



# Tumeurs DESMOÏDES

## Fertilité et grossesse



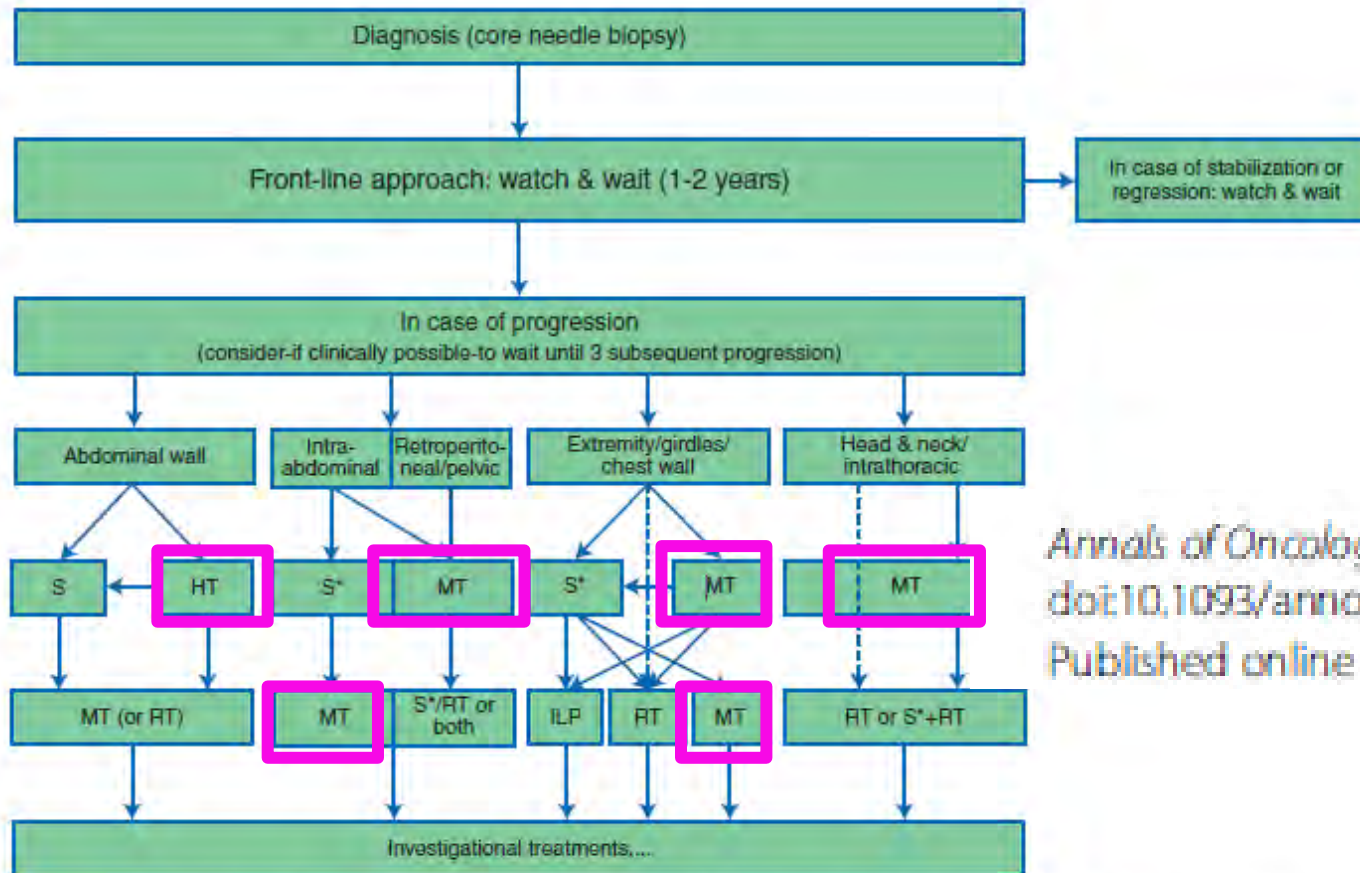
N. Corradini  
IHOPe-CLB-LYON  
27 jan 2018



# TD : Epidémiologie

- **Rare** : incidence **2-4/ 1 M** habitants/an chez l'adulte
- 50-200 nouveaux cas/ an en France
- **Sporadique** / Rares formes familiales : Sd Gardner (PAF)
- Age 30 ans **F>H, 2:1**
- Histoire naturelle **imprévisible** :
  - > 50% des patients ont une maladie indolente
  - Risque de rechute locale malgré chirurgie adéquate
  - 5% rémission spontanée
  - **Facteurs hormonaux/grossesse**
  - Régression décalée par rapport aux traitements

An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma PATients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG)



*Annals of Oncology* 28: 2399–2408, 2017

doi:10.1093/annonc/mdx323

Published online 23 June 2017

SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS WITH ACTIVITY IN SOFT TISSUE SARCOMA SUBTYPES (NON-SPECIFIC)<sup>a,b,c</sup>

	Desmoid Tumors (Aggressive fibromatosis)
NSAID	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulindac<sup>36</sup> or other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including celecoxib</li> <li>• Tamoxifen ± Sulindac<sup>37,38</sup></li> <li>• Toremifene<sup>39</sup></li> </ul>
Chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methotrexate and vinblastine<sup>40</sup></li> <li>• Low-dose interferon<sup>41</sup></li> <li>• Doxorubicin-based regimens<sup>42-44</sup></li> </ul>
TKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imatinib<sup>45,46</sup></li> <li>• Sorafenib<sup>47</sup></li> <li>• Methotrexate and vinorelbine<sup>48</sup></li> <li>• Liposomal doxorubicin<sup>49</sup></li> </ul>

# Traitements systémiques des TD

- AINS (anti-COX2)
- **Hormonothérapie** : tamoxifène, analogue de la LHRH, inhibiteurs de l'aromatase
- **Chimiothérapies**
- **Inhibiteurs de tyrosine kinase**

# Hormonothérapie des TD

Auteur	N	Durée de traitement	Gardner	Réponse	Durée de réponse (mois)
<b>TAMOXIFENE</b>					
Kinzbrunner et al. 1983	1	NA	Oui	RP	NA
Rock et al. 1984	5	NA	NA	2 MS, 3 PR	NA
Procter et al. 1987	1	NA	Non	MS	14
Thomas et al. 1990	1	NA	Non	RC	12
Sportiello et al. 1991	1	NA	Non	RC	27
Wilken et al. 1991	1	NA	Non	RP	96
Mukherjee et al. 1995	1	NA	NA	RP	24
Chao et al. 2000	1	7 mois	Non	RP	72
Gwynne et al. 2005	1	NA	Non	RP	168
Ohashi et al. 2006	1	NA	Non	RP	NA
Morris et al. 2007	1	NA	Non	RP	NA
De Camargo et al. 2010	26	NA	Oui	6 RP, 17 MS, 3 PR	PFS=12
<b>INHIBITEUR DE L'AROMATASE</b>					
Debled et al. 2012	1	NA	Non	RC	132



# Tamoxifen & Sulindac et TD

Response Rates and Survival in Two Prospective Phase II Protocols for Children With Desmoid Tumor

	COG ARST0321	POG 9650
Evaluable (#)	59	26
Complete response (CR; #)	1	1
Partial response (PR; #)	4	4
CR + PR [n(%)]	5/59 (8%)	5/26 (19%)
2 year PFS (95% CI)	36% (23–48)	46% (25–65)
Follow-up [median (range)]	3.3 years (0–6.1 years)	3.6 years (1–5.9 years)
2 year survival (%)	56 (96)	26 (100)

COG, Children's Oncology Group; POG, Pediatric Oncology Group; PFS, progression-free survival; #, number; %, percentage.

**Conclusions**—Tamoxifen and Sulindac caused few serious side effects in children with DT, although ovarian cysts were common.

The combination showed relatively **little activity** as measured by response and PFS rates

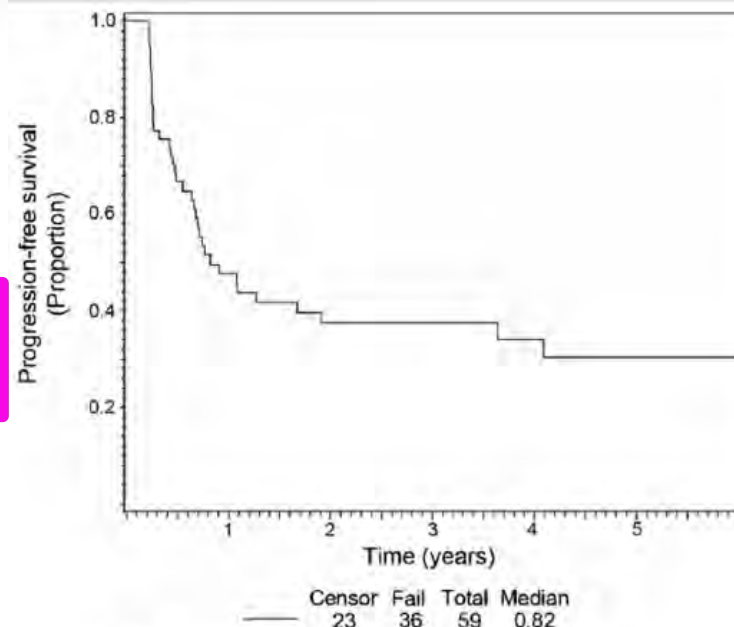


Fig. 1. Kaplan-Meier progression-free survival curve for eligible participants enrolled on the ARST 0321 study.

# Retrospective review of the Royal Marsden Database 2007-2014

## Tamoxifen treatment

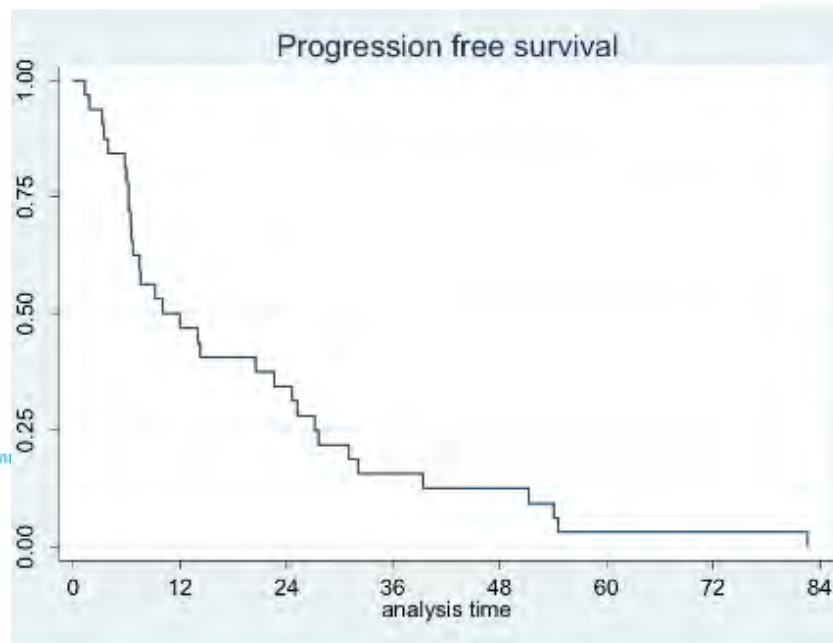
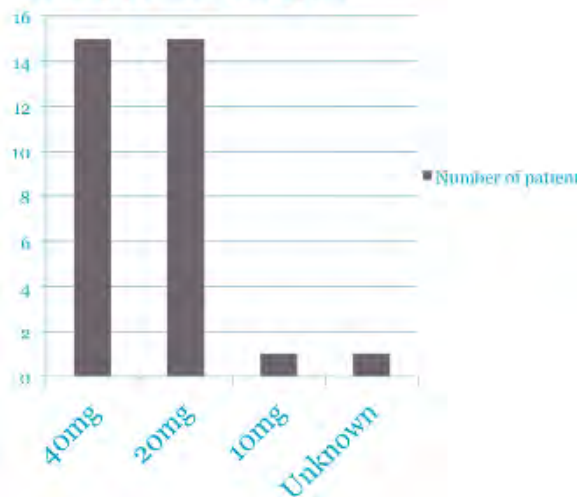
### Data collected:

- Demographics
- Tamoxifen dose, duration, +/- NSAIDs
- Reported symptoms and side effects
- MRI

### TAMOXIFEN DURATION

Average – 316 days  
Range: 33 – 997 days **n=32**

### TAMOXIFEN DOSE



- PFS at 1 year is 50% (95% CI 32% to 66%)
- PFS at 2 years is 34% (95% CI 19% to 51%)
- Median PFS is 10 months (95% CI 6.4 to 24.6)
- 32 patients, all 32 had recorded events, not



## Conclusion

- **31% patients reported symptomatic improvement on Tamoxifen although the majority were also treated with NSAID**
- **There was no clear relationship between symptom changes and size/signal changes on MRI**
- **Significant tumor shrinkage was not common although some patients showed stabilization of tumor growth.**
- **? Natural history of the disease.**

# Traitements systémiques des TD

- AINS (anti-COX2)
- **Hormonothérapie** : tamoxifène, analogue de la LHRH, inhibiteurs de l'aromatase
- **Chimiothérapies**
- **Inhibiteurs de tyrosine kinase**

# Chimiothérapie des TD

Auteur	N	Médicaments	Réponse	PFS (mois)
<b>Etudes rétrospectives</b>				
Weiss et al. 1989	8	MTX-VBL	75%	NA
Skapek et al. 1998	10	MTX-VBL	50%	NA
Weiss et al. 1999	13	MTX-NVB	60%	NA
Reich et al. 1999	5	MTX-VBL	60%	NA
Gega et al. 2006	7	Doxorubicine-dacarbazine	100%	74
De Camargo et al. 2010	10	MTX-VBL	20%	NA
	35	Anthracycline	37%	NA
Garbay et al. 2011	27	MTX-VBL	15%	40.8
	13	Anthracycline	54%	
Constantinidou et al. 2011	18	MTX-VBL	11%	9
	14	Doxo Peg.	33%	NA
<b>Etudes prospectives</b>				
Skapek et al. 2007	28	MTX-VBL	31%	15.9

# Aggressive Fibromatosis in Children and Adolescents

The Italian Experience

Cancer January 1, 2010

Cristina Meazza, MD<sup>1</sup>; Gianni Bisogno, MD<sup>2</sup>; Alessandro Gronchi, MD<sup>3</sup>; Marco Fiore, MD<sup>3</sup>; Giovanni Cecchetto, MD<sup>4</sup>; Rita Alaggio, MD<sup>5</sup>; Giuseppe M. Milano, MD<sup>6</sup>; Michela Casanova, MD<sup>1</sup>; Modesto Carli, MD<sup>2</sup>; and Andrea Ferrari, MD<sup>1</sup>

**RESULTS: The 5-year EFS was 44%.**

Systemic treatment was given to 15 patients as **first-line treatment** and to 34 patients at time they developed **recurrent** disease: **RR were 47% and 50%** respectively.

Objective responses were observed in **11 of 19 patients** who received combined **methotrexate plus vinblastine/vinorelbine**, in **7 of 15 patients** who received **alkylating-agent chemotherapy**, and in **4 of 11 patients** who received **other therapies** (tamoxifen, sulindac, interferon alfa).

Table 3. Response to Systemic Treatments

Variable	VNR/VBL and MTX	IVA-VAIA-VAC, Dacarbazine
First-line treatments	4 Patients: 1 PR, 1 MR, 2 SD	9 Patients: 3 PR, 5 SD, 1 PRO
Second-line treatments	8 Patients: 6 PR, 2 SD	3 Patients: 1 CR, 1 PR, 1 PRO
Third-line treatments	7 Patients: 1 CR, 2 PR, 4 SD	3 Patients: 1 CR, 1 PR, 1 SD
<b>Overall</b>	<b>19 Patients: 1 CR, 9 PR, 1 MR, 8 SD</b>	<b>15 Patients: 2 CR, 5 PR, 6 SD, 2 PRO</b>

# Methotrexate plus vinblastine/vinorelbine in desmoid-type fibromatosis.

Retrospective study of 75 patients.

RECIST:

CR: 1%,

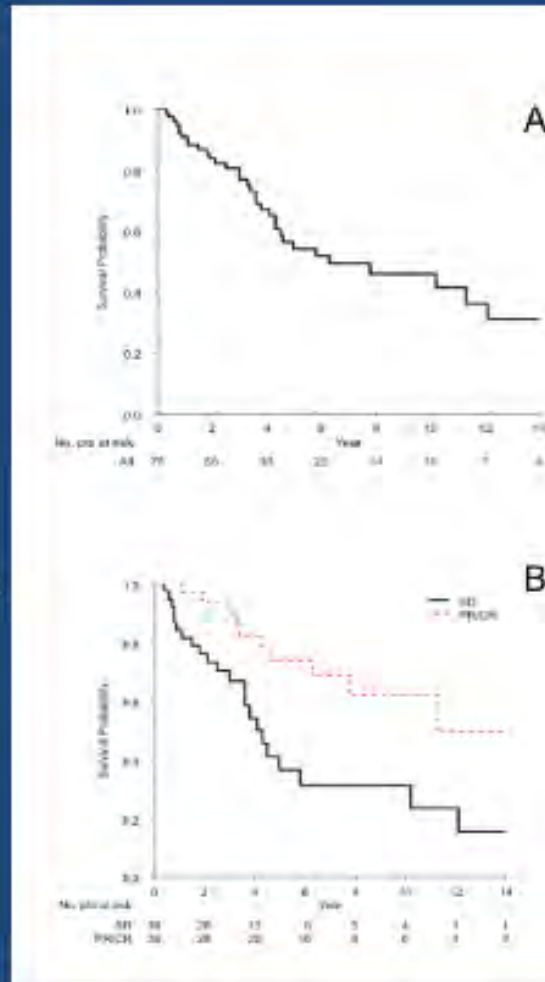
PR: 47%,

SD: 51%

PD: 1%

Symptom relief: 80% of symptomatic pts.

mPFS: 75 months (all) pts and  
136 months (responding) pts.



# Traitements systémiques des TD

- AINS (anti-COX2)
- **Hormonothérapie** : tamoxifène, analogue de la LHRH, inhibiteurs de l'aromatase
- **Chimiothérapies**
- **Inhibiteurs de tyrosine kinase**

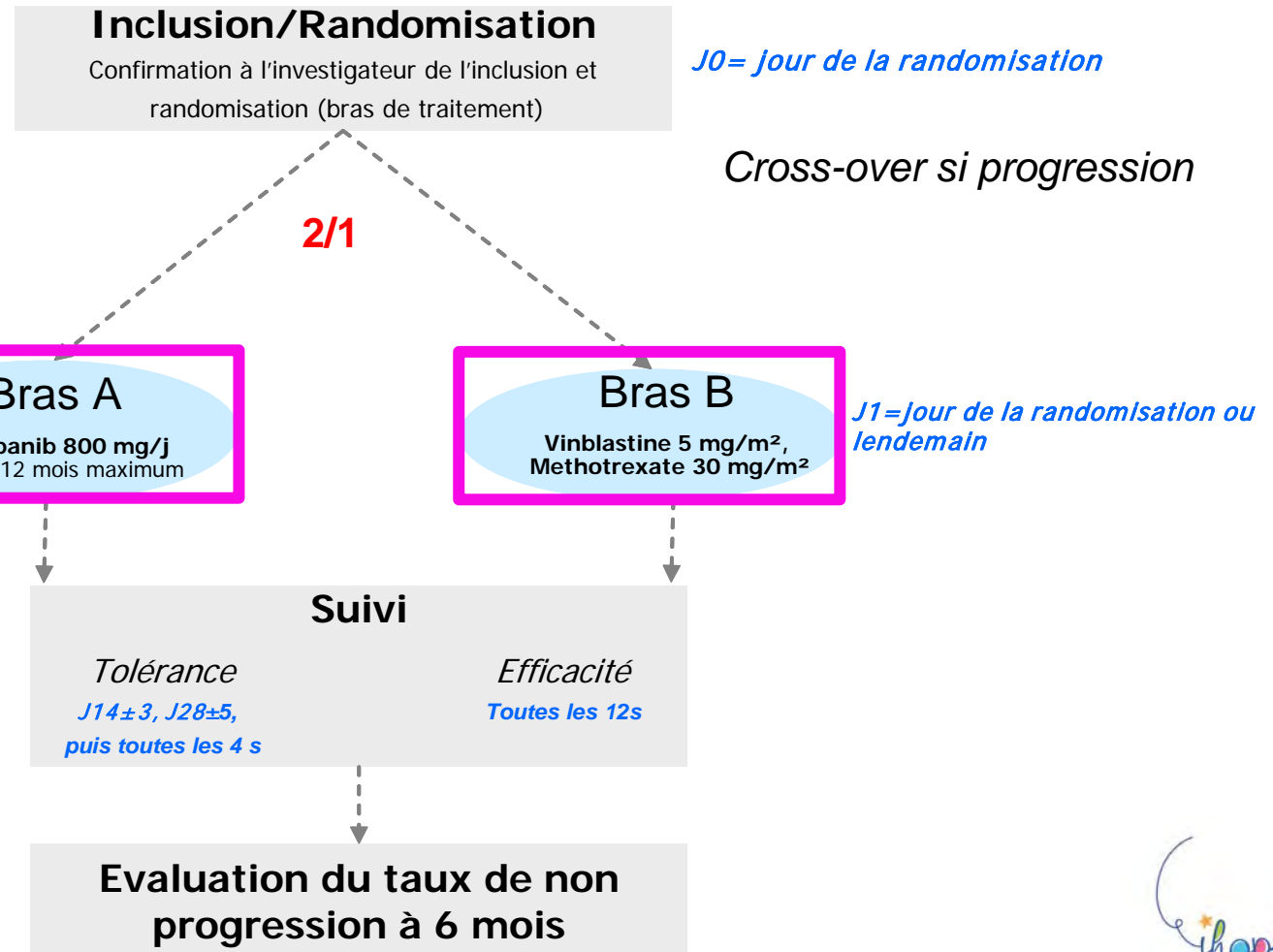


# Inhibiteurs de tyrosine kinase et TD

Auteur	N	Médicaments	Réponse	PFS 1 an
<b>Etudes prospectives</b>				
Chugh et al. 2010	51	Imatinib	6%	66%
Penel et al. 2011	40	Imatinib	12%	67%
Jo et al. 2014	19	Sunitinib	26.3%	80%
<b>Etudes rétrospectives</b>				
Gounder et al. 2011	26	Sorafenib	25%	NA

# Traitements systémiques des TD :

## Essai DESMOPAZ



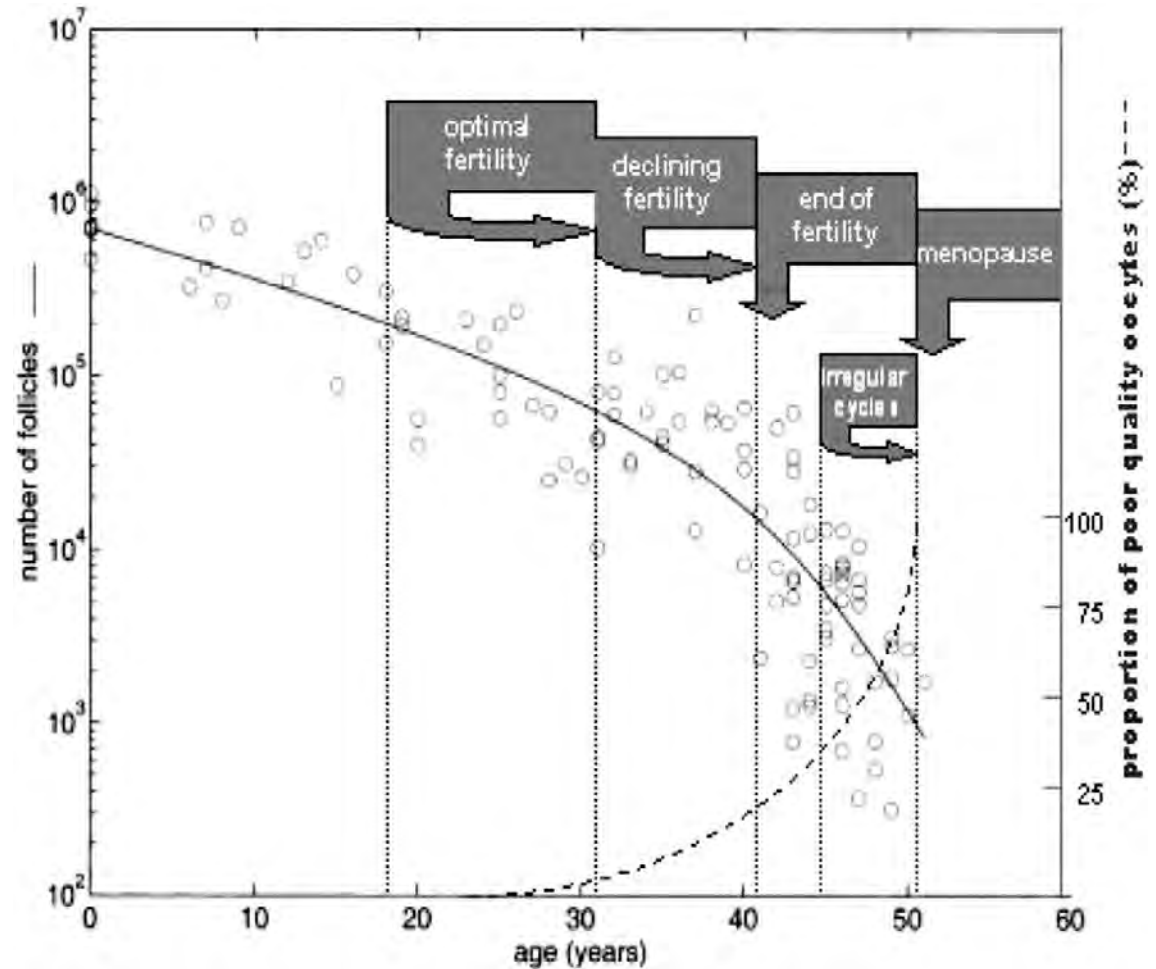
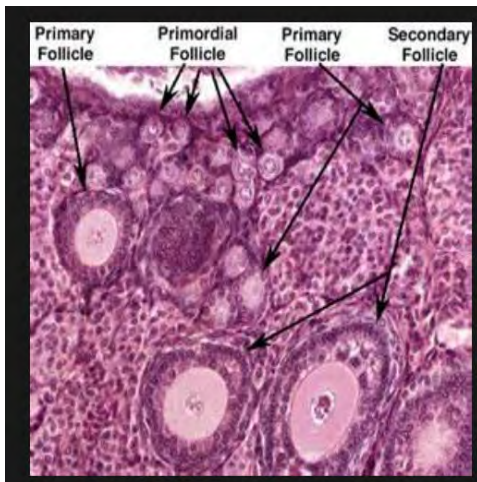
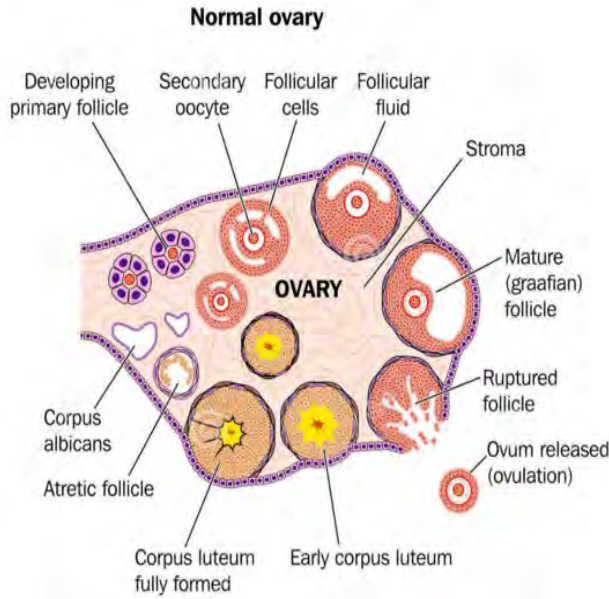
*J1 = 1<sup>ère</sup> administration*  
(au plus tard 15 jours  
après le bilan de screening)

# TD et fertilité



#26766917

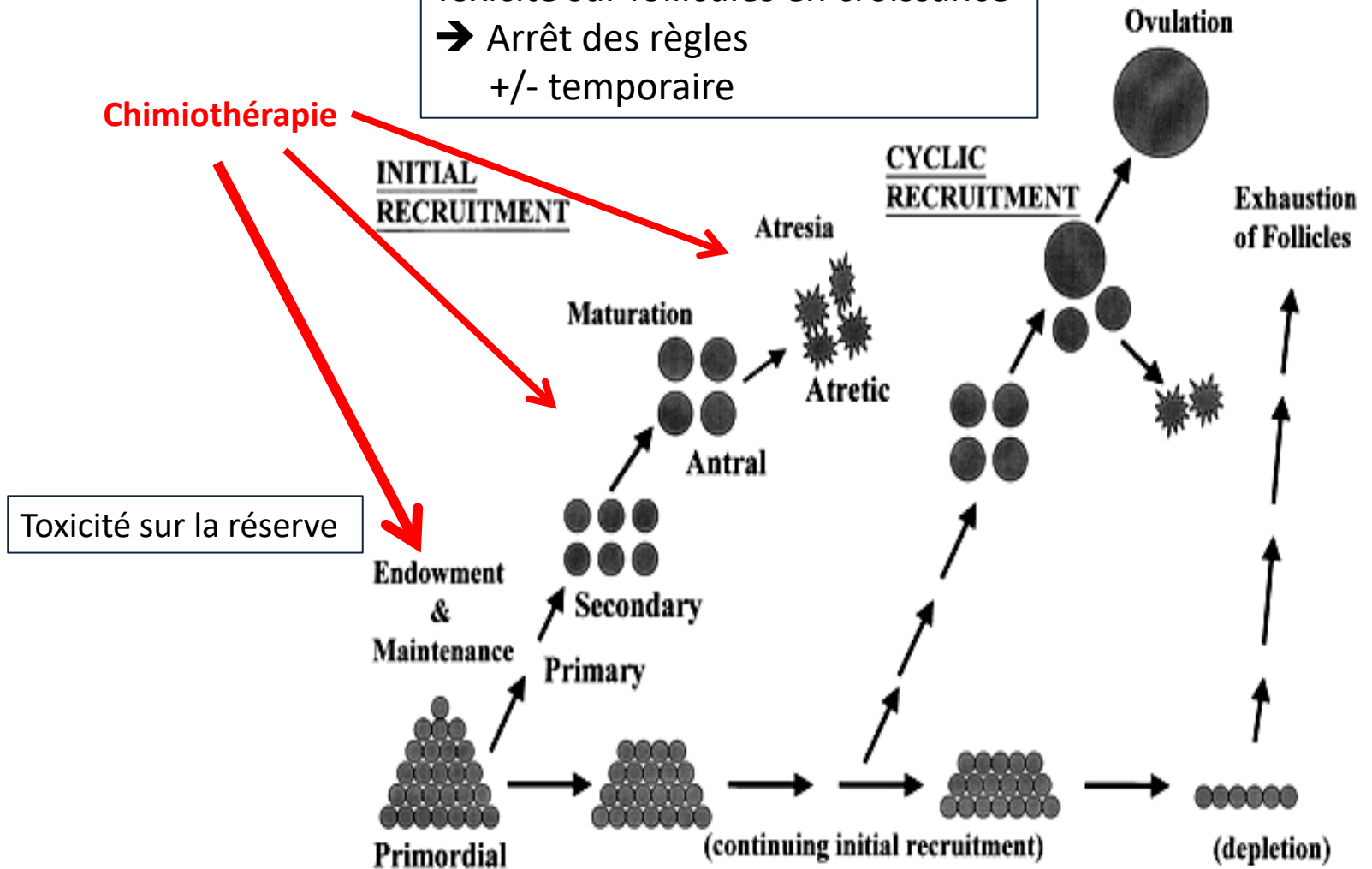
# Notion de réserve ovarienne



*Broekmans F et al. Hum. Reprod. Update 2006;12:685-718*

# Effets de la chimiothérapie sur la réserve ovarienne

Toxicité sur follicules en croissance  
→ Arrêt des règles  
+/- temporaire



# Toxicité ovarienne de la chimiothérapie

- **Dépend de :**
  - l'âge
  - la réserve ovarienne de la patiente au moment du traitement

*Anderson RA, Eur J Cancer 2013 (AMH)*
  - type de chimiothérapie
  - doses de chimiothérapie
- **Aménorrhée souvent transitoire**
- **Reprise des cycles ne signifie pas forcément bonne réserve ovarienne**



Degré de risque d'aménorrhée à long terme	Age de la patiente	Traitement reçu
<b>Risque élevé (&gt;80%)</b>	Adulte	Radiothérapie abdominale totale ou pelvienne $\geq 6$ Gy
	Prépubère	Radiothérapie abdominale totale ou pelvienne $\geq 15$ Gy
	Post-pubère	Radiothérapie abdominale totale ou pelvienne $\geq 10$ Gy
	Quel que soit l'âge	Irradiation corporelle totale
		Agents alkylants pour conditionnement avant greffe
		Agent alkylant + TBI ou irradiation pelvienne
	$\geq 40$ ans	CMF, CEF, CAF (6 cycles)
		Cyclophosphamide 5g/m <sup>2</sup>
	$< 20$ ans	Cyclophosphamide 7,5 g/m <sup>2</sup>
	Quel que soit l'âge	Protocoles contenant de la procarbazine : MOPP, MVPP, COPP, ChIVPP, ChIVOO/EVA, BEACOPP, MOPP/ABVD, COPP/ABVD

Degré de risque d'aménorrhée à long terme	Age de la patiente	Traitement reçu
Risque intermédiaire (30 à 70%)	prépubère	Radiothérapie abdominale totale ou pelvienne 10 à <15 Gy
	postpubère	Radiothérapie abdominale totale ou pelvienne 5 à 10 Gy
	≥40 ans	AC
	30 à 39 ans	CMF, CEF, CAF (6 cycles)
<u>Risque faible</u> (<20%)	30 à 39 ans	AC
	<30 ans	CMF, CEF, CAF (6 cycles)
	Quel que soit l'âge	Chimiothérapie non-alkylante (ABVD, CHOP, COP)
		Anthracycline + cytarabine
Très faible/négligeable	Quel que soit l'âge	Methotrexate + fluorouracile
		Vincristine
		Iode Radioactif
Risque inconnu		oxaliplatine, irinotecan, bevacizumab, cetuximab, trastuzumab, erlotinib, imatinib

# Inhibiteurs de tyrosine kinase et fertilité

## BIBLIOGRAPHIE

### **Imatinib :**

- chez la souris : pas d'impact sur folliculogénèse et spermatogénèse
- chez l'homme : impact sur la spermatogénèse en cours de ttt (mais quid après l'arrêt ??)

### **Sunitinib :**

- chez la souris et le rat : impact sur la folliculogénèse mais pas sur la réserve ovarienne

### **Pazopanib ?**

**TOUT TKI :** « inquiétudes » sur potentiel impact mutagène si conception ou recueil de gamètes en cours de ttt

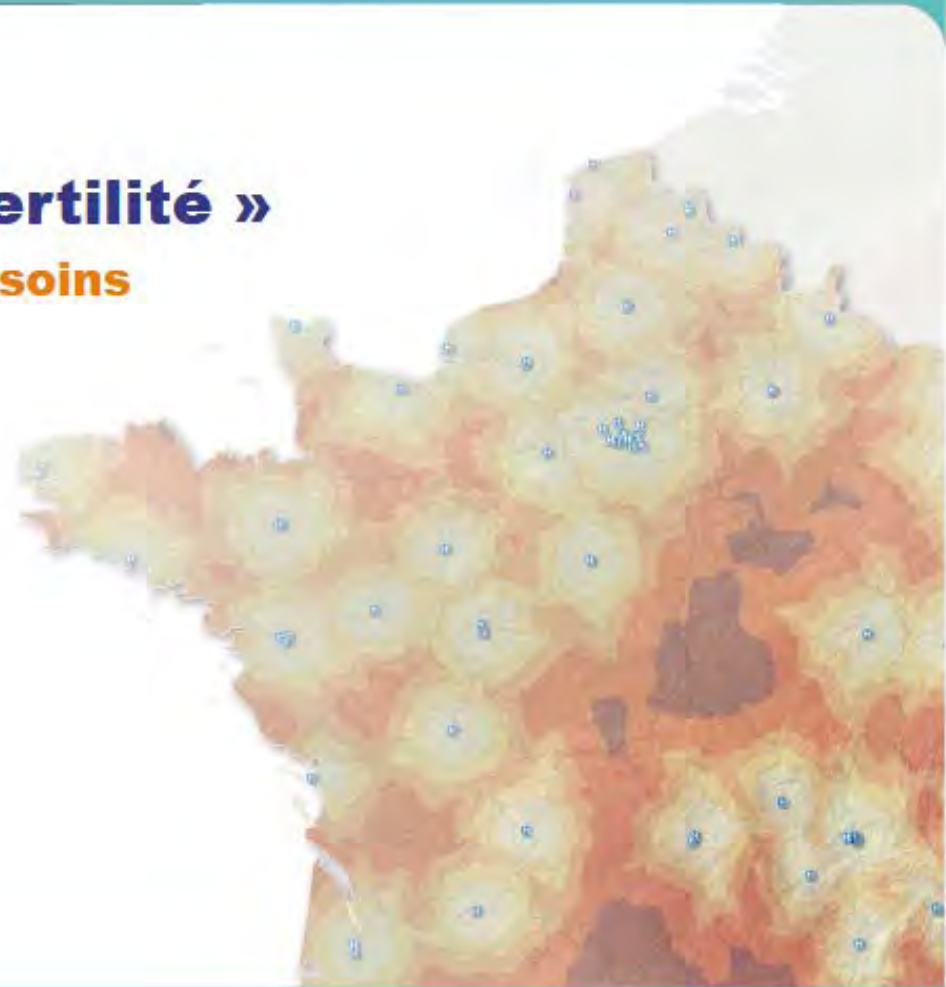
# Préservation de la fertilité



#26766917

# **GT« Préservation de la fertilité »**

**Répartition nationale et offre de soins**





## Centres autorisés pour la préservation de la fertilité en 2015

47 centres pratiquant la préservation de la fertilité en 2015. Bonne répartition globale des centres pour une activité qui ne se veut pas de « proximité ». Certains territoires sont néanmoins classiquement en marge :

- Sud du Massif-Central et Cévennes
- Massif des Alpes et Pyrénées
- Massif Armoricain

Difficultés liées à l'insularité :

- Aucun centre en Corse (→ PACA), Guyane et Mayotte
- Pas d'activité de congélation d'ovocytes à la Réunion et à la Martinique (→ Guadeloupe)
- Pas d'activité de congélation de tissus gonadiques dans les Antilles

Si le manque d'offre du sud de la Champagne-Ardenne au Morvan est « classique » pour ce type de soins, l'absence de centre dans le Nivernais ou le Berry laisse présager des difficultés d'accès aux soins pour ces espaces. La seule activité de congélation de spermatozoïdes à Orléans ne fait que renforcer cette supposition. D'important flux de patients vers Paris, Tours, Clermont Ferrant et Limoges sont à prévoir.

Les autres principales difficultés qui apparaissent sur la carte sont donc l'absence de centres en Poitou-Charentes (ouverture prévu à Poitiers) et dans le Pays Basque





# Plateformes nationales

## FERTILITE & Cancer

**onco Paca-Corse**  
RÉSEAU RÉGIONAL DE CANCÉROLOGIE

RECHERCHE NEWSLETTER ACCÈS DCC

Appui et expertise en cancérologie

LE RÉSEAU ESPACE PRO PATIENTS, PROCHES INFOS PRATIQUES

Vous êtes ici : Accueil > Espace Pro > Prises en charge spécifiques > OncoFertilité > La Plateforme régionale Cancer & Fertilité

### ESPACE PRO

- Recommandations & Fiches Médicaments
- Réunions de Concertation Pluridisciplinaire
- Prises en charge spécifiques**
- Génétique moléculaire
- Cancers rares
- Cancers d'origine professionnelle
- OncoGériatrie
- > **OncoFertilité**
  - Contexte légal et institutionnel
  - Le praticien et son patient
  - La Charte régionale Cancer & Fertilité
  - La Plateforme régionale Cancer & Fertilité**
  - La Préservation de la fertilité

## La Plateforme régionale Cancer & Fertilité

Le réseau régional de cancérologie OncoPACA-Corse a mis en place une Plateforme régionale pilote "Cancer et Fertilité" avec les Centres clinico-biologiques d'Assistance Médicale à la Procréation des CHU de Marseille et de Nice.

Cette action s'inscrit dans le cadre du Plan Cancer II et des Projets Régionaux de Santé des ARS PACA et Corse 2012-2016. Il s'agit d'offrir aux patients atteints de cancer les mêmes possibilités d'accès à la préservation de la fertilité avant traitement oncologique potentiellement stérilisant, quelque soit leur lieu de prise en charge en PACA et Corse, et ce dans des délais compatibles avec la prise en charge oncologique par une équipe pluridisciplinaire dédiée.

Un numéro d'appel unique : 0811 711 712

Niveau Régional de Cancérologie OncoPACA-Corse

Plateforme régionale Cancer & Fertilité

0 811 711 112

À LIRE

ONCO-FERTILITE - PRESERVATION DE LA FERTILITE

Information patient Cancer & Fertilité

19 avril 2017

TÉLÉCHARGER (0,26 Mo)

TOUS LES DOCUMENTS

### ONCO-FERTILITÉ

LA THÉMATIQUE ONCO-FERTILITÉ A POUR OBJECTIF D'HARMONISER ET FACILITER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ EN CANCÉROLOGIE À L'ÉCHELLE DE LA RÉGION AUVERGNE-RHÔNE-ALPES.

Qui sont les acteurs de la thématique Onco-Fertilité ? Comment et par qui les contenus sont-ils produits ?

EN SAVOIR PLUS

COMITÉ DE PILOTAGE

S'ABONNER À LA THÉMATIQUE



#### Aide à la décision

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

RÉFÉRENTIEL RÉGIONAL

Tous les documents

#### Aide à la prescription

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

CHEZ LA FEMME

CHEZ L'HOMME

Tous les documents

#### Aide à l'orientation

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

FICHE DE LIAISON FEMME

FICHE DE LIAISON HOMME

Tous les documents

#### Information

Tous les supports d'information, de communication sur la thématique de la plateforme Ressources consultée.

Info patient

Info professionnelle

#### Formation et Grand événement

Toutes les formations et les grands événements en lien avec la thématique de la plateforme Ressources consultée.

Toutes les formations

Tous les grands événements

#### Annuaire des compétences

Trouver une équipe, un professionnel

RECHERCHER UNE COMPÉTENCE

Référencer votre équipe

Référencer votre activité

## **PACA**

<http://www.oncopaca.org/fr/page/la-plateforme-regionale-cancer-fertilite-oncofertilité>

## **Rhône Alpes**

<http://ressources-ra.fr/plateforme/onco-fertilite/>

## **Languedoc Roussillon**

[http://www.oncolr.org/fr/espace-professionnels/cancer-et-fertilite\\_519.html](http://www.oncolr.org/fr/espace-professionnels/cancer-et-fertilite_519.html)

## **Picardie / Amiens**

<https://sites.google.com/a/esante-picardie.com/oncopic/home/espace-professionnel/onco-fertilite>

## **Alsace**

[http://www.reseau-carol.fr/articles\\_mobile.php?cat=109](http://www.reseau-carol.fr/articles_mobile.php?cat=109)

## **Lille**

<http://www.onco-npdc.fr/preservation-fertilite-chez-femme.html>

## **Nantes**

<http://www.chu-nantes.fr/assistance-medicale-a-la-procreation-amp--2399.kjsp?RF=9060>

# Projet de travail national



Société Française pour l'Etude de la Fertilité (SFEF)  
Groupe de Recherche et d'Etude sur la Cryoconservation  
de l'ovaire et du testicule (GRECOT)



## Tumeurs Desmoïdes : Fertilité, contraception & grossesse - Recommandations -

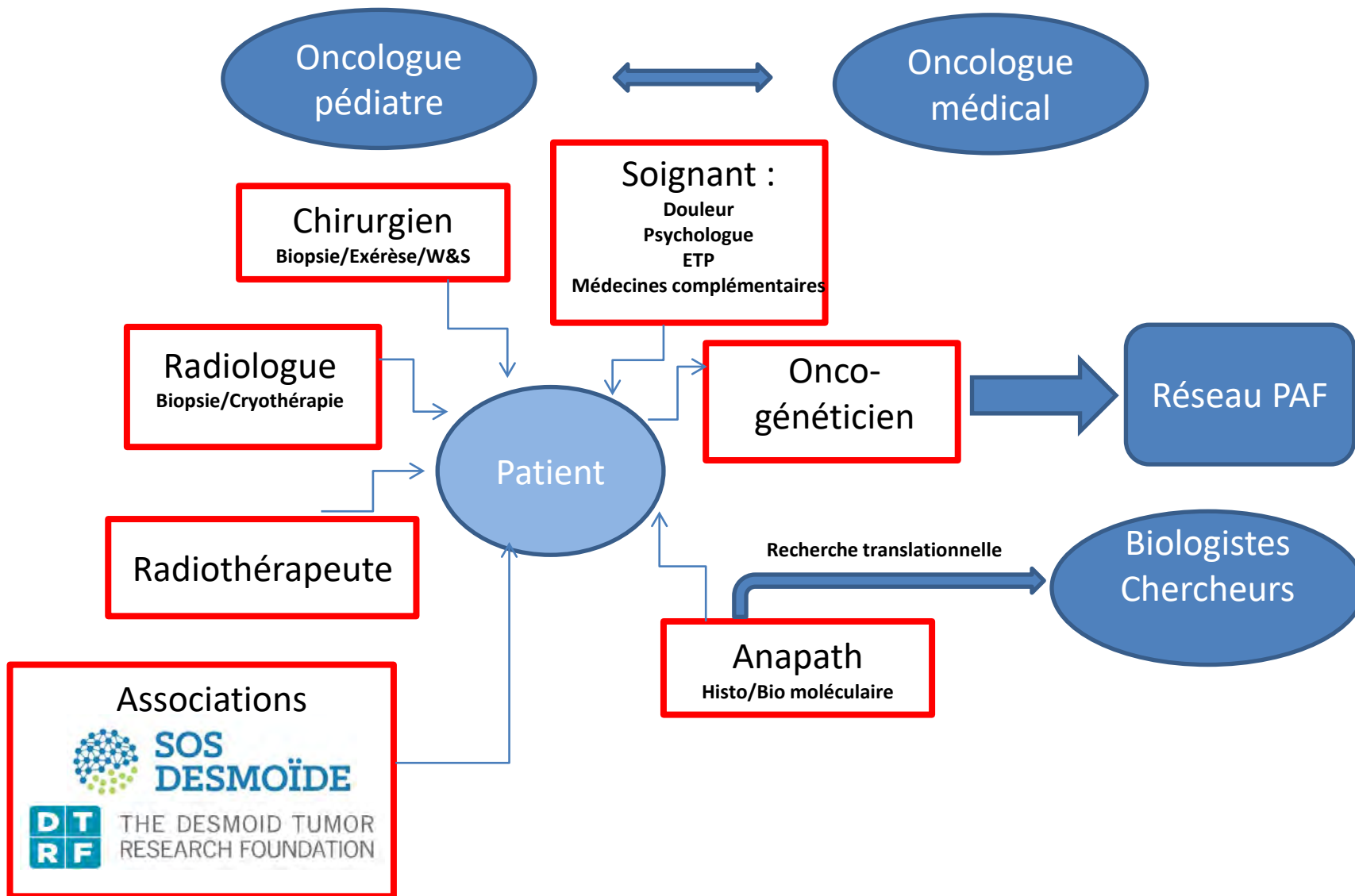
# Question identifiées

- **Fertilité et Desmoïdes**
  - Préservation de la fertilité
  - Traitement de l'infertilité
- **Contraception et Desmoïdes**
  - Sans hormonothérapie
  - Sous hormonothérapie
- **Grossesse et Desmoïdes**
  - Timing pour feu vert grossesse
  - Suivi pendant la grossesse
  - Allaitement / suivi post-grossesse

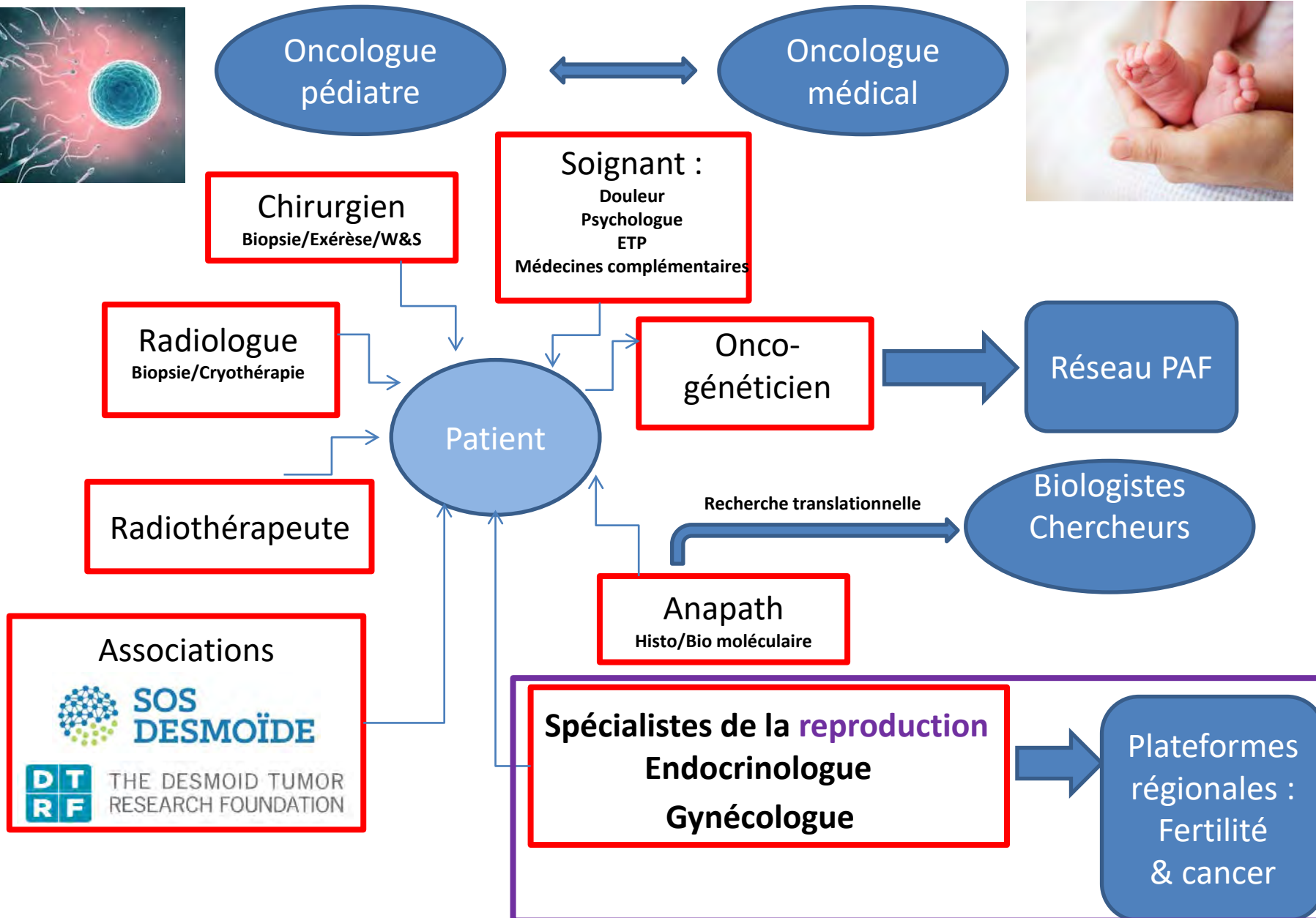
## Méthodologie

- **Publications / Registres / Cohortes / Etudes**
- **Consensus formalisé d'Experts** : méthode **DELPHI** (oncologues médicaux, chirurgiens, gynécologues médicaux/spécialistes de la fertilité, pédiatres...)
- **Associations de patients**

# Les TD : un modèle de collaboration



# Les TD : un modèle de collaboration





# Merci



Institut d'Hématologie  
et d'Oncologie Pédiatrique



Hospices Civils de Lyon



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.ejca.com](http://www.ejca.com)

Original Research

## Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis

Marco Fiore <sup>a,\*</sup>, Chiara Colombo <sup>a</sup>, Stefano Radaelli <sup>a</sup>, Dario Callegaro <sup>a</sup>,  
 Elena Palassini <sup>b</sup>, Marta Barisella <sup>c</sup>, Carlo Morosi <sup>d</sup>, Giacomo G. Baldi <sup>c</sup>,  
 Silvia Stacchiotti <sup>b</sup>, Paolo G. Casali <sup>b</sup>, Alessandro Gronchi <sup>a</sup>

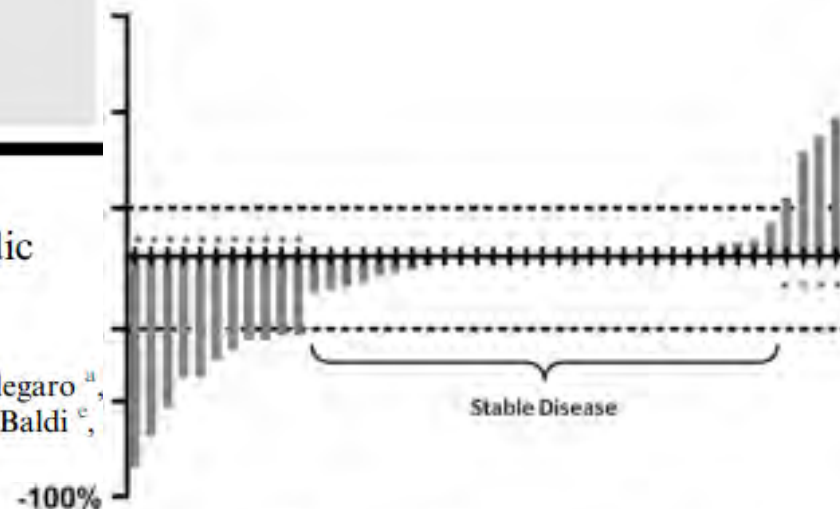


Fig. 1. Waterfall plot for dimensional response to toremifene according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours criteria (asterisk for PR and PD).

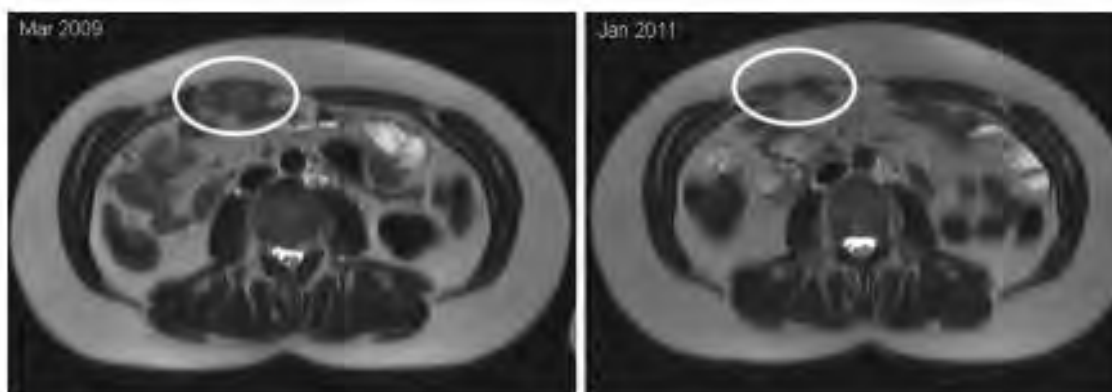


Fig. 3. Magnetic resonance imaging at baseline and after 22 months of toremifene therapy for radiologically progressive abdominal wall desmoid-type fibromatosis, after failure of tamoxifen.

The rationale for using anti-hormonal drugs is based on several clinical observations:

- higher incidence in females, during and after pregnancy
- systematic reports of spontaneous regression during menopause
- using hormonal agents support the hypothesis of a role of oestrogens in the genesis and maintenance of this disease

Toremifene belongs to triphenylethylene selective oestrogen receptor modulator, so that, like tamoxifen, it is an anti-oestrogen agent. In addition, toremifene also act by regulating the level of TGF- $\beta$  and its receptor. This possibly suggests that the interaction between TGF- $\beta$  and b-catenin may be hindered by toremifene.

Contraception  
Préservation de la fertilité  
Grossesse

Delphi. 48 experts pour TMRO, avec 1 méthodologiste.  
Phrases et 2 tour de cotation (0 à 9 pour la pertinence et la faisabilité). Accord si  $\geq 7$ .