

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Cancer du sein de la femme jeune : préservation de la fertilité

N. CHABBERT-BUFFET ^{1a}, R. ROUZIER ^{1a}, E. MATHIEU D'ARGENT ^{1a},
L. SELLERET ^{1a}, L. VERSTRAETE ^{1a}, J. GLIGOROV ^{1b}, V. DE LAROUZIÈRE ^{1c},
J. MANDELBAUM ^{1c}, C. POIROT ², M. BAZOT ^{1d}, I. THOMASSIN-NAGARA ^{1d},
F. MILLOT ^{1e}, E. DARAI ^{1a}, J.M. ANTOINE ^{1a}, S. UZAN ^{1a}
(Paris)

Résumé

Les progrès thérapeutiques réalisés ont permis d'augmenter considérablement les taux de guérison des patientes atteintes de cancer du sein. L'information systématique sur l'impact de la chimiothérapie sur la fertilité, et sur les possibilités de préserver celle-ci, est recommandée chez les femmes jeunes. Les stratégies les plus adaptées dans le cadre du cancer du sein sont la cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire, mais cette dernière stratégie préserve la fertilité du couple. L'information, tout comme la prise en

1 - Hôpital Tenon - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

a - Service de gynécologie-obstétrique & médecine de la reproduction - Centre de suivi des femmes à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire - Unité d'AMP

b - Service d'oncologie médicale

c - Laboratoire d'AMP - Service d'histologie et biologie tumorale

d - Service de radiologie

e - Laboratoire de biochimie - hormonologie

2 - Hôpital de la Pitié Salpêtrière - Laboratoire d'AMP - 47-83 boulevard de l'Hôpital - 75013 Paris

Correspondance : nathalie.chabbert-buffet@tnn.aphp.fr

charge et l'accompagnement au long de ce parcours complexe sont très largement pluridisciplinaires. Le développement des techniques de maturation in vitro de follicules immatures préalablement congelés est le prochain progrès significatif attendu dans ce domaine.

Mots clés : cancer, sein, chimiothérapie, fertilité, cryopréservation, information, pluridisciplinaire

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Les cancers du sein représentent environ 30 % de toutes les tumeurs malignes chez les femmes en âge de procréer. La détection précoce des cancers invasifs et des cancers *in situ* et l'efficacité de plus en plus importante des traitements ont conduit à une amélioration du pronostic et une augmentation de la survie à long terme [1].

La question de la toxicité des traitements anti-tumoraux et de leur impact sur la fonction ovarienne (insuffisance ovarienne prématurée et infertilité) est de plus en plus posée par les survivantes à long terme d'un cancer du sein. Une information systématique est recommandée dans les plans de suivi de ces patientes aux États-Unis [2] et en France [3]. L'incidence de l'aménorrhée induite par la chimiothérapie est liée à l'âge de la patiente, aux types d'agents qui sont administrés et à la durée du traitement. Les femmes âgées de plus de 35 ans ont un risque de défaillance ovarienne et d'infertilité permanente plus importante que les femmes plus jeunes car la fonction ovarienne décline avec l'âge. La possibilité et la nécessité de préserver la fonction ovarienne sont des questions importantes au moment de la prise en charge initiale, dans le cadre d'une réflexion multidisciplinaire. La priorité reste bien sûr la guérison de la patiente avant tout.

1. FONCTION OVARIENNE ET CHIMIOTHÉRAPIE

Impact de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne

Les agents cytotoxiques et les protocoles de chimiothérapies dans le cadre du traitement d'un cancer du sein ont beaucoup évolué ces dernières années. Le protocole CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile) a été remplacé par les régimes basés sur l'administration d'une anthracycline et d'un taxane. Relativement peu de données rapportant directement la fonction ovarienne ont été rapportées. C'est l'aménorrhée définitive post chimiothérapie qui a été utilisée dans la plupart des études comme témoin de l'insuffisance ovarienne. La littérature comporte une centaine de références de niveaux de preuve 3 ou 4. La littérature ancienne évalue des protocoles qui ne sont plus utilisés. Le critère d'évaluation de l'impact de la chimiothérapie repose pour la plupart des travaux sur la survenue d'une aménorrhée, avec un recul de 3 à 12 mois au maximum. Les conférences de consensus récentes [3] ont proposé un recul de 24 mois pour définir une aménorrhée post chimiothérapie car des cas de reprise tardive des cycles ont été décrits.

Avec le CMF, la fonction ovarienne après chimiothérapie dépendait de façon quasi linéaire de la dose des agents alkylants et de l'âge de la patiente. Il a été calculé que la dose totale de cyclophosphamide nécessaire pour induire une aménorrhée chez une femme de 40 ans est quatre fois inférieure à celle nécessaire chez une femme de 20 ans [4]. Minton et Munster ont rapporté que les deux tiers des femmes préménopausées développaient une aménorrhée au décours d'une chimiothérapie utilisant du cyclophosphamide, du méthotrexate et du 5-fluorouracile [5]. L'incidence de l'aménorrhée varie de 21 à 71 % chez les femmes âgées de moins de 40 ans lors du traitement, et de 40 à 100 % chez les femmes les plus âgées [6].

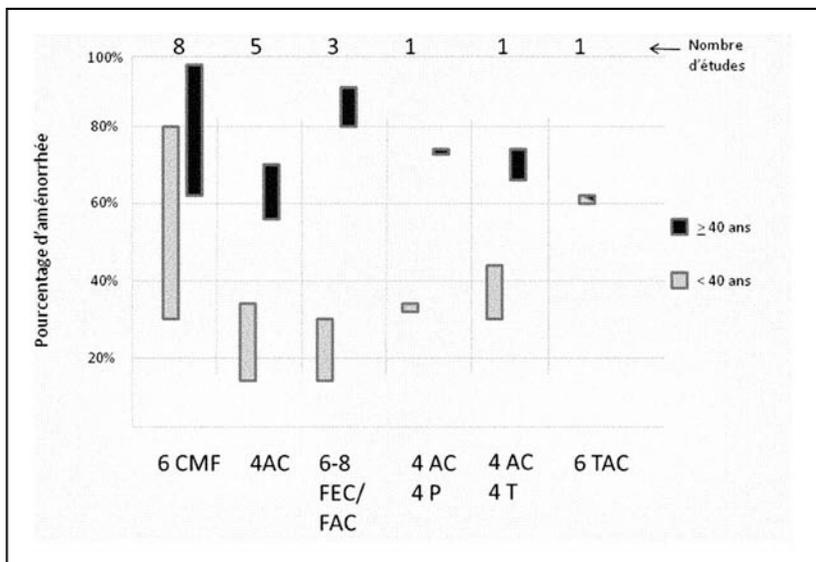
Les régimes les plus couramment utilisés comprennent aujourd'hui une anthracycline. La plupart des essais ont montré qu'une chimiothérapie comportant une anthracycline (FEC ou FAC) induisait moins souvent une aménorrhée qu'un régime CMF, probablement car la dose de cyclophosphamide administrée dans le régime FAC/FEC est inférieure à celle du CMF. Les chiffres varient néanmoins entre 34 et 55 % ; là aussi ils sont fonction de l'âge et, par exemple, Hortobagyi *et coll.* ont montré que dans leur cohorte de patientes traitées au M.D. Anderson Cancer Center, aucune des femmes de moins de 30 ans ne

restait en aménorrhée tandis que 96 % des femmes âgées de 40 à 49 ans ne recouvraient pas de cycles menstruels [7].

Actuellement, les régimes de chimiothérapie comportent aussi un taxane chez les femmes ayant un envahissement ganglionnaire et les indications des taxanes ne cessent de s'étendre. Peu de données sont disponibles chez les patientes traitées par un régime de chimiothérapie comprenant des taxanes. L'étude de Fournier *et coll.* a montré que les femmes de moins de 40 ans recevant de façon séquentielle un régime à base d'anthracycline et des taxanes développaient une aménorrhée dans 15 % des cas [8].

L'étude de Tham *et coll.* retrouvait néanmoins un taux d'aménorrhée qui était supérieur chez les patientes qui recevaient des taxanes en plus des anthracyclines par rapport à celles qui recevaient des anthracyclines seules (64 % contre 55 %) [9]. Néanmoins, l'aménorrhée était rapportée essentiellement chez les femmes de plus de 40 ans. Des résultats similaires ont été rapportés plus récemment [10]. Une synthèse des différentes études est rapportée dans la figure 1 [11].

Figure 1 - Aménorrhée post chimiothérapie en fonction du régime de chimiothérapie et de l'âge (d'après Rouzier et coll. [11])



C : cyclophosphamide ; M : méthotrexate ; F : 5-fluorouracile ; E : épirubicine ; A : adriamycine ; P : paclitaxel ; T : docetaxel

La naissance d'enfant reste certainement le gold standard dans l'évaluation de la fonction ovarienne après une chimiothérapie. La plupart des publications se bornent à constater ou non l'existence d'une difficulté à concevoir, la plupart du temps sans groupe contrôle. Des grossesses spontanées ont pu se produire chez 28 % de jeunes femmes traitées pour cancer, malgré l'altération documentée de leur fonction ovarienne [12, 13]. Une étude récente [14] a donné les probabilités de concevoir après un cancer tous traitements confondus à partir des données du registre suédois. Globalement, une naissance a lieu chez les 66 % des femmes de 35 ans ayant eu un cancer, comparé à 79 % des femmes du même âge sans antécédent. Compte tenu de la population étudiée (44 % de femmes seulement avaient reçu une chimiothérapie), le chiffre de 66 % est a priori une surestimation de la fertilité spontanée après chimiothérapie. D'autres données montrent que 3 % des femmes de moins de 45 ans et 8 % des femmes de 35 ans ont une grossesse après cancer du sein [15]. Une étude a été menée par e-mail aux États-Unis sur 657 femmes, d'âge moyen au diagnostic de cancer 32,9 ans, mariées pour 62 % d'entre elles. 57 % des femmes se souvenaient s'être inquiétées de leur fertilité ultérieure, cette préoccupation était corrélée avec le désir d'avoir (d'autres) enfants (RR 1,2), avec le nombre de grossesses (RR 0,8), et avec une difficulté à concevoir préexistante (RR 1,86). 72 % des femmes se souvenaient avoir discuté d'infertilité avec leur médecin et 50 % s'estimaient satisfaites des informations reçues [16]. Dans une étude récemment publiée [17], parmi 166 femmes ayant eu un cancer du sein et ayant répondu à un questionnaire, 35 voulaient une grossesse avant le diagnostic du cancer, 29 la désiraient toujours après. Les principales raisons de ne pas avoir de grossesse étaient un projet familial complété, la peur de laisser l'enfant sans parent et la peur des rechutes.

Peut-on cibler les femmes à haut risque d'insuffisance ovarienne a priori ?

Relativement peu d'études ont été rapportées [18] et il est à présent difficile de prédire, a priori, dans quelle proportion la fonction ovarienne sera endommagée pendant la chimiothérapie. De plus, les effets de la combinaison entre suppression de la fonction ovarienne et tamoxifène après chimiothérapie sont difficiles à discerner. Le tamoxifène peut induire en lui-même une aménorrhée, ce qui interfère avec le diagnostic de défaillance ovarienne. De plus chez les femmes sous tamoxifène, l'apparition de la ménopause au cours de ce

traitement ne s'accompagne pas constamment de l'élévation de la FSH [19-21].

La réserve ovarienne peut être évaluée grâce à des marqueurs jusque-là évalués pour prédire les chances de succès d'une assistance médicale à la procréation : dosage de la FSH, de l'inhibine B, de l'estradiolémie et de l'hormone antimüllérienne, ainsi que la visualisation directe des follicules antraux à l'échographie ovarienne par voie vaginale en début de phase folliculaire [22]. Le taux d'hormone antimüllérienne (AMH) a été validé comme marqueur de la réserve ovarienne, son taux est indépendant de la phase du cycle menstruel et de la prise de traitements antigonadotropes [22-25], par exemple les analogues de la GnRH, parfois associés à la chimiothérapie. Récemment, l'étude de ces marqueurs chez 50 patientes traitées pour un cancer du sein a montré une toxicité gonadique des chimiothérapies, avec une diminution du taux d'hormone antimüllérienne et du nombre de follicules antraux [26-28]. Il semble que l'ajout des taxanes aux sels de platine aggrave cet effet [26]. Anders *et coll.* ont récemment démontré l'intérêt des dosages d'inhibine B et d'AMH pour prédire la survenue, un an après la chimiothérapie, d'une altération de la réserve ovarienne [18].

Deux types principaux de facteurs sont impliqués dans la décroissance folliculaire : les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux. La chimiothérapie peut être considérée comme un facteur environnemental venant moduler un terrain génétique donné. Le tabagisme (actif et passif) est un autre de ces facteurs [29, 30] et doit être signalé aux patientes.

L'âge de survenue de la ménopause est resté constant au cours des siècles, et il est stable au sein d'une même famille de mère en fille. Les études de liaison entre âge de la ménopause et gènes candidats chez des femmes présentant une ménopause précoce (c'est-à-dire avant 40 ans) ont permis de décrire des délétions, mutations ou polymorphismes de gènes candidats tels que *GDF9*, *BMP15* and *FOXL2* [31]. L'étude de liaison étendue au génome dans des familles danoises a permis d'identifier des régions chromosomiques candidates 9q21.3 et Xp21.3 [32]. D'autres études sont actuellement en cours.

On peut donc espérer, dans l'avenir, pouvoir cibler avant la chimiothérapie les femmes chez qui une insuffisance ovarienne est probable après traitement pour proposer à bon escient des méthodes préventives de préservation de la fertilité qui sont lourdes.

2. LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ PEUT-ELLE COMPORTER UN RISQUE POUR LE PRONOSTIC DU CANCER DU SEIN ?

Les experts s'accordent pour penser que la chimiothérapie, dans les tumeurs sensibles aux hormones, est efficace en grande partie par son effet sur la fonction ovarienne. Tenter de préserver la fonction ovarienne peut exposer à un risque théorique de contrôle tumoral insuffisant chez les patientes [33], même si cette notion reste controversée [3]. Ceci constitue un frein éthique potentiel à la mise en route d'études ayant pour but de préserver la fonction ovarienne chez les femmes ayant un cancer du sein. La volonté de maintenir la fonction ovarienne est à mettre en balance avec le fait que l'aménorrhée a potentiellement un effet bénéfique sur la survie, en particulier chez les patientes ayant une tumeur hormonosensible (récepteur aux œstrogènes positifs).

Les œstrogènes d'origine ovarienne jouent un rôle important dans l'oncogénèse du cancer du sein. Il a été montré en prévention, en situation adjuvante et en situation palliative, que la suppression de la production d'hormones ovariennes a une efficacité certaine. Il ne fait aucun doute que, tout particulièrement chez les très jeunes patientes, la chimiothérapie agit au moins partiellement par l'aménorrhée induite [8, 34]. La survie à 15 ans de femmes de moins de 50 ans ayant eu une ablation des ovaires est améliorée de manière significative par rapport aux contrôles (survie sans récurrence : 45 % *versus* 39 %, $p = 0,0007$; survie globale : 52,4 % *versus* 46,1 %, $p = 0,0001$) [35]. Un bénéfice pronostique chez les patientes avec aménorrhée chimio-induite a été montré dans l'étude IBCSG [36]. Des résultats similaires ont été montrés dans le ABCSG-05 : amélioration de la survie sans récurrence (HR 0,656, 95 % CI : 0,477-0,901, $p = 0,0093$) et la survie globale (HR 0,569, 95 % CI : 0,387-0,837, $p = 0,0042$) chez les patientes avec une aménorrhée chimio-induite (CMF) [37]. Une méta-analyse sur l'influence de l'aménorrhée chimio-induite sur le pronostic a montré un avantage significatif de survie pour les patientes ayant une aménorrhée chimio-induite dans 15 des 23 études traitant ce sujet [38]. Dans le même esprit, la méta-analyse des études randomisées testant l'intérêt d'un traitement par analogue de la GnRH après chimiothérapie a analysé les données de 3 307 patientes, et a rapporté une amélioration du taux de survie globale chez les femmes qui recevaient des agonistes (15 % de réduction, $p = 0,04$) [39]. Néanmoins, la question de savoir si l'aménorrhée chimio-induite représente un facteur de pronostic

indépendant reste sans réponse dans toutes les études. Vanhuysse *et coll.* ont rapporté le bénéfice pronostique de l'aménorrhée chimio-induite chez 130 patientes, mais n'ont pas pu confirmer qu'il s'agit d'un facteur pronostique indépendant [40]. De plus, les études souffrent d'une définition peu précise de l'aménorrhée. L'aménorrhée temporaire, telle que définie dans l'étude de l'IBCSG [36], est probablement moins probante que l'aménorrhée durable. En outre, reste la question de savoir si l'aménorrhée peut être utilisée de façon satisfaisante à la place de critères hormonaux plus stricts. Braverman *et coll.* [41] par exemple retrouvaient des taux sériques d'hormones correspondant à un état préménopausique chez 12 (75 %) des 16 patientes qui étaient en aménorrhée 3 mois après la fin de la chimiothérapie. Les recommandations de St Paul de Vence 2009 ont proposé une stratégie de définition de la ménopause après chimiothérapie [3].

Par ailleurs, les stratégies utilisées pour préserver la fertilité peuvent être associées à une surexposition aux estrogènes, ou encore interférer avec le protocole de traitement en entraînant des délais.

3. PEUT-ON PRÉSERVER LA FERTILITÉ « *IN VIVO* » ?

La stratégie consistant à préserver « *in situ* » la fonction ovarienne, en bloquant son fonctionnement pendant la chimiothérapie, est séduisante. Elle reste, pour le moment, insuffisamment évaluée. Dans le cas du cancer du sein, la seule stratégie de blocage éventuellement applicable repose sur les analogues de la GnRH.

Efficacité des analogues de la GnRH

Le rationnel du traitement par analogues de la GnRH en cours de chimiothérapie est de limiter le nombre de follicules en croissance, en bloquant la sécrétion de FSH et LH, et de les soustraire ainsi aux effets de la chimiothérapie [42]. Ce rationnel est faible compte tenu de la physiologie ovarienne [43, 44], car les follicules entrent en croissance indépendamment des gonadotrophines, et les données épidémiologiques montrent que les enfants, dont l'axe gonadotrope n'est pourtant pas fonctionnel, ont une toxicité ovarienne de la chimiothérapie [45].

Des études d'observation sur des populations (n = 35 à 100) hétérogènes de femmes traitées pour cancer du sein recevant des analogues pendant la chimiothérapie, mais sans comparateur, ont montré des taux d'aménorrhée en fin de suivi à 3 ans de 25 % et à 6 ans de 40 à 60 % [46].

Les données cliniques « comparatives » sont très limitées, menées sur tous les types de cancers, de niveau de preuve faible en raison de la méthodologie (non randomisée, non contrôlée, rétrospective le plus souvent et sur de très faibles effectifs) [28, 47]. Deux études non randomisées et deux études non contrôlées sur des faibles effectifs (respectivement 120, 21, 125 et 5 patientes) suggèrent que cette pratique pourrait protéger la fertilité [47-50]. Le critère d'évaluation était en général la survenue de l'aménorrhée. Une autre étude a suggéré également cet effet bénéfique basé sur la survenue de la ménarche et la survenue de grossesses. Trois études prospectives randomisées (GnRH analogue *versus* pas d'analogue) sont en cours : l'étude OPTION (35 femmes) aux USA, l'étude ZORO (Zoladex Rescue of Ovarian Function) (53 femmes) du German Breast Group, et l'étude « Goserelin in preventing ovarian failure in women receiving chemotherapy for breast cancer » (416 femmes) aux USA. Une dernière étude prospective randomisée *versus* placebo, évaluant l'utilité de la triptoréline dans ce contexte, a été interrompue en raison de l'absence de différence significative des taux d'aménorrhée entre les deux groupes [51].

Innocuité des analogues de la GnRH

Dans le domaine du cancer du sein, l'usage des analogues pose différents problèmes théoriques, mis en évidence *in vitro* et chez l'animal, et suggérant que l'hypo-estrogénie induite par le traitement analogue de la GnRH pourrait diminuer l'efficacité de la chimiothérapie en bloquant les cellules en phase G0 [52]. Enfin, une interférence avec les enzymes du métabolisme intracellulaire des drogues de chimiothérapie est possible. Contrastant avec ces données biologiques, les données cliniques suggèrent un effet bénéfique de l'aménorrhée sur le pronostic du cancer du sein.

Il faut souligner également que cette stratégie est souvent mal tolérée chez des femmes dont la qualité de vie est déjà grandement altérée par la chimiothérapie. Les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale sont souvent intenses et de survenue rapide. Chez les femmes traitées pour un cancer du sein, l'utilisation des estrogènes est

contre-indiquée. Le traitement des bouffées de chaleur peut alors reposer sur des composés ayant une AMM dans cette indication, tels que la beta alanine (Abufène®), ou non, tels que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, la clonidine (Catapressan®) et la gabapentine (Neurontin®) [53].

Par ailleurs, il est bien démontré que l'impact des analogues de la GnRH dans l'os est notable au-delà de trois à six mois de traitement, ce qui correspond effectivement à la durée d'utilisation pour couvrir la chimiothérapie. La prise en charge spécifique de ce risque repose sur des mesures simples avant tout. La recherche d'une carence en vitamine D, une enquête diététique vérifiant qu'il n'existe pas de carence d'apport calcique et la recherche de facteurs de risque d'ostéoporose (hyperthyroïdie ou hyperparathyroïdie infracliniques, antécédent de traitement corticoïde, faible IMC, antécédents d'hypogonadisme) sont les éléments de base de cette prise en charge. La prescription d'une ostéodensitométrie en cas de facteurs de risque permettra de préciser une éventuelle indication à un traitement par les biphosphonates, qui n'a pas actuellement de place à titre préventif dans ce contexte.

Pour l'avenir, d'autres stratégies de préservation *in vivo* de la fertilité, déjà explorées avec succès chez les murins [54, 55], pourraient voir le jour comme l'utilisation de l'imatinib (Glivec®). L'imatinib est un inhibiteur de P63, un facteur pro-apoptotique exprimé dans l'ovaire. Son utilisation risque cependant d'être limitée dans cette indication par les effets hépatiques connus.

4. CRYOPRÉSERVATION

Les stratégies de préservation de la fertilité sont encore, actuellement, relativement limitées en termes d'efficacité, hormis la cryoconservation embryonnaire (Tableau 1). Toutefois, cette dernière nécessite que la patiente ait un conjoint d'une part, et que la chimiothérapie soit prévue dans un délai permettant de mettre en œuvre le cycle de stimulation nécessaire, d'autre part. Par ailleurs, certains cancers hormonodépendants sont des contre-indications (théoriques en tout cas) à ce type de traitement. La technique de cryopréservation de cortex ovarien, compte tenu du recul encore faible, est réservée actuellement aux femmes ou enfants devant recevoir une chimiothérapie ayant un très fort risque de stérilisation.

Tableau 1 - Préservation de la fertilité chez les femmes traitées pour cancer du sein (synthèse)

	Bénéfice	Risque
Analogues de la GnRH pendant la chimio	Pas d'études comparatives publiées (en cours)	Réduction de l'efficacité de la chimio pour les cancers hormonodépendants ?
CRYOPRÉSERVATION		
Embryonnaire	Env. 20 % de naissance/transfert	Impact de la stimulation ovarienne sur le pronostic ?
Ovocytaire (vitrification)	2 (à 4) % de naissance par ovocyte et 20 % par transfert	Impact de la stimulation ovarienne sur le pronostic ?
Cortex ovarien	13 naissances vivantes publiées au monde	NA après 35 ans ovariectomie micrométastases ovariennes ?

Dans quel cadre réglementaire cette activité se situe-t-elle ?

Les recommandations professionnelles aux États-Unis (Comité d'éthique de l'*American Society for Reproductive Medicine* en 2005, et de l'*American Society of Clinical Oncology* en 2006) précisent que la prise en charge en oncologie (tous cancers confondus) doit comporter systématiquement une information sur la préservation de la fertilité, avec comme seules options en routine la cryopréservation embryonnaire pour la femme, les autres méthodes ne pouvant être utilisées que dans le cadre de protocole de recherche [56, 57].

En France, les recommandations de St-Paul-de-Vence pour la prise en charge du cancer du sein ne fixent pas d'attitude spécifique dans ce domaine [3]. Les recommandations de l'INCa comportent la proposition systématique d'une stratégie de préservation de la fertilité pour les adolescents [58]. Le cancer du sein est heureusement très rare dans cette tranche d'âge. Les lois de bioéthique, révisées le 6 août 2004 (décret d'application du 22 décembre 2006), prévoient qu'« en vue d'une réalisation d'aide médicale à la procréation, toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinale [...] lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité, ou lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée ». La cryopréservation embryonnaire ne peut être réalisée que chez les femmes en couple stable, les embryons ne pouvant être restitués ultérieurement qu'au couple. Cette méthode ne préserve donc pas la fertilité de la femme prise en charge, mais de son couple [59].

Congélation ovocytaire et embryonnaire

Ce type de cryopréservation implique une stimulation ovarienne généralement proposée entre la chirurgie et la chimiothérapie. Le type de la stimulation doit être adapté au contexte du cancer du sein. Les taux d'estradiol parfois très élevés (environ 4 000 pg/ml en cas d'hyperstimulation, soit 50 à 100 fois les taux de la phase folliculaire physiologique) peuvent en effet stimuler la croissance de cellules tumorales encore en place avant la chimiothérapie.

Par ailleurs, le créneau de temps imparti à cette prise en charge est limité. Pour certaines équipes, le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie doit être réduit (environ un mois en absence de complications opératoires). La prise en charge pour cryopréservation doit donc être rapide. Les cycles de stimulation habituellement utilisés pour le traitement de l'infertilité débutent généralement en début de cycle, ou en au milieu de la phase lutéale précédente, et durent en moyenne 14 à 21 jours. Cette contrainte de temps rend parfois impossible la mise en place de la procédure en fonction du cycle de la femme.

Quelles sont les adaptations proposées pour la stimulation ovarienne dans le contexte de la préservation de fertilité et du cancer du sein ?

Différentes stratégies ont été développées, en particulier par l'équipe d'Oktay [60-62], pour limiter les taux d'estradiol en cours de stimulation. Les premières font appel aux propriétés d'inducteur de l'ovulation du tamoxifène (selon le même mécanisme que le citrate de clomifène) qui a, par ailleurs, des propriétés anti-estrogéniques au niveau mammaire. Ces stratégies comportent une stimulation par le tamoxifène seul ou associé à des gonadotrophines. Les secondes utilisent les inhibiteurs de l'aromatase en association avec les gonadotrophines et permettent de limiter l'élévation des taux d'estradiol sans réduire le nombre de follicules ponctionnés et d'ovocytes obtenus. Certaines équipes évaluent actuellement le recueil d'ovocyte immature en cycle spontané, suivi de maturation *in vitro*, puis congélation (d'ovocyte mûr ou même d'embryon) [63]. Enfin, le risque d'hyperstimulation peut être limité par l'utilisation de traitements analogues antagonistes de la GnRH en association avec les gonadotrophines [64].

D'autre part, de nouveaux protocoles de stimulation ovarienne permettant de ne pas être dépendant de la date du cycle au moment de la prise en charge sont en cours de mise au point [65].

Quel est l'impact de ces stimulations sur le risque carcinologique ?

Deux aspects sont à envisager : le risque pour le pronostic du cancer en cours de prise en charge d'une part, et de façon plus large le risque de cancer du sein (et/ou de l'ovaire) après induction de l'ovulation, en particulier chez les femmes à haut risque familial ou génétique.

Le groupe d'Oktay a évalué l'impact sur le pronostic du cancer de protocoles de stimulation associant gonadotrophines et inhibiteurs de l'aromatase, et n'a pas retrouvé de différence par rapport aux témoins non stimulés, avec un recul de 2 ans [66].

Chez les femmes ayant une histoire familiale qui leur confère un risque de cancer du sein supérieur à 20 %, en risque cumulé sur la vie, ou chez qui a été mise en évidence une mutation constitutive délétère du gène BRCA1 ou BRCA2, les données de la littérature restent limitées. Rappelons que dans la population générale, l'infertilité représente un facteur de risque de cancer de l'ovaire et du sein. Dans le contexte de la préservation de la fertilité, il n'y a pas systématiquement infertilité. Celle-ci doit toutefois être prise en compte dans l'analyse du rapport bénéfice risque.

Concernant le risque de cancer du sein, les techniques d'AMP n'induisent pas de sur-risque dans la population générale [67]. Toutefois, il faut noter que le recul de ces études de cohorte ne permet pas encore d'atteindre, pour les femmes concernées, l'âge du pic de fréquence du cancer du sein. Chez les femmes ayant des antécédents familiaux au-delà de deux cas dans la famille, il n'y a pas d'augmentation significative du risque chez les femmes traitées pour infertilité par rapport aux autres [68]. Le risque relatif est noté à 2,77, mais avec un intervalle de confiance à [0,87-8,84] non significatif. Ces données sont toutefois à interpréter avec prudence car elles reposent sur trois cas de cancer du sein chez les femmes traitées pour infertilité avec antécédents familiaux. Enfin chez les femmes porteuses d'une mutation, il n'a pas été démontré d'augmentation du risque de cancer du sein [69]. Des données récentes [70] suggèrent cependant que l'insuffisance ovarienne prématurée occulte est plus fréquente dans cette population de femmes, avec de plus faibles taux de réponse à la stimulation ovarienne. Cet élément doit donc être pris en compte lors de l'établissement du schéma personnalisé de prise en charge.

Efficacité de la congélation d'ovocyte mature ou d'embryon

La congélation ovocytaire est très prometteuse. Les taux de naissances rapportés **par ovocyte décongelé** sont en progression avec l'évolution des techniques, mais restent modestes : autour de 2 %. Les taux observés **par oocyte microinjecté** sont de 4 % environ et les taux de naissance **par transfert embryonnaire** de 22 % [71]. Les données récentes de l'équipe romaine d'Ermanno Greco ont rapporté des taux de réussite par transfert embryonnaire globalement similaires, que l'on utilise une cryopréservation embryonnaire ou une cryopréservation ovocytaire : taux de grossesse par transfert 28,5 % *versus* 29,6 % (NS), taux d'implantation 8,0 % *versus* 11,9 % (NS), taux de grossesse clinique 15,5 % *versus* 20,9 % (NS) [72]. La technique actuellement utilisée en routine en France, compte tenu des contraintes réglementaires, est la congélation lente. La vitrification ovocytaire, technique de congélation ultrarapide, permettra dans l'avenir d'augmenter les taux de succès [71, 73].

La congélation embryonnaire pose en France le problème spécifique de la préservation de la fertilité du couple, et non de la femme. Dans les pays qui autorisent ce type de démarche, les femmes peuvent recourir au don de sperme. La congélation embryonnaire est la technique la plus évaluée dans ce contexte à ce jour.

Congélation de cortex ovarien

La congélation de tissu ovarien représente une technique également très prometteuse actuellement pour préserver la fertilité ultérieure de la femme : elle ne nécessite pas de stimulation ovarienne, elle peut être réalisée à tout âge (enfance adolescence et âge adulte), et n'implique pas la présence d'un partenaire. Elle est appliquée à l'issue d'une concertation pluridisciplinaire large, après information et consentement écrit de la patiente. Elle consiste en un prélèvement d'un ovaire complet au cours d'une laparoscopie ; le cortex ovarien est isolé et coupé en plusieurs petits fragments de 5 à 8 mm² qui sont cryopréservés par une méthode de congélation classique (slow freezing) ou par vitrification [74, 75].

Cette technique a été initialement décrite chez la souris en 1960, puis chez la brebis en 1994 [76]. En 2004, une jeune femme ayant présenté une maladie de Hodgkin a pour la première fois donné naissance, après une autogreffe de tissu ovarien, à une petite fille [77].

Cette technique offre l'avantage de préserver en un seul temps des centaines de petits follicules, sans retarder la prise en charge thérapeutique immédiate de la patiente.

Dans le cadre du cancer du sein, elle est peu proposée car elle n'est plus mise en œuvre au-delà de 35 ans, ou pour une chimiothérapie réputée non systématiquement stérilisante. En effet, dans ces deux cas, la balance bénéfice risque est peu favorable, les chances de conception spontanée étant potentiellement supérieures aux chances offertes après congélation de cortex.

Par ailleurs, en fonction du stade initial du cancer du sein, il est possible que le tissu ovarien réimplanté comporte des micrométastases. Si le devenir de telles micrométastases n'est pas connu, ce risque doit être pris en compte.

Nouvelles stratégies de prise en charge thérapeutique et de préservation pour l'avenir ?

La maturation *in vitro* des follicules immatures extraits de cortex ovarien préalablement congelé permet d'obtenir des ovocytes matures sans avoir à réimplanter le cortex ovarien. Différentes techniques de culture ont été évaluées, dans des systèmes en deux dimensions (plaques de culture) ou à trois dimensions (systèmes matriciels). Le second type de système semble plus proche de la physiologie et a déjà permis d'obtenir des gestations dans les espèces animales [74]. Un effort important est fourni actuellement pour le développement de ces techniques d'avenir.

CONCLUSION

La préservation de la fertilité d'une femme jeune traitée pour cancer du sein est une problématique relativement récente en pratique, et complexe. En effet, les questions restent très nombreuses. La prise en charge a lieu dans une situation lourde pour la patiente avec une relative urgence qui la force à affronter des questions nouvelles et à appréhender tous les aspects très rapidement. Tous les efforts doivent donc tendre à faciliter l'évaluation de la balance bénéfice/risque (notamment en générant des scores prédictifs de l'insuffisance ovarienne chimio-induite), à développer des techniques de préservation rapides et efficaces. La prise en charge et l'accompagnement pluridisciplinaires de la patiente, et de son conjoint éventuel, sont fondamentaux.

Bibliographie

- [1] La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P *et al.* Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010;21:1323-60.
- [2] Woodruff TK. The Oncofertility Consortium—addressing fertility in young people with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:466-75.
- [3] RPC St Paul de Vence. Prise en charge du cancer infiltrant de la femme non ménopausée. *Oncologie* 2009;11:507-12.
- [4] Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977;39:1403-9.
- [5] Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control* 2002;9:466-72.
- [6] Stearns V, Schneider B, Henry NL, Hayes DF, Flockhart DA. Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants. *Nature reviews* 2006;6:886-93.
- [7] Hortobagyi GN, Buzdar AU, Marcus CE, Smith TL. Immediate and long-term toxicity of adjuvant chemotherapy regimens containing doxorubicin in trials at M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *NCI Monogr* 1986:105-9.
- [8] Fournier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005;104:1575-9.
- [9] Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *American Journal of Clinical Oncology* 2007;30:126-32.
- [10] Perez-Fidalgo JA, Rosello S, Garcia-Garre E, Jorda E, Martin-Martorell P, Bermejo B *et al.* Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in hormone-sensitive breast cancer patients: the impact of addition of taxanes to anthracycline-based regimens. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:245-51.
- [11] Rouzier R, Uzan C, Lesieur B, Vercambre M, Chabbert-Buffet N. Are pregnancy and ART reasonable after breast cancer? *Médecine Thérapeutique Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* 2008;10:238-42.
- [12] Mackie EJ, Radford M, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease. *Medical and Pediatric Oncology* 1996;27:74-8.
- [13] Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM, Wesley MN, Young RC, DeVita VT. Long-term follow up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med* 1981;71:552-6.
- [14] Magelssen H, Melve KK, Skjaerven R, Fossa SD. Parenthood probability and pregnancy outcome in patients with a cancer diagnosis during adolescence and young adulthood. *Human Reproduction (Oxford, England)* 2008;23:178-86.
- [15] Gerber B, Dieterich M, Muller H, Reimer T. Controversies in preservation of ovary function and fertility in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007.
- [16] Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M *et al.* Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4174-83.
- [17] Rippey EE, Karat IF, Kissin MW. Pregnancy after breast cancer: the importance of active counselling and planning. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2009;18:345-50.
- [18] Anders C, Marcom PK, Peterson B, Gu L, Unruhe S, Welch R *et al.* A pilot study of predictive markers of chemotherapy-related amenorrhea among premenopausal women with early stage breast cancer. *Cancer investigation* 2008;26:286-95.
- [19] Christodoulakos G, Lambrinouadaki I, Panoulis C, Sioulas V, Rizos D, Caramalis G *et al.* Serum androgen levels and insulin resistance in postmenopausal women: association with hormone therapy, tibolone and raloxifene. *Maturitas* 2005;50:321-30.

- [20] Harper-Wynne CL, Sacks NP, Shenton K, MacNeill FA, Sauven P, Laidlaw IJ *et al.* Comparison of the systemic and intratumoral effects of tamoxifen and the aromatase inhibitor vorozole in postmenopausal patients with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:1026-35.
- [21] Lasco A, Cannavo S, Gaudio A, Morabito N, Basile G, Nicita-Mauro V *et al.* Effects of long-lasting raloxifene treatment on serum prolactin and gonadotropin levels in postmenopausal women. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2002;147:461-5.
- [22] van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH *et al.* Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertility and sterility* 2005;83:979-87.
- [23] Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Human reproduction (Oxford, England)* 2003;18:323-7.
- [24] van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH *et al.* Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Human reproduction (Oxford, England)* 2002;17:3065-71.
- [25] Mohamed KA, Davies WA, Lashen H. Antimullerian hormone and pituitary gland activity after prolonged down-regulation with goserelin acetate. *Fertility and sterility* 2006;86:1515-7.
- [26] Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Human reproduction (Oxford, England)* 2006;21:2583-92.
- [27] Lutchman Singh K, Davies M, Chatterjee R. Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Human reproduction update* 2005;11:69-89.
- [28] Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, Loredana G, Cristina L, Vincenzo L. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). *Hematology* 2007;12:141-7.
- [29] Harlow BL, Signorello LB. Factors associated with early menopause. *Maturitas* 2000;35:3-9.
- [30] Fleming LE, Levis S, LeBlanc WG, Dietz NA, Arheart KL, Wilkinson JD *et al.* Earlier age at menopause, work, and tobacco smoke exposure. *Menopause (New York, NY)* 2008; 15:1103-8.
- [31] Laissue P, Christin-Maitre S, Touraine P, Kuttann F, Ritvos O, Aittomaki K *et al.* Mutations and sequence variants in GDF9 and BMP15 in patients with premature ovarian failure. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2006;154:739-44.
- [32] Van Asselt KM, Kok HS, Putter H, Wijmenga C, Peeters PH, van der Schouw YT *et al.* Linkage analysis of extremely discordant and concordant sibling pairs identifies quantitative trait loci influencing variation in human menopausal age. *American journal of human genetics* 2004;74:444-53.
- [33] Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton Iii LJ. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *The Lancet Oncology* 2006;7:821-8.
- [34] Pritchard KI. Adjuvant Therapy for Premenopausal Women With Breast Cancer: Is It Time for Another Paradigm Shift? *J Clin Oncol* 2002;20:4611-4.
- [35] De Haes H, Olschewski M, Kaufmann M, Schumacher M, Jonat W, Sauerbrei W. Quality of life in goserelin-treated *versus* cyclophosphamide + methotrexate + fluorouracil-treated premenopausal and perimenopausal patients with node-positive, early breast cancer: the Zoladex early breast cancer research association trialists group. *J Clin Oncol* 2003;21:4510-6.
- [36] Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A, Aebi S, Castiglione-Gertsch M, Price KN *et al.* Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. *J Clin Oncol* 2006;24:1332-41.
- [37] Gnani M, Greil R, Kubista E *et al.* The impact of treatment-induced amenorrhea on survival of premenopausal patients with endocrine-responsive breast cancer: 10-year results of the ASBCG-0 (CMF *versus* goserelin+tamoxifen). *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:S10.

- [38] Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5769-79.
- [39] Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M *et al.* Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711-23.
- [40] Vanhuysse M, Fournier C, Bonnetterre J. Chemotherapy-induced amenorrhea: influence on disease-free survival and overall survival in receptor-positive premenopausal early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2005;16:1283-8.
- [41] Braverman A, Sawhney H, Tendler A *et al.* Pre-menopausal serum estradiol (E2) levels may persist after chemotherapy (CT) induced amenorrhea in breast cancer (BC). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2002:164 Abstract.
- [42] Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biology of Reproduction* 1995;52:365-72.
- [43] McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev* 2000;21:200-14.
- [44] Pru JK, Tilly JL. Programmed cell death in the ovary: insights and future prospects using genetic technologies. *Mol Endocrinol* 2001;15:845-53.
- [45] Brougham MF, Wallace WH. Subfertility in children and young people treated for solid and haematological malignancies. *British journal of haematology* 2005;131:143-55.
- [46] Francesco Recchia, Gaetano Saggio, Giovanna Amiconi, Anna Di Blasio, Alisia Cesta, Giampiero Candeloro *et al.* Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer* 2006;106:514-23.
- [47] Franke HR, Smit WM, Vermes I *et al.* Gonadal protection by a gonadotropin-releasing hormone agonist depot in young women with Hodgkin's disease undergoing chemotherapy. *Gynaecol Endocrinol* 2005;20:274-8.
- [48] Blumenfeld Z. Preservation of fertility and ovarian function and minimalization of chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: the role of inhibin-A and -B as markers. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2002;187:93-105.
- [49] Pereyra Pacheco B, Mendez Ribas JM, Milone G, Fernandez I, Kvicala R, Mila T *et al.* Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report. *Gynecologic oncology* 2001;81:391-7.
- [50] Recchia F, Saggio G, Amiconi G, Di Blasio A, Cesta A, Candeloro G *et al.* Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer* 2006;106:514-23.
- [51] Ismail-Khan R, Minton S, Cox C, Sims I, Lacey M, Gross-King M *et al.* Preservation of ovarian function in young women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A randomized trial using the GnRH agonist (triptorelin) during chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:abstr 524.
- [52] Emons G, Grundker C, Gunthert AR, Westphalen S, Kavanagh J, Verschraegen C. GnRH antagonists in the treatment of gynecological and breast cancers. *Endocrine-related cancer* 2003;10:291-9.
- [53] Mom CH, Buijs C, Willems PH, Mourits MJ, de Vries EG. Hot flushes in breast cancer patients. *Critical reviews in oncology/hematology* 2006;57:63-77.
- [54] Gonfloni S, Di Tella L, Caldarola S, Cannata SM, Klinger FG, Di Bartolomeo C *et al.* Inhibition of the c-Abl-TAp63 pathway protects mouse oocytes from chemotherapy-induced death. *Nat Med* 2009;15:1179-85.
- [55] Gonfloni S. DNA damage stress response in germ cells: role of c-Abl and clinical implications. *Oncogene* 2010 Sep 6.
- [56] Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerly K *et al.* American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917-31.
- [57] Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 2005;83:1622-8.
- [58] INCa. In: www.e-cancer.fr, 2010.
- [59] West ER, Zelinski MB, Kondapalli LA, Gracia C, Chang J, Coutifaris C *et al.* Preserving

female fertility following cancer treatment: current options and future possibilities. *Pediatric blood & cancer* 2009;53:289-95.

[60] Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veeck L, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Human reproduction* (Oxford, England) 2003;18:90-5.

[61] Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005;23:4347-53.

[62] Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktom O, Safro B, Cil A *et al.* Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3885-90.

[63] Shalom-Paz E, Almog B, Shehata F, Huang J, Holzer H, Chian RC *et al.* Fertility preservation for breast-cancer patients using IVM followed by oocyte or embryo vitrification. *Reproductive BioMedicine Online* 2010; In Press, Corrected Proof.

[64] Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001750.

[65] Bedoschi G, de Albuquerque F, Ferriani R, Navarro P. Ovarian stimulation during the luteal phase for fertility preservation of cancer patients: case reports and review of the literature. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2010:1-4.

[66] Oktay K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol* 2005;23:3858-9.

[67] Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review. *International journal of fertility and women's medicine* 2005;50:259-66.

[68] Gauthier E, Paoletti X, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk associated with being treated for infertility: results from the French E3N cohort study. *Human reproduction* (Oxford, England) 2004;19:2216-21.

[69] Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J, Gronwald J, Kim-Sing C, Ghadirian P *et al.* Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2008;19:1111-9.

[70] Oktay K, Kim JY, Barad D, Babayev SN. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *J Clin Oncol* 2010; 28:240-4.

[71] Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertility and sterility* 2006;86:70-80.

[72] Minasi M, Iacobelli M, Casciani V, Colasante A, Rubino P, Scarselli F. Oocyte cryopreservation is an efficient alternative to embryo freezing. *Human reproduction* (Oxford, England) 2009;24:i89.

[73] Cobo A, Domingo J, Perez S, Crespo J, Remohi J, Pellicer A. Vitrification: an effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2008;10:268-73.

[74] Smits J, Dolmans MM, Donnez J, Fortune JE, Hovatta O, Jewgenow K *et al.* Current achievements and future research directions in ovarian tissue culture, in vitro follicle development and transplantation: implications for fertility preservation. *Human reproduction update* 2010;16:395-414.

[75] Gauthier T, Piver P, Durand LM, Donadel L, Pech JC, Roux C *et al.* Chemotherapy and women fertility preservation. *Presse Med* 2010;39:786-93.

[76] Lornage J, Salle B. Ovarian and oocyte cryopreservation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:390-4. 10.1097/GCO.0b013e328247f411.

[77] Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J *et al.* Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:1405-10.