

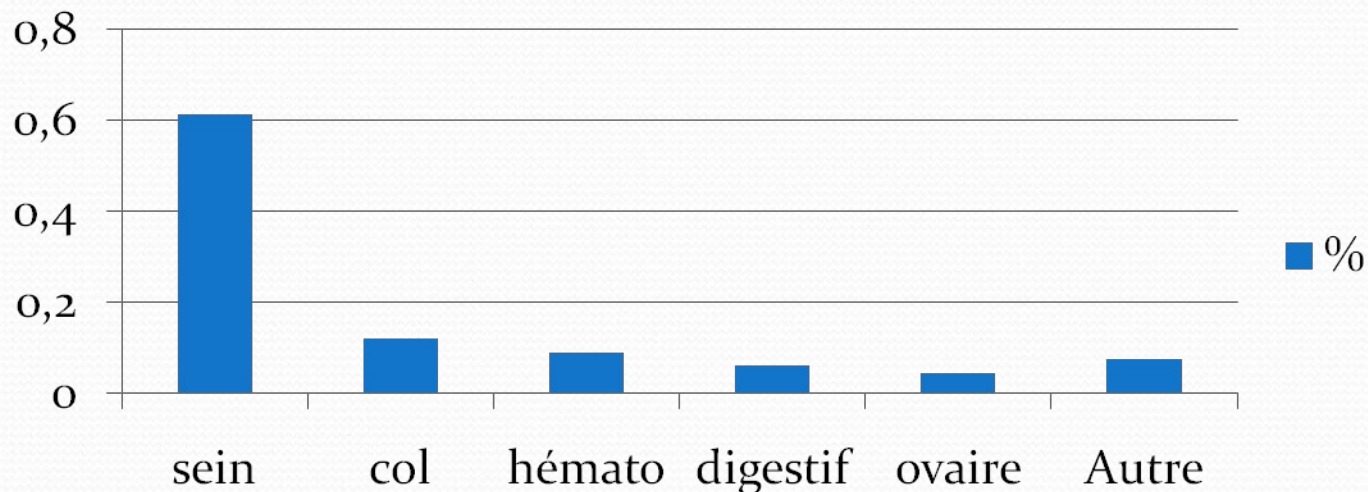
Cancer du sein en cours de grossesse.

R. Rouzier^{1,2,3}, A. Bourdet-Tréfoux¹, A.S. Genin¹,
O. Mir^{2,5}, S. Uzan^{1,2,3}, L. Salleret^{3,4}

1. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, INSERM-UMR_S 938 : Rôle du système immunitaire dans les maladies conformationnelles, et des cellules souches fœtales dans la réparation des tissus et le développement des tumeurs. Site Saint-Antoine, 27 rue de Chaligny, 75012 Paris – Université Pierre et Marie Curie (Paris-6)
2. Réseau Cancers Associés à la Grossesse, Hôpital Tenon, APHP, Paris, France
3. Tel:0156016019/Fax:0156016062, cancer_grossesse@tnn.aphp.fr, www.cancer-et-grossesse.fr
4. Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction, Hôpital Tenon, APHP, Paris, France
5. Pharmacologie Clinique, Unité de Recherche Clinique, Hôpital Cochin, APHP, Paris, France

Incidence des cancers au cours de la grossesse

- Entre de 0,07% et 0,1% des femmes enceintes
- En augmentation
- Nombreuses inconnues: modification du schéma ou de la stratégie thérapeutique, traitements autorisés,...
- Réseau C A L G (Cancers Associés à La Grossesse) – chiffres 2009:



CALG : CANCERS ASSOCIES A LA GROSSESSE

- **Coordination d'un réseau national dans le cadre de l'appel d'offre INCA : Structuration nationale pour la prise en charge des cancers rares de l'adulte**
- **Réseau national en structuration : INCA/CNGOF bientôt SPV ? SFSPM ?**
- **But :**
 - aider à une prise en charge homogène et optimale des patientes sur le territoire national
 - soutenir les travaux cognitifs de recherche biologique autour de la thématique des cancers associés à la grossesse (pharmacocinétique, oncogénèse, registres)

Les missions du centre et du réseau sont :

- D'aider à la prise en charge des patientes

- 1) Directement par le réseau des services de gynécologie et obstétrique.

- 2) Par la consultation de recours ou de 2^{ème} ligne.

- 3) En agissant comme un centre de référence et collecteur de données.

- De soutenir les projets collaboratifs de recherche

Médecin / Service demandeur



Standard – secrétariat
01 56 01 60 19- cancer.grossesse@tnn.aphp.fr
Site Web www.cancer-et-grossesse.fr



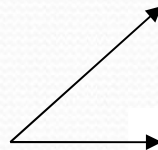
Centre de coordination de la
prise en charge des cancers
chez les femmes enceintes



Comité expert / organes



Protocoles de soins
– recommandation
de prise en charge



Centre satellite



**Médecin / Service
demandeur**



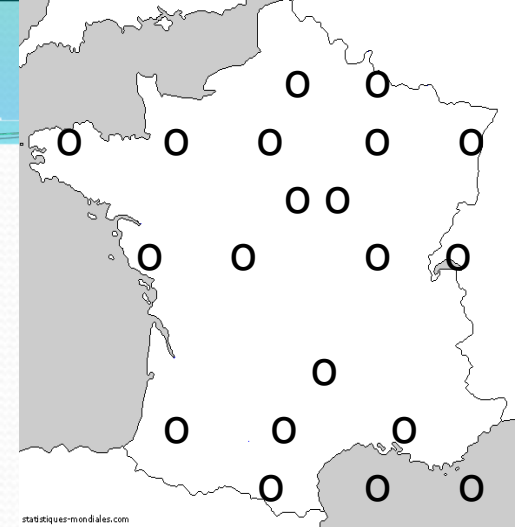
Enregistrement
Soutien aux
programmes de
recherche



Prise en charge
selon référentiel



Collecte et envoi
serum, placenta,
tumeur après
accord patiente



Cancer et Grossesse

- ✿ Accueil
- ✿ Centre Cancer et Grossesse
 - ✿ Pourquoi un centre ?
 - ✿ Comment fonctionne le centre de référence
- ✿ Espace Médecins
 - ✿ Chimiothérapie pendant la grossesse
 - ✿ Chirurgie et radiothérapie pendant la grossesse
- ✿ Espace Patientes
 - ✿ Chimiothérapie pendant la grossesse
 - ✿ Chirurgie et radiothérapie pendant la grossesse
- ✿ Déclaration de cas
- ✿ Contact

✿ Accueil

Le Centre de Référence **Cancer et Grossesse** a été créé en France en 2008 avec l'objectif premier d'optimiser la prise en charge des patientes chez qui un cancer est découvert lors de leur grossesse.

Le public y trouvera un libre accès aussi bien à l'espace médecin qu'à l'espace patiente. L'information brute retrouvée ici ne saurait dispenser les patientes d'une information adaptée à leur propre cas par leur médecin.

Les praticiens trouveront des informations sur la prise en charge pratique de cette situation, sur le fonctionnement du Centre et sur les modalités de déclaration des cas au Centre, ainsi que sur la demande d'avis. Ce site participe au souci permanent du Centre de faciliter la prise en charge des patientes par leur propre médecin.



Réseau : "Cancer Associé à La Grossesse"

Tel : 01 56 01 60 19

Fax : 01 56 01 60 62

Secrétariat

cancer.grossesse@tnn.aphp.fr

Recommandations ?

- Etablies pour le sein, le col et l'ovaire
 - Prise en charge des cancers du seins associé à la grossesse, Rouzier R. et al. C N G O F 2008 et 2009
 - Prise en charge des cancers invasifs du col utérin pendant la grossesse, M orice et al. G O F 2009
 - Recommandations pour la prise en charge du cancer de l'ovaire pendant la grossesse, M arret et al. G O F 2009
 - CONFERENCE DE CONSENSUS EUROPEENNE (A m ant et al., EJC sept 2010)
- En attente: hémato, dermato, pharmacologie
- www.cancer-et-grossesse.fr
- http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/090521_cancer_sein_e

L'interruption de grossesse

Référence	Période de l'étude	CSA G	Poursuite de la grossesse	Interruption	Issue
Deemarsky 1981	1926-72	22	8	14	Survie inférieure en cas d'interruption
King 1985	1950-80	60	—	27	Pas de différence de survie à 5 ans
Nugent 1985	1970-80	19	Non spécifié	Non spécifié	Pas de différence de survie
Clark 1989	1931-85		116	21	Survie inférieure en cas d'interruption
Zemlickis 1992	1958-87	154	32	9	Pas de différence de survie

Questions en suspens

- Quel bilan ?
- Quelle chirurgie ? Quelle radiothérapie ?
- Quelle chimiothérapie:
 - Le volume de distribution étant plus important chez les femmes enceintes ne les sous-traitons nous pas ?
 - Faut il augmenter les doses ?
- Effet à long terme
 - Cancer
 - Effets secondaires de la chimiothérapie
- Registre / Réseau

Bilan d'un Cancer du Sein au Cours de la Grossesse (CSAG)

- Echographie et biopsies,
- Mammographie
 - Unilatérale
 - Bilatérale (1 cliché oblique?)
- Radiographie pulmonaire,
- Echographie abdomino-pelvienne
- CA 15.3 : normal pendant la grossesse
- Enquête oncogénétique

CSAG – enquête oncogénétique ?

- Mutation délétère de BRCA 1 ou de BRCA 2 => cancers à un âge plus précoce que les cancers sporadiques.
- Ainsi, CSAG peuvent logiquement être en rapport avec une telle mutation.
- BRCA et CSAG : les femmes porteuses d'une mutation BRCA 1 ont un risque significativement plus grand de CSAG : odds ratio [OR] 3,9; IC 95% : 1,4 – 10,8) que les patientes porteuses d'une mutation BRCA 2 (OR 1,9; IC 95% : 0,5 – 7,0).
- Histoire familiale et CSAG : une histoire familiale de cancer du sein est retrouvée 3 fois plus souvent chez les femmes avec un CSAG par rapport à des patientes ayant un cancer du sein non associé à une grossesse.
- Ces données incitent à recommander un conseil génétique aux patientes ayant un CSAG .

Bilan

- IRM

- Si nécessité, une injection de Gadolinium est envisageable selon les recommandations de la société de radiologie urogénitale.

- + /- Scintigraphie osseuse

- indication pesée en fonction des bénéfices et des risques (European Association of Nuclear Medicine)
- doses reçues par le fœtus très faibles (0,0046 mGy pour un fœtus de 8SA , 0,0026 pour un fœtus de 18SA)

Questions – Chirurgie

- Les questions spécifiques posées au chirurgien:
 - Possibilité de la réalisation d'une procédure du ganglion sentinelle.
 - Possibilité de réalisation d'un traitement conservateur
 - Quid de l'irradiation en cours de grossesse

Sentinelle

- Faisabilité et risque modélisé
 - Capteur sur la vessie et épigastre
- Plusieurs séries dans la littérature
 - Pas de problème au moins à la naissance
- Envahissement ganglionnaire est fréquent
- Bleu
 - Pas d'A M M
- Déconseillé par l' A S C O
- Accepté par le consensus européen:
 - Isotope seul
 - Injection et intervention le même jour

Traitement conservateur

- Le vieux dogme: la grossesse = contre-indication absolue à la conservation mammaire.
 - Retard diagnostic
 - cancer du sein plus avancé que les patientes non enceintes
 - ➔ candidates à la mastectomie.
 - Chirurgie plus complexe
- Quid de l'irradiation mammaire durant la grossesse ?
- **Le traitement conservateur est théoriquement possible au cours de la grossesse avec une irradiation mammaire différée après l'accouchement ou en cours de grossesse au cas par cas (1^{er} ou 2^{ème} trimestre).**
 - Qq case reports pdt la grossesse : 0.28 Gy

Questions aux oncologues ?

- Données anciennes rassurantes (A C ou F A C 50)
- FEC 100 ?
- Taxanes : oui/non, lequel ?

Epirubicin

Mir et al.
Ann Oncol. 2008 Oct.

Initiation of epirubicin	First trimester	Second and third trimesters
No. of patients	3	47
Chemotherapy regimen (n)	FEC (2) EC (1)	FEC (9) EC (9) PEV (2) EP (1) VEM (1) Not precised (23)
Median cumulative dose of epirubicin, mg/m ² (range)	100 (100–270)	150 (75–480)
Pregnancy outcomes		
Spontaneous abortion	2	0
Stillbirth	0	1
Neonatal death, unknown cause	0	1
Malformations	0	1 ^a
Normal	1	44
Delivery:		
Vaginal	0	9
C-section	1	22
Not reported	0	16
Prematurity (birth <37 weeks)	1	12

Taxanes

Table I: Clinical experience with taxanes during pregnancy (n=40)

	Paclitaxel	Docetaxel	Paclitaxel + Docetaxel
n	21	16	3
Maternal age at initiation of taxanes, years: median (range)	36 (30-42)	34 (26-44)	NR
Gestational age at initiation of taxanes: n (T1 / T2 / T3)	0 / 17 / 4	2 / 10 / 4	0 / 3 / 0
Cumulative dose received during pregnancy, mg/m ² : median (range)	550 (300-1620)	300 (175-570)	NR
Toxicity during pregnancy (n)	Grade 1 nausea (2) Grade 2 neutropenia (1) Alopecia (2) Hyperbilirubinemia (2) IUGR (1) Pre-eclampsia (1) Anhydramnios ^a (1)	Anhydramnios (1) Hand-foot syndrome (1) Pre-eclampsia (1)	NR
Gestational age at delivery, weeks: median (range)	36 (30-38)	35 (32-40)	NR
Type of delivery: n (Vaginal / C-section / NR)	2 / 11 / 8	5 / 7 / 4	0 / 0 / 3
Neonatal gender: n (M / F / NR)	6 / 3 / 12	8 / 3 / 5	0 / 0 / 3
Neonatal birth weight, g: median (range)	2428 (1460-2800) n = 12	2245 (1490-3200) n = 9	NR
Neonatal abnormalities (n)	Anemia (1), grade NR	Ventriculomegaly ^b not related to docetaxel (2) Holoprosencephaly suspected at birth ^c (1)	Pyloric stenosis (1)
Neonatal follow-up, months: median (range)	15 (3-132)	18 (9-36)	0 (0-2)

Mir O, Rouzier R. Taxanes for breast cancer during pregnancy. Ann Oncol 2009 Nov 3.

Chimiosensibilité des CSA G

- 21 % de pCR = celle des CSnA G
- Etude sur 3 centres : IGR, Tenon, Cochin

	n	Probabilité théorique de pCR	pourcentage observé	AUC	p
Toutes patientes	48	21%	21%	0.77	0.005
anthracycline seulement	25	19%	12%	0.59	0.32
anthracyclines + taxanes	23	24%	30%	0.84	0.005

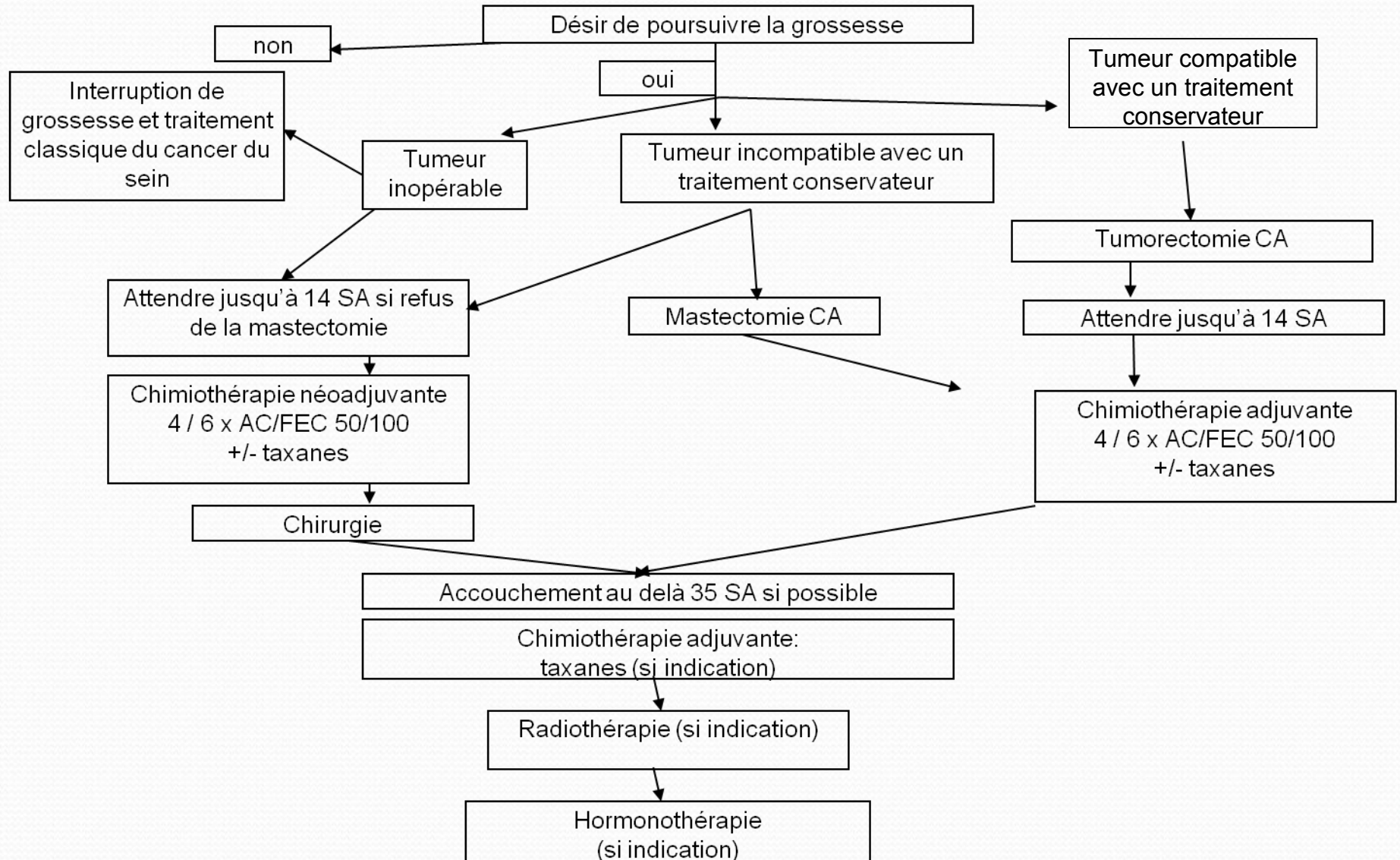
Synthèse chimiothérapie

- Les recommandations
 - **Agents cytotoxiques aux mêmes doses** que chez les femmes non enceintes.
- En France,
 - il pourrait être recommandé de favoriser l'utilisation de **l'épirubicine à la dose de 100mg/m²**
- **En cas d'échappement ou d'inefficacité des anthracyclines, l'administration de taxanes, de platines ou de navelbine en seconde intention** peut être envisagée.
- **Observatoire** pour déterminer l'innocuité de ces thérapeutiques administrés pendant la grossesse

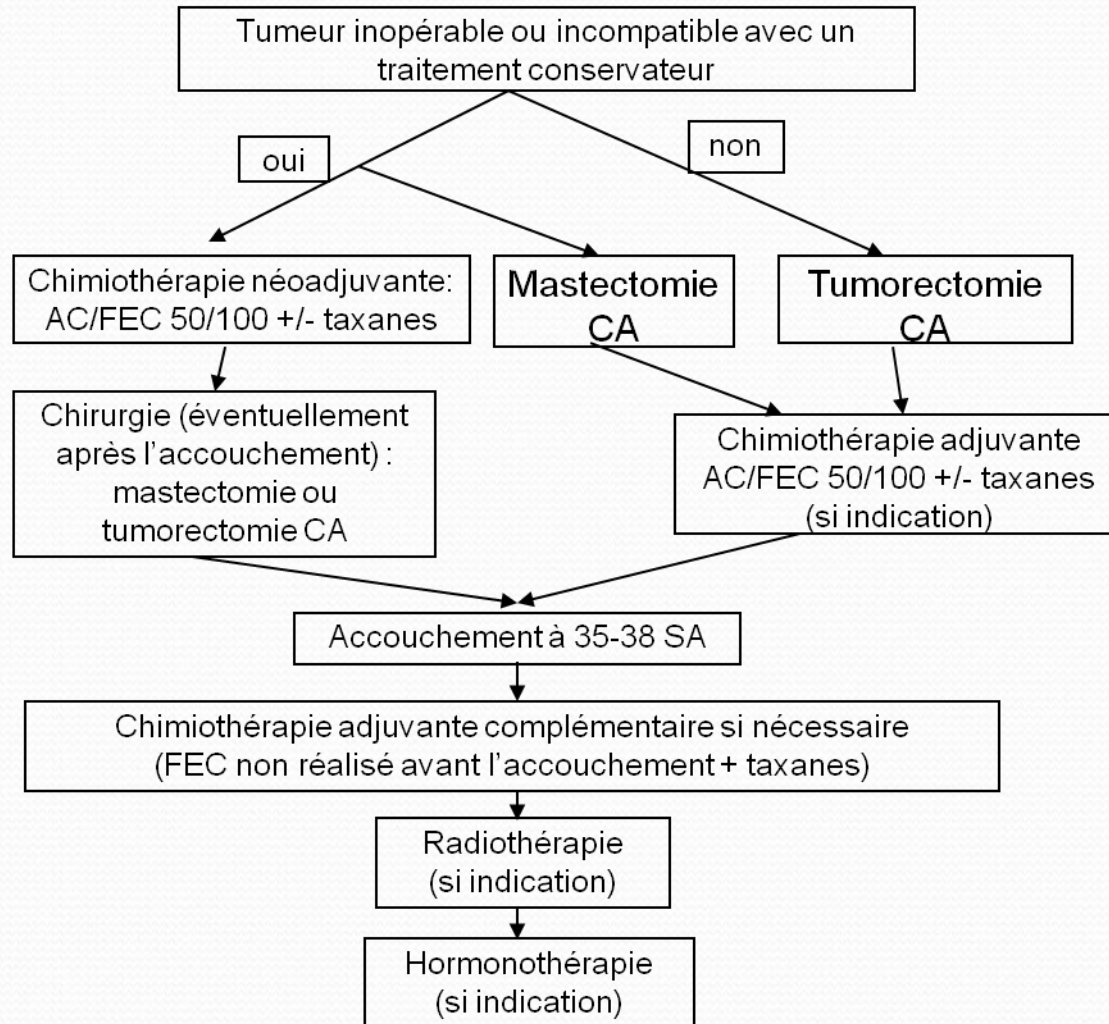
Thérapeutiques ciblées

- le trastuzumab traverse la barrière placentaire et l'expression d'HER2 est importante dans les tissus embryonnaires.
- Plusieurs publications rapportent l'apparition d'un oligo voire d'un anamnios lors de l'exposition au trastuzumab:
 - L'expression de HER2 par les cellules épithéliales du tubule rénal fœtal (et non dans le rein adulte)
 - Aucun cas de malformation fœtale n'a été rapporté
 - Enfants semblent en bonne santé avec 2 à 18 mois de recul (médiane 6 mois).
 - L'altération de la fonction rénale fœtale et l'impact à long terme encore inconnu dans suggèrent de limiter l'utilisation du trastuzumab pendant la grossesse¹⁰. Une évaluation des mécanismes d'action de HER2 dans le développement fœtal est encore nécessaire avant l'utilisation du trastuzumab pendant la grossesse.
- Discussion au cas par cas => réseau

Moins de 14 SA lors du diagnostic histologique



14-34 SA lors du diagnostic histologique



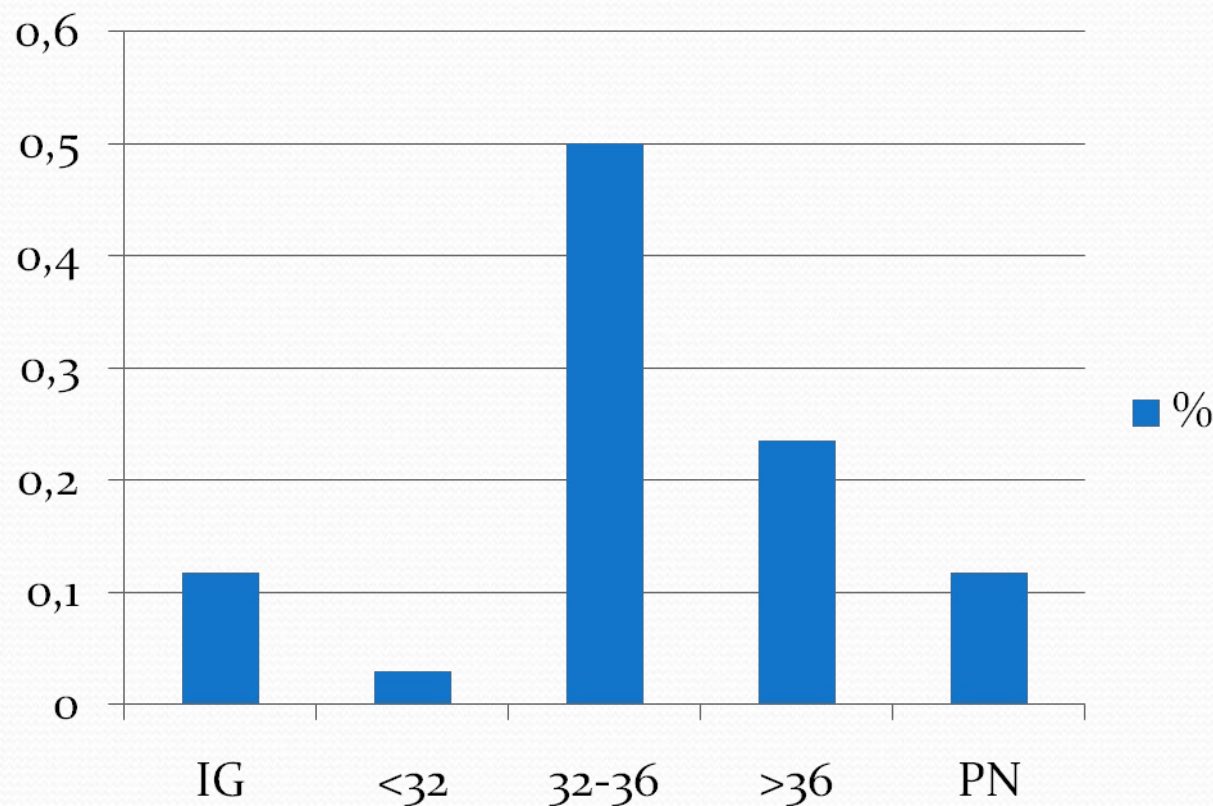
Utilisation du centre

Projet pharmacocinétique

- 60 femmes (30 femmes enceintes et 30 témoins)
- Collection de sérum pour pharmacocinétique (2^{ème} et 3^{ème} trimestre, soit 2 prélèvements lors d'une cure soit 6 pour un profil plus précis)
- Estimation de la pharmacocinétique
- Si confirmation du sous-dosage, peut-on augmenter les doses ?
 - Modèle ex-vivo (Paul Berveiller) et gros animal
- Coût : 150 000 €
- Placentathèque

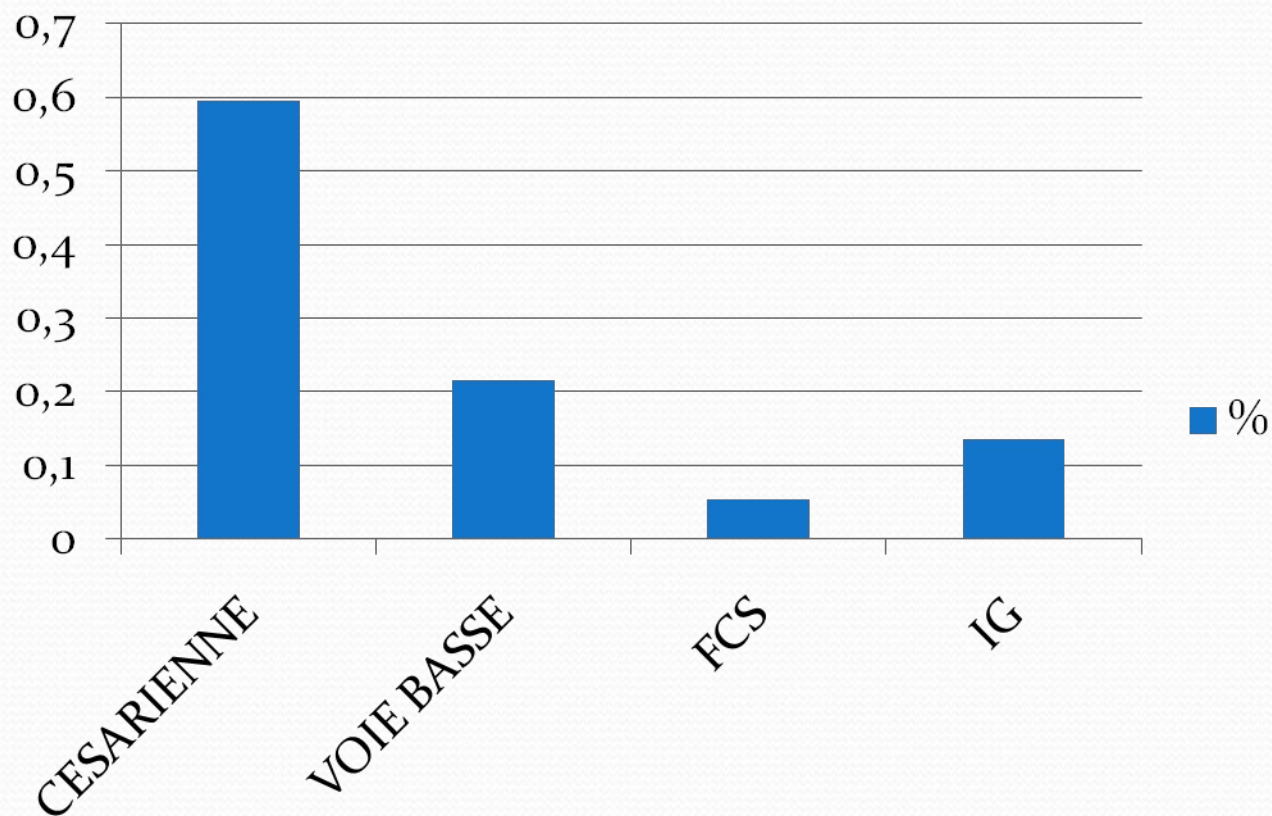
PHRC demandé (Mir et al.)

Quels termes d'accouchement ?



Réseau 2009

Quels voies d'accouchement ?



Réseau 2009

Le 7^{ème} mois : accouchement
ou chimiothérapie ?

Centres Régionaux

1/ Hôpital Tenon, Pr R. Rouzier,
Service de Gynécologie-Obstétrique
4 rue de la Chine, 75020 Paris

2/ Institut Gustave Roussy, Pr P. Morice
39, rue Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex

3/ Hôpital Bécclère, Pr R. Frydman, Service
de Gynécologie-Obstétrique, 157 rue de la
Porte de Trivaux, 92141 Clamart Cedex

4/ Hôpital Cochin, URC, Pr Treluyer, et
Unité de Cancérologie Médicale, Dr Mir,
27 rue du Fg St Antoine, 75674 Paris
Cedex 14

5/ CHU de Bordeaux, Pr JL Brun, Hôpital
Pellegrin, Place Amélie-Raba-Léon, 33076
Bordeaux

6/ CHU Anne de Bretagne, Pr J. Levêque,
16 Avenue de Bulgarie, 35203 Rennes

7/ Hospices Civils, Pr P. Mathevet,
Hôpital Edouard Herriot, CHU des
HCL, 5 place d'Arsonval, 69437 Lyon
Cedex 03

8/ CHU de Marseille, Pr G. Houvenaeghel,
Institut Paoli Calmettes, 232 Bd Ste
Marguerite, 13273 Marseille

9/ CHU Paule de Viguier, Pr D. Querleu, Institut
Claudius Régaud, 20-24 rue du Pont St Pierre,
31052 Toulouse,

10/ Centre Oscar Lambret, Dr E.
Leblanc,

3 rue Frédéric Combemale, 59020 Lille

11/ Hôpitaux Universitaires, Pr C. Mathelin,
Avenue Molière, Hôpital de Hautepierre,
67098 Strasbourg Cedex

Contact :

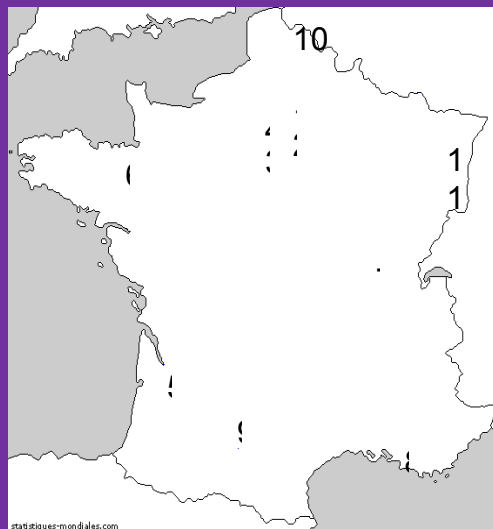
Secrétaire : Catherine Hengel
Service de Gynécologie Obstétrique
Hôpital Tenon
4 rue de la Chine
75020 Paris

Tel : 01.56.01.60.19

Fax : 01.56.01.60.62

cancer.grossesse@tnn.aphp.fr

www.cancer-et-grossesse.fr



ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

Réseau
Cancers Associés à la Grossesse

CALG

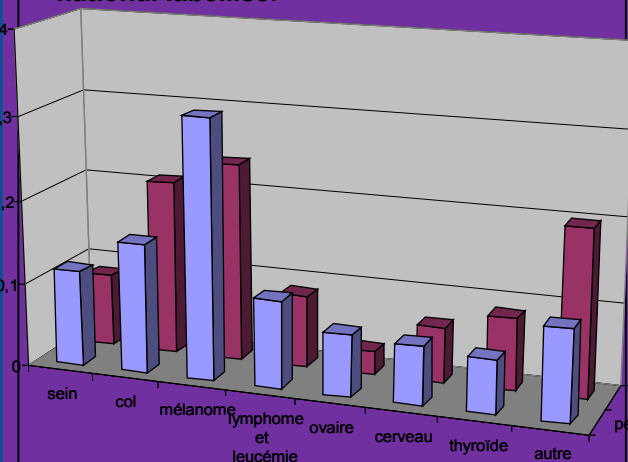
Structuration Nationale pour la prise en charge des Cancers en cours de Grossesse

Pr R. Rouzier
Pr Y. Ancel
Pr JL. Brun
Dr A. Chauveaud,
Dr O. Mir
Pr P. Morice
Pr R. Frydman
Pr JM. Treluyer
Pr S. Uzan

Sous L'Egide de l'Institut National du
Cancer et du Collège National
des Gynécologues Obstétriciens
Français



Avec une incidence entre 0,07% et 0,1%, la survenue d'une tumeur maligne au cours de la grossesse est un évènement rare. Il s'agit essentiellement de tumeurs mammaires, gynécologiques et cutanées ainsi que d'hémopathies malignes. Devant cette situation, le clinicien est soumis à de nombreuses interrogations auxquelles il est peu préparé : nécessité d'une modification du schéma thérapeutique en fonction des traitements autorisés. La complexité de ces situations cliniques et la nécessité d'obtenir des données épidémiologiques, pharmacologiques et biologiques complètes afin de mieux répondre à ces interrogations rendent indispensable la création d'un **réseau national labellisé**.



Les **missions** du centre et du réseau seront :

D'aider à la prise en charge des patientes

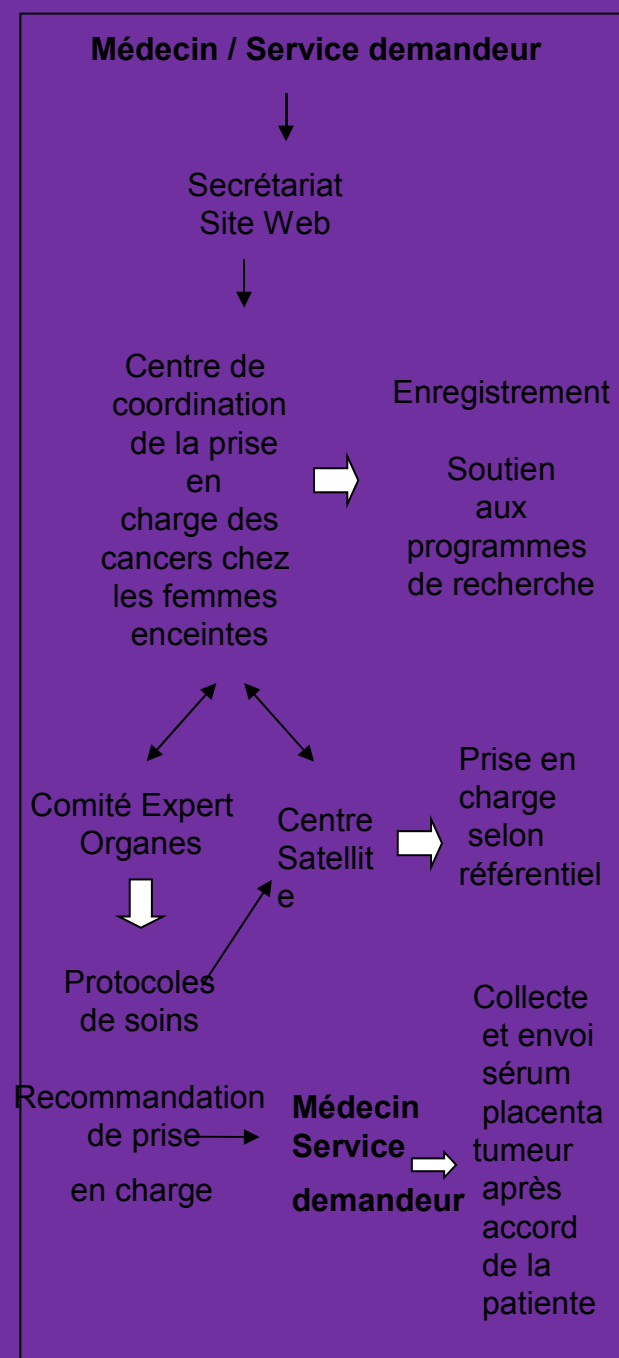
- 1) Directement par le réseau des services de gynécologie et obstétrique.
- 2) Par la consultation de recours ou de 2^{ème} ligne.
- 3) En agissant comme un centre de référence et collecteur de données.

La Recherche :

Les problèmes spécifiques posés par la situation cancer et grossesse qui font actuellement l'objet de projets de recherche sont à la fois épidémiologiques, biologiques et pharmacocinétiques. Le centre réalise ou facilite:

- Un **registre** tenu par une structure labellisée
- Des études cliniques pour déterminer la chimiosensibilité des cancers associés à la grossesse
- Une étude de **pharmacocinétique** des drogues cytotoxiques chez la femme enceinte : création d'une banque avec l'URC Mère-Enfant Cochin Necker, INSERM CIC-P 0901 et le service de pharmacologie de l'Institut Gustave Roussy.
- L'évaluation de la **pharmacodistribution** fœtale et placentaire : équipe d'Antoine Béziat et placenta-thèque pour évaluation de la toxicité placentaire .
- L'exploration de l'**oncogenèse** spécifique lors de l'association cancer et grossesse : l'UPRES EA 4053
- Le suivi à moyen et long terme des enfants exposés in utero à la chimiothérapie

dans les tumeurs qui surviennent pendant la grossesse



C O N C L U S I O N

- R e c o m m a n d a t i o n s c l a i r e s m ê m e s i é v o l u t i v e
- D é b u t d ' e x p é r i e n c e d u c e n t r e , l a b e l l i s a t i o n e s p é r é e à l a f i n d u m o i s , l e s b o n n e s v o l o n t é s s o n t l e s b i e n v e n u e s
- R e c o u r s s i m p l e e t i n d i c a t i f :

01 5 6 0 1 6 0 1 9

cancer.grossesse@ tnn.aphp.fr

- D é c l a r e r l e s c a s = a u g m e n t e r l e s c o n n a i s s a n c e s