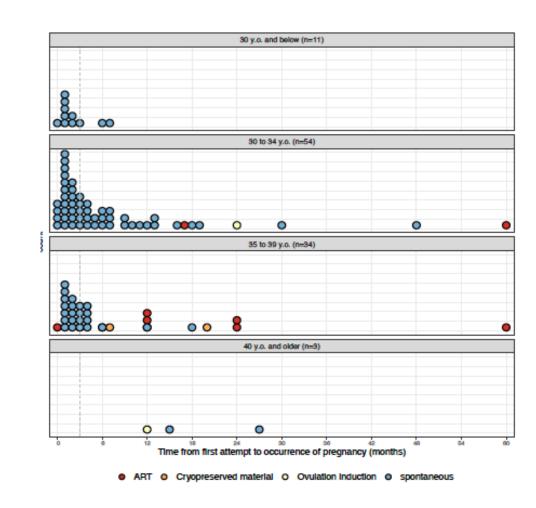




Labrosse et al., Cancers (2021)

Délais de conception après cancer du sein

- Etude FEERIC (Seintinelles)
- N=517 patientes avec cancer du sein
- Suivi après fin des traitements :26.7 mois
- 133 grossesses (16.4% des patientes)
 - 20 grossesses non planifiées
 - 16 grossesses après ART
 - 1 grossesse après réutilisation matériel préservé dans le cadre d'une PF



=> L'information sur la contraception est aussi importante que l'information sur la fertilité!

Mangiardi-Veltin et al., RBMO 2022

Tentative de grossesse après cancer du sein

- Populations sans préservation de fertilité
 :
- n=440 femmes avec ATCD CS
 - 57% de celles qui ont essayé ont réussi

Partridge, Clinical Breast Cancer, feb 2008

- n=169 patientes CS
 - o 30% ont tenté grossesse
 - o 9% ont eu un enfant (1/3)

Letourneau et al , Cancer. 2012 Apr.

- Populations avec PPF
- -CS, n=18/24 des patientes ayant essayé d'être enceintes ont réussi (75%)

Rippy et al, The Breast 2009

- Etude rétrospective sur CT + goserelin
 - 30/42 ont réussi à être enceinte (71%)

Wong et al, Ann oncol 2012

Infertilité après cancer du sein

- Données <u>quasi inexistantes</u>!
- Etude multicentrique: n=25 patients with ART post BC
 - => ART faisable, ne semble pas délétère
 Goldrat et al, EJC 2015
- n=39 ART post cancer du sein vs n=75 contrôles
 - (appariés sur âge, stade tumoral et statut BRCA.)
 - o Grossesses: 59% vs 26% (mais pas de données sur désir de grossesse dans le groupe contrôle).
 - o Récidives: 7.7 % vs 20.5%; HR=0.46, 95% CI 0.13-1.62, p = 0.23
 - Pas d'augmentation du risque de récidive mais faibles effectifs.

Condorelli et al., Human Reprod (2021)

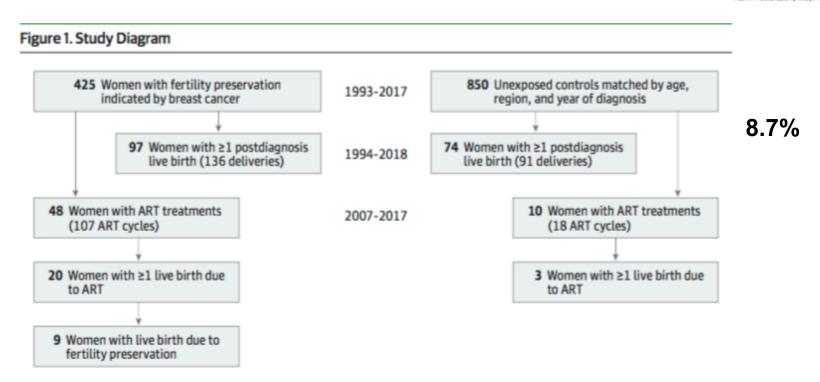
Issues de grossesse avec ou sans PF

JAMA Oncology | Original Investigation

Reproductive Outcomes After Breast Cancer in Women With vs Without Fertility Preservation

Anna Marklund, MD; Frida E. Lundberg, PhD; Sandra Eloranta, PhD; Elham Hedayati, MD, PhD; Karin Pettersson, MD, PhD; Kenny A. Rodriguez-Wallberg, MD, PhD

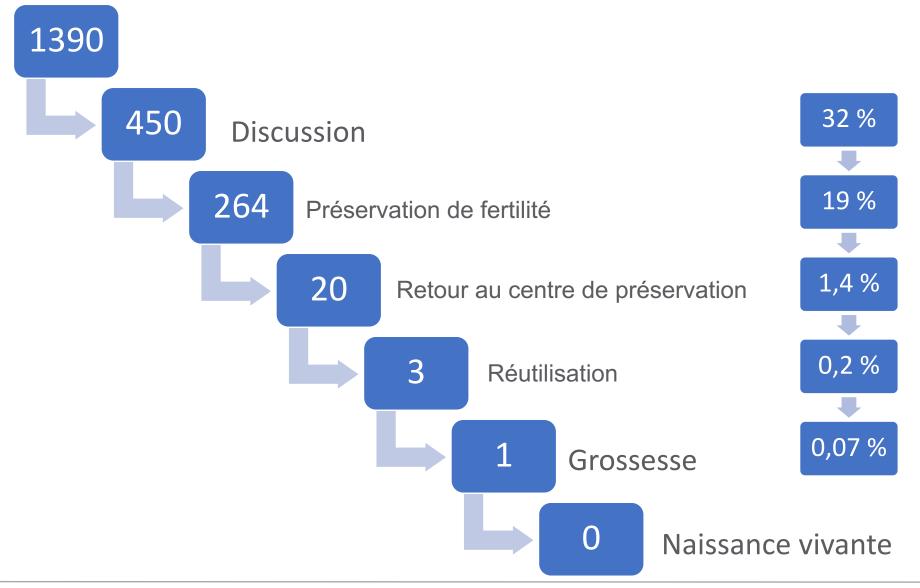
22.8%



 Biais: pas de données sur le désir de grossesse. Plus de désir de grossesses dans le groupe avec préservation de fertilité car plus jeunes et parité inférieure au diagnostic.

Marklund et al., JAMA of oncology (2019)

La réutilisation du matériel préservé après PF est très rare



2

Grossesse après cancer du sein

Grossesse après cancer du sein

- Symbolise le retour à une vie normale
- Inquiétudes sur le risque de rechute / La santé de l'enfant à venir
- Désir longtemps sous estimé et peu entendu par les soignants
- Grossesse après cancer du sein longtemps contre-indiquée
 - Des arguments théoriques plaident en faveur d'un rôle délétère éventuel d'une grossesse après cancer du sein :
 - Hormonosensibilité des cancers du sein
 - Meilleur pronostic des patientes présentant une aménorrhée chimio-induite dans certaines études de CTP adjuvante
 - Bénéfice de la castration adjuvante
- Des études cas-contrôle cependant semblent infirmer le rôle délétère de la grossesse après cancer du sein

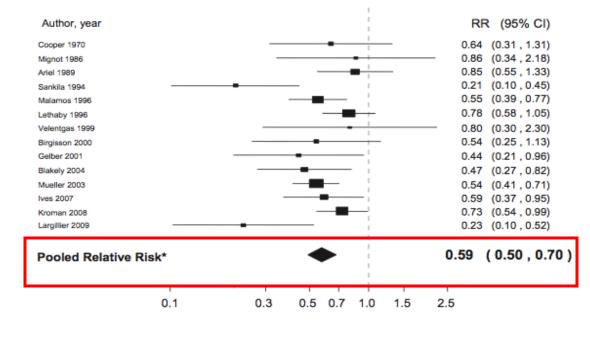
Grossesse après cancer du sein et risque de décès

Méta-analyse de 14 études

o RR=0.59 [0.5-0.7]

Azim H , Eur J Cancer. 2011 Jan;47(1):74-83

- Effet protecteur?
- Biais ?
- Effet « healthy mother »



Q test for Heterogeneity=22.8 (p=0.04), df=13

 $|^2=43.1$

Fig. 2 - Overall survival analysis.

Azim *et al., EJC* (2011)

^{*}Mixed effect model: estimates adjusted for the heterogeneity between studies

Données valables quelle que soit l'atteinte ganglionnaire

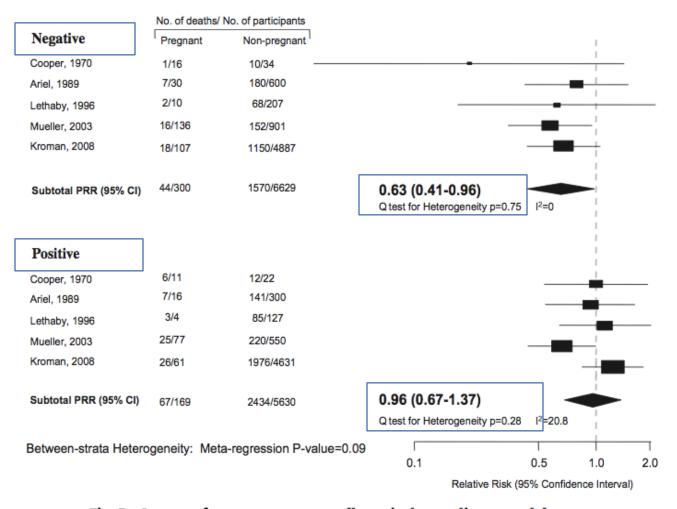


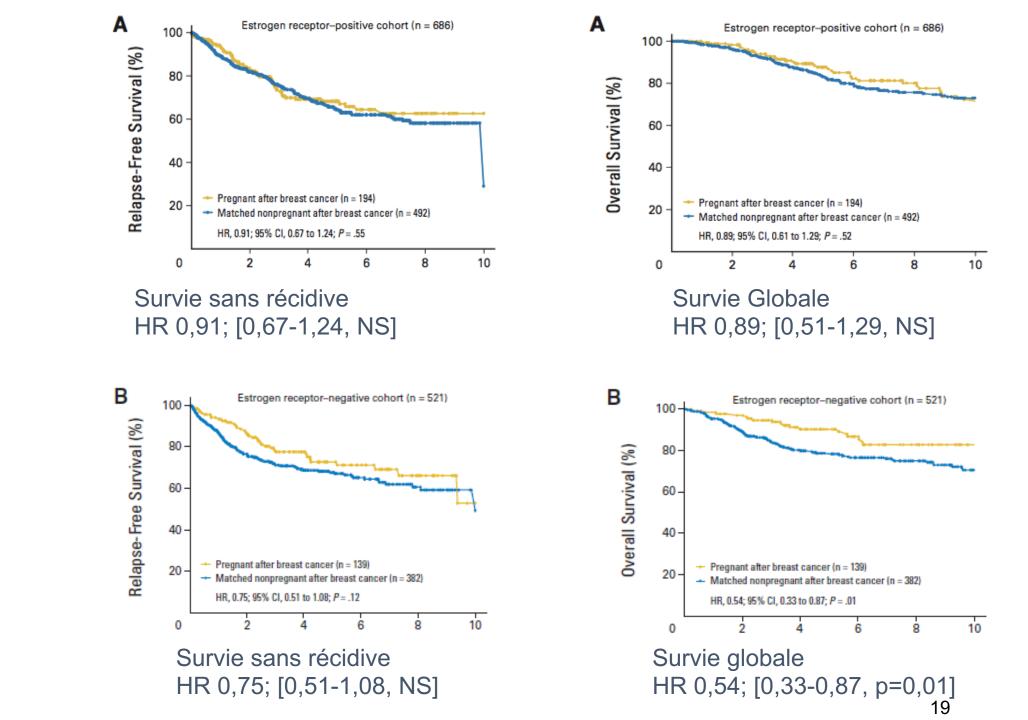
Fig. 5 - Impact of pregnancy on overall survival according to nodal status.

Etude rétrospective multicentrique

Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status: A Multicenter Retrospective Study

Hatem A. Azim Jr, Niels Kroman, Marianne Paesmans, Shari Gelber, Nicole Rotmensz, Lieveke Ameye, Leticia De Mattos-Arruda, Barbara Pistilli, Alvaro Pinto, Mai-Britt Jensen, Octavi Cordoba, Evandro de Azambuja, Aron Goldhirsch, Martine J. Piccart, and Fedro A. Peccatori

- 333 patientes ayant eu une grossesse après cancer du sein vs 874 patientes appariées (1;3) en fonction de l'âge, de l'année de diagnostic, du type de traitements, et du statut hormonal et ganglionnaire de la maladie.
- Aucune différence en terme de survie sans récidive entre les 2 groupes et ce quel que soit le statut des récepteurs hormonaux:
- RH+: HR=0,91; 95% IC [0,67-1,24] p=0,55)
- RH-: HR=0,75; 95% IC [0,51-1,08] p=0,12).
- L'intervalle entre la survenue du cancer du sein et la grossesse ne semblait pas impacter le risque de récidive.
- Durée moyenne de suivi: 4.7 ans. -> Court compte tenu du risque de récidive à distance des cancers du sein RH+.



ER+

ER-

Grossesse après CS et pronostic

Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status

20

Matteo Lambertini, Niels Kroman, Lieveke Ameye, Octavi Cordoba, Alvaro Pinto, Giovanni Benedetti, Maj-Britt Jensen, Shari Gelber, Maria Del Grande, Michail Ignatiadis, Evandro de Azambuja, Marianne Paesmans, Fedro A. Peccatori, Hatem A. Azim Jr.

 Résultats confirmés après une durée de suivi plus longue de 7.2 ans après la grossesse pour cette même cohorte:

- Aucune différence en terme de survie sans récidive entre les 2 groupes et ce quel que soit le statut des récepteurs hormonaux:
- RH+: HR=0,94; 95% IC [0,7-1,26] p=0,68)
- RH-: HR=0,75; 95% IC [0,53-1,06] p=0,10).
- Aucune différence en terme de survie globale.
- Absence d'impact de l'incidence d'IVG, de délai de conception, de l'allaitement et du type de traitement adjuvant.

Sécurité de la grossesse après : tumeurs HER2+

 Absence de différence de survie sans récidive entre les patientes ayant eu une grossesse au décours des traitements (n=85) et les contrôles (n=1307).

HR = 1.12 (95% CI [0.52-2.42])

Pregnancies During and After Trastuzumab and/or Lapatinib in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: Analysis From the NeoALTTO (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) Trials

Matteo Lambertini, MD ¹; Samuel Martel, MD²; Christine Campbell, MSc³; Sébastien Guillaume, MSc¹; Florentine S. Hilbers, MSc⁴; Uwe Schuehly, MD⁵; Larissa Korde, MD⁶; Hatem A. Azim, Jr, MD, PhD⁷; Serena Di Cosimo, MD⁸; Richard C. Tenglin, MD⁹; Jens Huober, MD¹⁰; José Baselga, MD, PhD¹¹; Alvaro Moreno-Aspitia, MD¹²; Martine Piccart-Gebhart, MD, PhD¹; Richard D. Gelber, PhD^{13,14,15}; Evandro de Azambuja, MD, PhD¹; and Michail Ignatiadis, MD, PhD¹

Lambertini et al., Cancer (2019)

Sécurité de la grossesse après CS : patientes BRCAmut

- Etude cohorte rétrospective multicentrique portant sur 1252 patientes porteuses d'une mutation BRCA 1 (n=811) ou BRCA 2 (n=430) avec un cancer du sein avant 40 ans, entre 2000 et 2012.
- 195 ont eu au moins une grossesse après leur cancer du sein (taux de grossesse à 10 ans de 19%).
- Durée de suivi moyenne de 8.3 ans
- Pas de différence de survie sans progression: HR=0.87;
 95% IC [0.61-1.23]; p=0.41
- Pas de différence de survie globale: HR=0.88 ; 95% IC [0.5-1.56] ; p=0.66

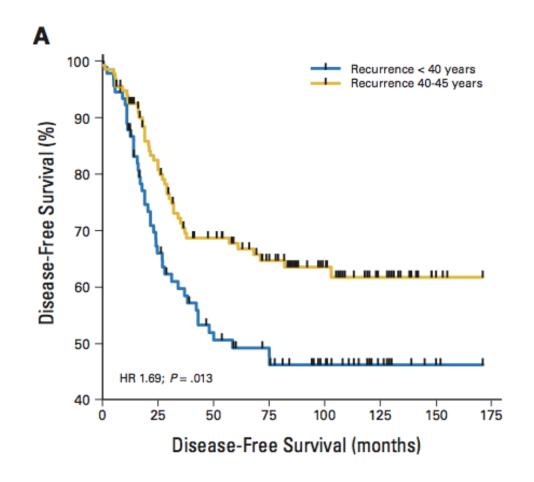
Lambertini et al., JCO (2020)

Grossesse après cancer du sein et pronostic

- La grossesse après cancer du sein n'altère pas le pronostic.
- => Le pronostic du cancer du sein est identique qu'il y ait ou non grossesse ultérieure
- Elle peut donc être discutée chez toutes les patientes après cancer du sein
- Les éléments à prendre en compte sont :
 - Le pronostic de la maladie
 - La nécessité d'une interruption de traitement

Impact du délai entre CS et grossesse

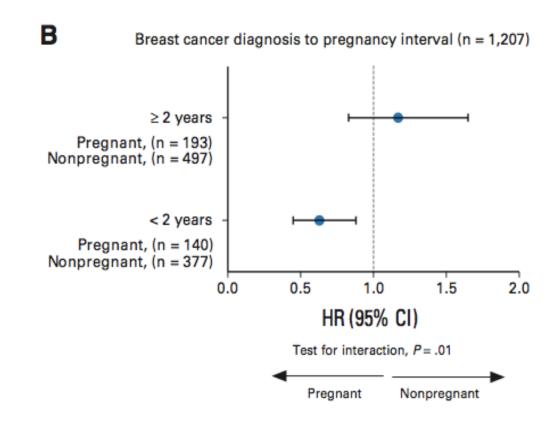
- Il est classique de proposer un délai de 2ans après la fin des traitements
- Taux de rechute plus important dans les
 2 premières années
- Notamment chez les femmes jeunes



Anders CK, J Clin Oncol 2008; 26 (20): 3324-3330

Un délai court ne semble pas délétère

- ⇒ Analyses SSR Ajusté sur HR, statut ganglionnaire, grade histologique, et chimiothérapie adjuvante
- ⇒ un délai < 2ans ne semble pas pour autant délétère...voire au contraire...
- ⇒ NE PAS PROPOSER D'INTERRUPTION DE GROSSESSE pour risque oncologique



- Azim HA, Peccatori FA, J Clin Oncol 2013; 31 (1):43-79

Recommandations délai entre CS et grossesse

- Royal college obstetricians and gynecologists (2011)
- ⇒ Au moins 2 ans Rationnel : éviter récidives précoces
- \Rightarrow Or 5 years ET
- ESMO 2019 (Cardoso et al.)
- ⇒ Attendre fin des traitements.
- ⇒ Pas de délai préconisé. ET 18 mois préconisée

Women are generally advised to wait for at least 2 years after treatment for breast cancer before conception^{37,39}-⁴¹ because of the risk of early relapse. The rate of disease recurrence is highest in the first 3 years after diagnosis and then declines, ⁴² although late relapses do occur up to 10 years and more from diagnosis.³

of pregnancy after treatment of breast cancer. Pregnancy may be considered after completion of ChT, RT and anti-HER2 therapy; for ER-positive disease, it is also recommended to complete at least 18 months of ET. Women desiring pregnancy should be encouraged to join prospective clinical trials/registries, such as the POSITIVE trial.

Interruption temporaire de l'hormonothérapie?

- Essai « POSITIVE » en cours pour répondre à la question de la sécurité.
- Période de wash out de 4 mois recommandée pour le tamoxifène

The POSITIVE Trial: Endocrine therapy interruption for pregnancy in breast cancer patients

- Phase II trial designed to evaluate safety and pregnancy outcomes of interrupting ET for young women with ER+ disease who desire pregnancy
- Enroll 512 women, <42, premenopausal, have completed between 18-30 months of ET
- Study participants come off endocrine therapy for up to 2 years for a pregnancy attempt, restart hormonal therapy
- Outcomes: disease, reproductive, psychosocial

Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive Breast Cancer

IBCSG 48-14 / BIG 8-13 ALLIANCE # A221405

POSITIVE TRIAL

INTERNATIONAL PI: OLIVIA PAGANI NORTH AMERICAN PI: ANN PARTRIDGE











Bilan avant grossesse chez une patiente avec ATCD CS

Pas de recommandation officielle

- En pratique :
 - Examen clinique
 - Mammographie, échographie mammaire +/- IRM mammaire
 - Bilan biologique complet, CA 15.3 ACE;
 - o TDM ou PET-Scan à discuter.
 - Echographie cardiaque si ATCD anthracyclines

Issues des grossesses après cancer du sein

- Taux de fausse couches 12 % [2-24%]
- n=2523 grossesses après CS

Gerst et al

- Peu de données sur pathologies obstétricales. Absence de différences significatives mises en évidence (HPP, prééclampsies, césariennes, extractions instrumentales..)
- Davantage de prématurité et de petits poids de naissance?

Dalberg et al., PLOS Medecine (2006)
Hartnett et al., Int J Cancer (2017)
Jacob et al., J Cancer Res Clin Oncol (2017)
Anderson et al., Human Reprod (2018)
Van der Kooi et al., PLoS One (2018)
D'Ambrosio et al., Breast Cancer Res Treat (2019)

Issues des grossesses après cancer du sein

SABCS 2020: Meta-analysis of Pregnancy Outcomes in Breast Cancer Survivors

By The ASCO Post Staff

Posted: 12/9/2020 12:18:00 PM Last Updated: 12/23/2020 2:56:47 P

- Compared with women from the general population, patients who had survived breast cancer had a 60% reduced chance of having a pregnancy.
- Compared with women in the general population, breast cancer survivors had a
 - 50% higher risk of having a baby with low birth weight;
 - o 16% higher risk of having a baby that was **small for gestational age**;
 - 45% higher risk of preterm labor;
 - o 14% higher risk of undergoing a caesarean section.
- Breast cancer survivors had no significant increased risk of bearing children with congenital defects or other pregnancy or delivery complications.
- Compared with patients with breast cancer who did not have a subsequent pregnancy, those who did get pregnant had a 44% reduced risk of death and a 27% reduced risk of disease recurrence.

Allaitement

Possible

• Quantité lait réduite sur sein traité, allaitement bilatéral parfois possible.

Peu données dans littérature

Devenir des enfants

- Très peu de données
- Données chez femmes exposées à la chimiothérapie pendant la grossesse
 - o Cohorte multicentrique 132 enfants / 132 controls
 - Scores QI verbal et mémoire visio spatiale à long terme plu bas
 - Pression artérielle diastolique plus élevée
 - Autres fonctions cognitives et cardiaques normales à l'âge de 6 ans.

Vandenbroucke et al, Eur Journal of cancer

Enfants nés de mères exposés à la chimiothérapie?

Conclusion

- La fertilité **spontanée** après cancer du sein n'est possiblement pas aussi altérée qu'on l'imaginait
- La grande majorité des grosssesses sont spontanées. Les réutilisations de matériel issu de préservation de fertilité sont rares.
- Ne pas considérer les patientes comme infertiles après traitement. Importance de la CONTRACEPTION
 ++

- La grossesse après cancer du sein n'altère pas le pronostic. Les issues de grossesses sont rassurantes
- Données à long terme sur les enfants?