

Utilisation de la goséréline pour la protection ovarienne durant la chimiothérapie adjuvante pour le traitement du cancer du sein : ÉTUDE POEMS/S0230

Amanda Martone^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Patricia Sandu^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Gabrielle Miller^{1,4,5}, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁴Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 24 août 2015; Accepté après révision par les pairs le 12 mars 2016

Titre : *Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy.* N Engl J Med 2015;372:923-32¹.

Auteurs : Moore HCF, Unger JM, Philips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D et coll. pour le groupe d'étude *The Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/S0230.*

Commanditaires : *National Cancer Institute des National Institutes of Health, AstraZeneca, Australia and New Zealand Breast Cancer Trials Group, Breast Cancer Institute of Australia.*

Cadre de l'étude : Selon les statistiques canadiennes de 2014, le cancer du sein demeure le cancer le plus diagnostiqué chez les femmes. En 2014, il y avait 24 400 nouveaux cas de cancer du sein attendus au Canada, dont 6 000 au Québec, ce qui représente 26 % des nouveaux cas de cancer chez les femmes². De plus, 18 % de ces cas étaient attendus chez les femmes âgées de moins de 50 ans. Les agents alkylants, principalement le cyclophosphamide, sont généralement compris dans les protocoles de chimiothérapie pour le traitement du cancer du sein³. La suppression gonadale est un effet secondaire connu de cette classe de médicament et une stérilité irréversible a déjà été observée pour certaines patientes^{4,5}. La suppression gonadale entraîne d'autres conséquences à long terme, notamment l'ostéoporose, qu'il ne faut pas négliger. Les moyens de préservation de la fertilité offerts actuellement dans le cadre d'une telle chimiothérapie sont limités; ils comprennent la cryopréservation de l'embryon, de l'oocyte ou du tissu ovarien. Ces méthodes retardent parfois le début de la chimiothérapie.

Une approche thérapeutique pour préserver la fertilité à plus long terme et, du même coup, éviter la ménopause irréversible provoquée par ce type de chimiothérapie, pourrait être très bénéfique. L'utilisation de la goséréline, un analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH), a déjà été étudiée à petite échelle depuis plusieurs années. Au début du traitement par goséréline, une augmentation du taux d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH) est observée. Un usage chronique de cet agent provoque cependant une suppression soutenue de la sécrétion de ces gonadotrophines pituitaires^{6,7}. Ainsi, bien que le mécanisme d'action exact pour préserver la fertilité au cours d'un traitement de chimiothérapie pour le cancer du sein demeure inconnu, la suppression ovarienne qui s'en suit pourrait protéger les ovaires des effets toxiques de la chimiothérapie. Pour résumer, une ménopause précoce est provoquée lors de la thérapie, avec l'espoir que ce phénomène se renverse à la fin de la chimiothérapie.

Les résultats concernant la coadministration d'un analogue de la LH-RH sont conflictuels et concernent majoritairement les patientes atteintes d'un cancer du sein positif pour les récepteurs aux estrogènes et à la progestérone (cancer ER+ et PR+)⁸⁻¹⁰. Aussi, très peu de données sur les taux de grossesses après un traitement ont été rapportées jusqu'à présent, et il a même été suggéré que l'usage d'un analogue de la LH-RH pourrait diminuer la fertilité. De plus, pour les patientes atteintes d'un cancer ER+ et PR+, l'utilisation d'une thérapie endocrinienne adjuvante après la chimiothérapie complique l'évaluation des effets de l'utilisation d'un analogue de la LH-RH pendant la chimiothérapie. Pour ces raisons, une étude a été menée auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein négatif pour les récepteurs aux estrogènes et à la progestérone (cancer ER- et PR-), qui évaluait les taux de grossesse après la chimiothérapie.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude clinique internationale comparative de phase III, multicentrique, ouverte et à répartition aléatoire. Les patientes ont été réparties de façon aléatoire dans deux groupes parallèles selon un ratio 1:1.

Patients : Les femmes non ménopausées (n = 257) âgées de 18 à 49 ans pouvaient participer à l'étude si elles étaient atteintes d'un cancer du sein opérable de stade I à IIIA de type ER- et PR- et pour lequel une chimiothérapie à base de cyclophosphamide était envisagée. À noter, l'intérêt des femmes de conserver leur fertilité ne représentait pas une exigence pour la participation à l'étude.

Pour toute correspondance : Amanda Martone, Centre universitaire de santé McGill, 1650, avenue Cedar, Montréal (Québec) H3G 1A4, CANADA; Téléphone : 514 934-1934; Télécopieur : 514 934-8582; Courriel : amanda.martone@mhmc.mcgill.ca

Les patientes ayant reçu des estrogènes, des antiestrogènes, des modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes, des inhibiteurs de l'aromatase ou des contraceptifs hormonaux dans le mois précédant le recrutement ne pouvaient pas participer à l'étude.

Interventions : Les patientes ont été réparties aléatoirement pour recevoir la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante à base de cyclophosphamide avec ou sans goséréline. Le choix du traitement à base de cyclophosphamide était laissé à la discrétion du chercheur. La goséréline était administrée à une dose de 3,6 mg par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines, la première dose devant être donnée une semaine avant le début de la chimiothérapie et la dernière entre deux semaines avant et deux semaines après la dose finale de chimiothérapie. La répartition aléatoire a été stratifiée selon trois facteurs : l'âge des patientes (moins de 40 ans ou de 40 à 49 ans), la durée de la chimiothérapie reçue (trois à quatre cycles ou six à huit cycles) et la présence ou l'absence d'anthracycline dans le schéma de chimiothérapie.

Points évalués : L'objectif primaire de cette étude était la comparaison des taux d'insuffisance ovarienne entre les deux groupes de traitement. Une telle insuffisance était définie par une aménorrhée aux cours des six derniers mois ainsi que des niveaux de FSH dans l'intervalle post-ménopause à deux ans.

Plusieurs objectifs secondaires ont également été étudiés : le taux de grossesse à cinq ans, le dysfonctionnement ovarien, la survie globale, la survie sans maladie, les effets indésirables graves ainsi que ceux liés au traitement hormonal. Le dysfonctionnement ovarien, évalué après la première et la deuxième année depuis le début de la chimiothérapie, était défini comme étant une aménorrhée au cours des trois derniers mois et des taux de FSH, d'estradiol ou d'inhibine B dans les intervalles post-ménopause. Seuls les effets indésirables liés aux effets hormonaux et les effets secondaires graves pendant la chimiothérapie, avec ou sans goséréline, ont été évalués.

Toutes les patientes ont été suivies pendant au moins deux ans après le début du traitement. Pour certains objectifs secondaires, notamment le taux de grossesse, le suivi a été prolongé jusqu'à cinq ans. La durée médiane de suivi des patientes toujours vivantes au moment de l'analyse était de 4,1 ans.

Résultats : La répartition aléatoire a eu lieu entre février 2004 et mai 2011. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne les caractéristiques des patientes des deux groupes de l'étude. L'âge moyen était de 38 ans et 63 % des patientes étaient âgées de moins de 40 ans. La majorité (90 %) des patientes étaient caucasiennes. En ce qui concerne les traitements de chimiothérapie concomitants, 91 % des patientes ont reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline, et 74 % des patientes ont reçu entre six et huit cycles de traitement, tous schémas de chimiothérapie confondus. Au total, 25 % des patientes étaient atteintes d'un cancer du sein de stade I au moment de l'étude, 49 % d'un cancer du sein de stade II et 25 % d'un cancer du sein de stade IIIa. Enfin, la majorité (85 %) des patientes étaient atteintes d'un cancer du sein avec statut négatif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2).

Au départ, les auteurs avaient calculé qu'il serait nécessaire d'inclure 416 participantes dans l'étude afin d'obtenir une puissance statistique de 80 % pour détecter une réduction absolue de 15 % des taux de dysfonctionnement ovarien. Malheureusement, le recrutement a dû être arrêté prématurément en raison d'une perte de financement pour la distribution du médicament. Ainsi, seulement 257 patientes ont pu être incluses dans l'étude et seules 218 ont pu être évaluées : 113 ont reçu la chimiothérapie seule et 105 ont reçu la chimiothérapie avec la goséréline. Des analyses post-hoc ont confirmé que, malgré le nombre moins important de participantes, l'étude a tout de même pu maintenir sa puissance statistique d'au moins 80 % pour détecter une réduction absolue de 20 % des taux d'insuffisance ovarienne.

Tableau I. Résultats de l'étude

Objectif	Chimiothérapie seule	Chimiothérapie et goséréline	RC ou RR	IC 95 %	Valeur p
Insuffisance ovarienne n/N (%)	15/69 (22 %)	5/66 (8 %)	RC : 0,30	0,09 - 0,97	0,04
Dysfonction ovarienne n/N (%)					
Après un an	28/75 (37 %)	18/78 (23 %)	RC : 0,64	0,30 - 1,37	0,25
Après deux ans	22/67 (33 %)	9/63 (14 %)	RC : 0,35	0,13 - 0,93	0,03
Nombre de grossesses n/N (%)					
Au moins une grossesse	12/113 (11 %)	22/105 (21 %)	RC : 2,45	1,09 - 5,51	0,03
Tentatives	18/113 (16 %)	25/105 (24 %)	RC : 1,78	0,85 - 3,72	0,12
Survie n/N (%)					
Globale	114/131 (87 %)	118/126 (94 %)	RR : 0,45	0,21 - 0,97	0,04
Sans maladie	107/131 (82 %)	114/126 (90 %)	RR : 0,64	0,35 - 1,17	0,15
Effets toxiques n/N (%)					
Grade 2 ou plus	27/111 (24 %)	49/103 (48 %)	s.o.	s.o.	< 0,001
Grade 3 ou plus	6/111 (5 %)	7/103 (7 %)	s.o.	s.o.	0,89

Abréviations : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; RC : rapport de cotes; RR : risque relatif; s.o. : sans objet

Insuffisance ovarienne

En ce qui concerne l'objectif primaire, des données n'étaient disponibles que pour 135 des 218 patientes (62 %). Au total, 15 des 69 patientes (22 %) recevant la chimiothérapie seule, comparativement à cinq des 66 patientes (8 %) recevant la chimiothérapie avec la goséréline, étaient atteintes d'insuffisance ovarienne (rapport de cotes [RC]:0,30; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %]:0,09-0,97; p unilatéral=0,02; p bilatéral=0,04). Des analyses secondaires et de sensibilité ont également été réalisées pour tenter de compenser les données manquantes; elles confirment que les avantages apportés par la goséréline sont maintenus.

Dysfonction ovarienne

Cet objectif secondaire a été étudié après la première et la deuxième année suivant le début de la chimiothérapie. Après la première année, les données n'étaient disponibles que pour 153 patientes. Les analyses ont montré que 28 patientes sur 75 (37 %) recevant la chimiothérapie seule avaient présenté un dysfonctionnement ovarien, comparativement à 18 patientes sur 78 (23 %) du groupe recevant la goséréline, mais cette différence était non-significative (RC:0,64; IC 95 %:0,30-1,37; $p=0,25$). Après la deuxième année, les données n'existaient que pour 130 patientes. Les analyses ont permis de mettre en évidence une différence significative, puisque 22 sur 67 patientes (33 %) recevant la chimiothérapie seule ont présenté un dysfonctionnement ovarien, comparativement à neuf sur 63 patientes (14 %) dans le groupe recevant la goséréline (RC:0,35; IC 95 %:0,130,93; $p=0,03$).

Taux de grossesse

Au total, 34 sur 218 patientes (16 %) ont eu au moins une grossesse : 12 sur 113 patientes (11 %) du groupe recevant seulement la chimiothérapie, comparativement à 22 sur 105 patientes (21 %) recevant la goséréline en plus de la chimiothérapie (RC:2,45; IC 95 %:1,09-5,51; $p=0,03$). Dans le groupe de chimiothérapie seule, 18 patientes ont tenté de devenir enceintes, comparativement à 25 patientes ayant reçu la goséréline (RC:1,78; IC 95 %:0,85-3,72; $p=0,12$). Les femmes qui ont été enceintes étaient plus jeunes que celles qui ne l'ont pas été (médiane: 32,9 ans comparativement à 39,6 ans; $p<0,001$).

Survie sans maladie et survie globale

Parmi les 218 patientes pouvant être évaluées, 24 patientes (11 %) du groupe ne recevant que la chimiothérapie ont eu une récurrence de leur maladie ou sont décédées, comparativement à 12 patientes (6 %) du groupe goséréline. Les résultats ont mis en évidence des taux de survie sans maladie plus élevés dans le groupe goséréline que dans le groupe chimiothérapie seule (risque relatif [RR]:0,64; IC 95 %:0,35-1,17; $p=0,15$), mais cette tendance n'était pas statistiquement significative. Les taux de survie globale étaient également plus élevés dans le groupe goséréline, et cette tendance était statistiquement significative (RR:0,45; IC 95 %:0,21-0,97; $p=0,04$).

Effets toxiques

Au total, l'évaluation des effets toxiques du traitement s'est faite sur 214 patientes (111 patientes du groupe ayant reçu la chimiothérapie seule et 103 du groupe ayant reçu la chimiothérapie associée à la goséréline). Une proportion statistiquement significative de patientes du groupe goséréline a subi des effets indésirables graves de grade supérieur ou égal à deux, comparativement aux patientes recevant la chimiothérapie seule ($p<0,001$). Comme les auteurs le prédisent, les effets secondaires plus fréquemment rapportés dans le groupe goséréline étaient des bouffées de chaleur (32 % pour le groupe goséréline comparativement à 15 % pour le groupe chimiothérapie seule), des céphalées (12 % pour le groupe goséréline comparativement à 2 % pour le groupe chimiothérapie seule), une sudation (10 % pour le groupe goséréline comparativement à 6 % pour le groupe chimiothérapie seule), et une sécheresse vaginale (12 % pour le groupe goséréline comparativement à 8 % pour le groupe chimiothérapie seule). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne les effets indésirables de grade supérieur ou égal à trois ($p=0,89$); seulement une patiente du groupe goséréline a subi un effet indésirable de grade quatre (thromboembolie).

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? Oui. Les patientes ont été réparties de façon aléatoire dans chacun des groupes de traitement, mais certains détails méthodologiques concernant ce processus de répartition sont absents.

Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Non. Si 257 patientes ont bien été réparties aléatoirement, seules 218 patientes ont pu être évaluées. D'autre part, les données n'étaient complètes pour l'objectif primaire que pour 135 des 218 patientes.

Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? Oui. La durée médiane de suivi des patientes toujours vivantes au moment de l'analyse était de 4,1 ans. Par contre, les données pour l'objectif primaire manquaient pour une proportion considérable de patientes. En effet, 44 des 113 patientes du groupe ayant reçu la chimiothérapie seule et 39 des 105 patientes du groupe ayant reçu la chimiothérapie plus goséréline ont été exclues des analyses de l'objectif primaire en raison de l'absence de suivi.

Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? Non. Cependant, l'analyse *per protocole* est appropriée dans ce contexte, étant donné que l'objectif de l'étude était de connaître l'ampleur de l'effet de la goséréline en matière de protection ovarienne. Ainsi, seules les patientes ayant réellement reçu le traitement ont été incluses dans les analyses.

Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? Non. L'étude a été réalisée de façon ouverte et les traitements n'étaient pas administrés à l'insu.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? Oui. Selon les auteurs, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les caractéristiques de base des deux groupes de traitement.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? Oui et non. Globalement, les groupes semblent avoir été traités de façon comparable. Cependant, peu d'information est fournie sur le traitement à l'extérieur du cadre de recherche. De plus, plusieurs points ont été laissés à la discrétion du chercheur : le choix du traitement à base de cyclophosphamide, les ajustements de doses de chimiothérapie et les délais entre les cycles.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? L'ajout de la goséréline à la chimiothérapie conventionnelle entraîne une réduction de 70 à 75 % du taux d'insuffisance ovarienne pour les patientes recevant ce traitement. De plus, les résultats montrent que le nombre nécessaire à traiter est de sept, ce qui démontre un certain avantage clinique de la goséréline utilisée dans un tel contexte et ce qui fait de cette thérapie une option intéressante pour la protection ovarienne. Il est à noter que la différence en ce qui concerne le taux de dysfonctionnement ovarien à un an n'était pas statistiquement significative, alors qu'elle l'était à deux ans, ce qui peut laisser penser que l'effet de la goséréline ne serait peut-être pas immédiat. En ce qui concerne l'innocuité du traitement, les patientes recevant la goséréline ont subi davantage d'effets toxiques de grade deux que les patientes recevant la chimiothérapie seule.
Quelle est la précision de l'effet évalué? Des intervalles de confiance de 95 % ont été utilisés pour évaluer la précision des résultats. De façon générale, les intervalles calculés ne sont pas précis; par exemple, en ce qui concerne l'objectif primaire, l'intervalle varie de 0,09 à 0,97.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? Oui. Le protocole de l'étude comprend des critères d'inclusion suffisamment étendus pour permettre une application des résultats au contexte clinique. De plus, les patientes incluses dans l'étude représentent tout de même une population internationale et diversifiée, et une partie du recrutement a été fait en Amérique du Nord, ce qui permet la généralisation des résultats aux patientes canadiennes. La seule caractéristique limitante dans ce contexte est que les participantes à l'étude devaient être atteintes d'un cancer de type ER- et PR-; les résultats ne peuvent donc pas s'appliquer aux patientes atteintes d'un cancer positif pour ces récepteurs.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés? Oui. L'étude a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'ajout de la goséréline au traitement standard de chimiothérapie. L'objectif primaire, à savoir le taux d'insuffisance ovarienne à deux ans, a été mesuré de façon objective (taux de FSH) et subjective (aménorrhée au cours des six derniers mois).
Est-ce que les bienfaits obtenus sont cliniquement significatifs? Oui. La goséréline pourrait être envisagée comme ajout au schéma de chimiothérapie pour les patientes atteintes d'un cancer du sein ER- et PR- afin de réduire les risques de ménopause précoce et de tenter de préserver la fertilité des patientes pour lesquelles les méthodes reconnues de préservation de la fertilité ne sont pas envisageables. Effectivement, l'analogue de la LH-RH semble être associé à une réduction du taux d'insuffisance ovarienne, tout en ayant un profil d'effets secondaires généralement favorable. Il est cependant important de noter que l'interprétation des résultats de cette étude est limitée par les données manquantes et l'arrêt prématuré du recrutement.

Discussion

Les résultats de cette étude confirment et mettent l'accent sur les avantages cliniques de l'ajout d'un analogue de la LH-RH aux schémas de chimiothérapie du cancer du sein, à savoir la réduction des risques de ménopause précoce et l'amélioration des chances de préservation de la fertilité¹¹⁻¹⁴.

La précision des résultats obtenus peut être remise en question en raison du calcul de la taille de l'échantillon et de la puissance statistique. Une analyse post-hoc a été réalisée pour confirmer la puissance statistique à détecter une différence significative en ce qui concerne l'objectif primaire, dont l'insuffisance ovarienne. En effet, une puissance de 80 % a été calculée initialement pour une population de 416 participantes, mais cette étude n'a inclus que 218 patientes, dont seulement 135 ont pu être analysées par rapport à l'objectif primaire. Bien que les auteurs aient recalculé la puissance statistique de l'étude en fonction du nombre réel de participantes à l'étude et qu'ils aient confirmé que cette puissance restait au moins égale à 80 %, l'étude ne précise pas clairement si ce calcul a été effectué avec les 218 patientes ou les 135 patientes. Ceci peut avoir une répercussion sur les résultats. En effet, si la puissance recalculée reposait sur les 218 patientes alors que l'objectif primaire n'a été étudié que pour seulement 135 d'entre elles, les résultats ne sont pas valides. Il s'agit d'une limite possible de l'étude.

De plus, tel que mentionné, le nombre de données manquantes était considérable dans cette étude. Cependant, selon les auteurs, cette faiblesse n'a pas influencé la comparaison

entre les deux groupes en ce qui concerne l'objectif primaire, puisque le nombre de données évaluables dans les deux groupes était similaire. Pourtant, les données manquantes auraient pu avoir une répercussion sur la précision des résultats obtenus, notamment sur le taux réel d'insuffisance ovarienne observé.

Malgré le protocole ouvert de l'étude, le choix des objectifs non subjectifs tels que les taux de FSH et le taux de grossesse a tout de même permis de réduire au minimum les biais. L'analyse *per protocole* est également appropriée dans ce contexte. Une analyse en intention de traiter est généralement préférable, puisque celle-ci nous permet d'avoir une idée de ce qui pourrait se produire en réalité (perte aux suivis, doses manquées, non-respect du traitement, etc.), mais pour cette étude, une telle méthode aurait dilué les résultats quant à l'efficacité de la goséréline étant donné le nombre important de données manquantes.

Les analyses de régression logistique stratifiée et de régression logistique univariée ont permis de conclure sur un avantage statistiquement significatif de la chimiothérapie avec la goséréline comparativement à la chimiothérapie seule, alors que l'analyse de régression logistique multivariée n'est pas statistiquement significative. L'étude ne mentionne pas les données qui ont été incluses dans chacune de ces analyses pour arriver à ces conclusions. Par exemple, quel facteur a-t-il fait en sorte que les résultats n'étaient plus significatifs avec la régression logistique multivariée? Le manque de transparence sur ce plan rend difficile l'interprétation non biaisée des résultats.

Une autre limite de l'étude concerne la validité externe. L'étude n'a porté que sur des femmes atteintes d'un cancer du sein de type ER- et PR-, ce qui limite la possibilité de généraliser les résultats aux patientes ayant un cancer positif pour ces récepteurs hormonaux. Il faudrait aussi mentionner que l'étude n'a pas exclu les patientes atteintes d'un cancer avec statut HER2 positif, mais la majorité des participantes (85 %) avaient un cancer avec statut HER2 négatif. Aucune analyse comparative n'existe pour démontrer l'effet de la goséréline pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avec statut HER2 positif comparativement à celles avec un cancer du sein avec statut HER2 négatif. Ainsi, il n'est pas possible de déterminer avec certitude si les résultats sont généralisables aux patientes atteintes d'un cancer du sein avec un statut HER2 positif. De plus, il n'y avait aucune stratification par rapport aux facteurs de risque liés à la maladie, ce qui limite encore la possibilité de généraliser les résultats obtenus. Finalement, malgré la tendance à vouloir extrapoler les avantages observés en matière de fertilité à d'autres types de cancers et à d'autres régimes de chimiothérapie, les résultats de cette étude ne peuvent pas s'appliquer à d'autres situations tant que d'autres études ne démontreront pas ces mêmes résultats.

Pour résumer, malgré plusieurs limites de l'étude, les résultats de cette étude montrent que l'ajout de la goséréline comme agent de protection ovarienne lors d'une chimiothérapie pourrait être une option intéressante. En effet, la goséréline ajoutée à la chimiothérapie entraîne une différence statistiquement significative pour la majorité des analyses sur l'insuffisance ovarienne. Cette différence se traduit par une réduction de 70 à 75 % des taux d'insuffisance ovarienne pour les patientes recevant cette thérapie. De plus, avec un nombre nécessaire à traiter calculé de sept pour éviter une insuffisance ovarienne, l'ajout de la goséréline à la chimiothérapie confère également un certain avantage clinique.

En ce qui concerne les objectifs secondaires, la répercussion clinique de ce traitement est également intéressante. Les résultats concernant le dysfonctionnement ovarien à un an n'étaient pas statistiquement significatifs, tandis qu'à deux ans la goséréline entraîne un avantage par rapport à la chimiothérapie seule. Ceci laisse penser que l'avantage apporté par la goséréline n'est peut-être pas immédiat. Les taux de grossesse étaient statistiquement plus élevés dans le groupe recevant la chimiothérapie plus goséréline que dans le groupe recevant la chimiothérapie seule et variaient également en fonction de l'âge. Cependant, cette différence n'aurait peut-être pas été significative si les auteurs avaient rapporté les taux de grossesse selon le nombre de grossesses par rapport au nombre de grossesses tentées (12/18 dans le groupe chimiothérapie seule comparativement à 22/25 dans le groupe goséréline). Il aurait également été

intéressant que les auteurs présentent leurs résultats selon la stratification faite pour l'âge initialement (moins de 40 ans comparativement à 40-49 ans). Enfin, les auteurs ne s'attendaient pas à ce que la goséréline ait un effet sur la survie globale et la survie sans maladie. Les résultats de l'étude montrent une augmentation significative de la survie globale dans le groupe goséréline et une tendance de la goséréline à augmenter la survie sans maladie, bien que ce résultat reste difficile à expliquer dans ce contexte. D'autres études seront nécessaires pour confirmer ou infirmer de tels résultats.

En ce qui concerne l'innocuité du traitement, les patientes recevant la chimiothérapie associée à la goséréline ont subi davantage d'effets toxiques de grade deux que les patientes recevant la chimiothérapie seule. Cependant, bien que cette différence soit statistiquement significative, les risques associés à l'ajout de la goséréline semblent tout de même minimes comparativement aux avantages potentiels pour les patientes qui désirent éviter une ménopause précoce et préserver leur fertilité, lorsque les moyens actuels de préservation de la fertilité ne peuvent pas être utilisés.

Conclusion

L'ajout de la goséréline au régime de chimiothérapie pourrait être envisagé comme un moyen d'éviter une ménopause précoce et de préserver la fertilité lorsque les autres méthodes reconnues à cet effet ne sont pas envisageables pour des patientes âgées de moins de 50 ans. Le rapport risques-avantages d'un tel traitement doit être évalué pour chaque patiente intéressée.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours *Communication scientifique* de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Hitre E, Porter D, Francis PA et coll. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372:923-32.
2. Canadian Cancer Society. Canadian cancer statistics 2014. [en ligne] <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2014-EN.pdf> (site visité le 10 mai 2015).
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology: breast cancer version 1.2015. [en ligne] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (site visité le 10 mai 2015).
4. Baxter Corporation. Monographie du produit : Procytox. [en ligne] http://www.baxter.ca/en/downloads/product_information/PROCYTOX_PM_SEP072012_EN.pdf (site visité le 15 mai 2015).
5. BC Cancer Agency. Cancer Drug Manual, Drug Index (Professional): Cyclophosphamide. [en ligne] http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Cyclophosphamide_monograph_1June2013_formatted.pdf (site visité le 10 mai 2015).
6. Astra Zeneca US Inc. Monographie du produit : Zoladex 3.6 mg. [en ligne] http://www1.astrazeneca-us.com/pi/zoladex3_6.pdf (site visité le 9 mai 2015).
7. BC Cancer Agency. Cancer Drug Manual, Drug Index (Professional): Goserelin. [en ligne] http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Goserelin_monograph_1Aug2012_formatted.pdf (site visité le 10 mai 2015).
8. Turner NH, Partridge A, Sanna G, Di Leo A, Biganzoli L. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in young breast cancer patients: the benefit remains uncertain. *Ann Oncol* 2013;24:2224-35.
9. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S et coll. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 2011;306:269-76.
10. Oktay K, Sönmezer M, Oktem O, Fox K, Emson G, Bang H. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *Oncologist* 2007;12:1055-66.
11. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S et coll. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 2011;306:269-76.
12. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009;91:694-97.
13. Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy-treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:561-67.
14. Kim SS, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Ting A et coll. Use of hormonal protection for chemotherapy-induced gonadotoxicity. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:740-52.