

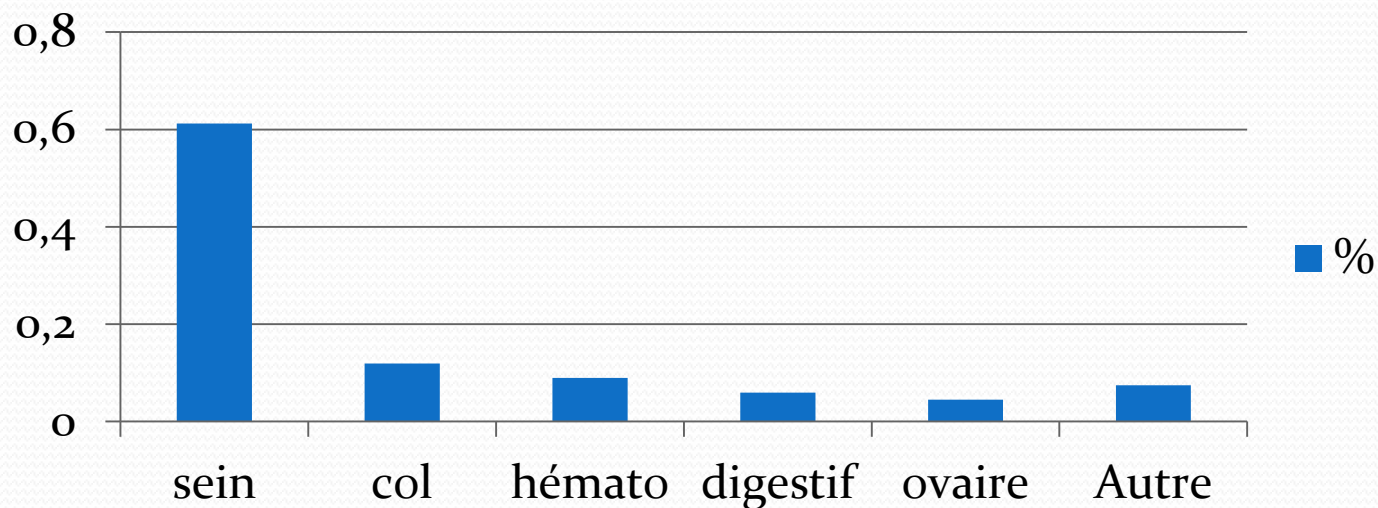
Cancer du sein en cours de grossesse.

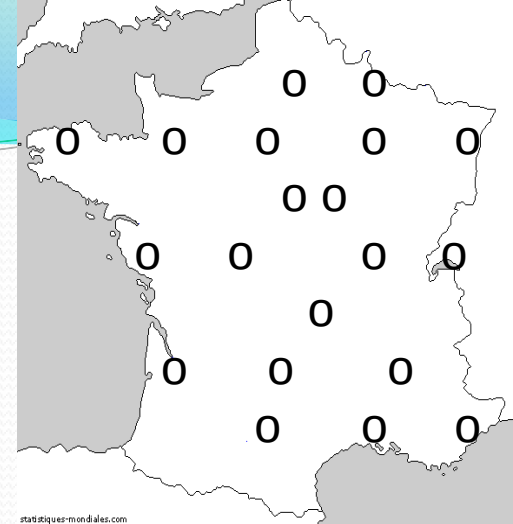
R. Rouzier^{1,2,3}, A. Bourdet-Tréfoux¹, A.S. Genin¹,
O. Mir^{2,5}, S. Uzan^{1,2,3}, L. Selleret^{3,4}

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 CALG (Cancers Associés à La Grossesse) - chiffres 2009:





Médecin / Service demandeur



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



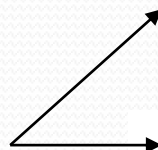
Centre de coordination de la
prise en charge des cancers
chez les femmes enceintes



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

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. CNGOF 2008 et 2009
 - Prise en charge des cancers invasifs du col utérin pendant la grossesse, Morice et al. GOF 2009
 - Recommandations pour la prise en charge du cancer de l'ovaire pendant la grossesse, Marret et al. GOF 2009
 - CONFERENCE DE CONSENSUS EUROPEENNE (Amant 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_et_grossesse_BM.pdf

L'interruption de grossesse

Référence	Période de l'étude	CSAG	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 suspend

- 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

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

Sentinelles

- 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'AMM
- Déconseillé par l' ASCO
- 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 (AC ou FAC 50)
- FEC 100 ?
- Taxanes : oui/non, lequel ?

Epirubicine

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 CSAG

- 21% de pCR = celle des CSnAG
- 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

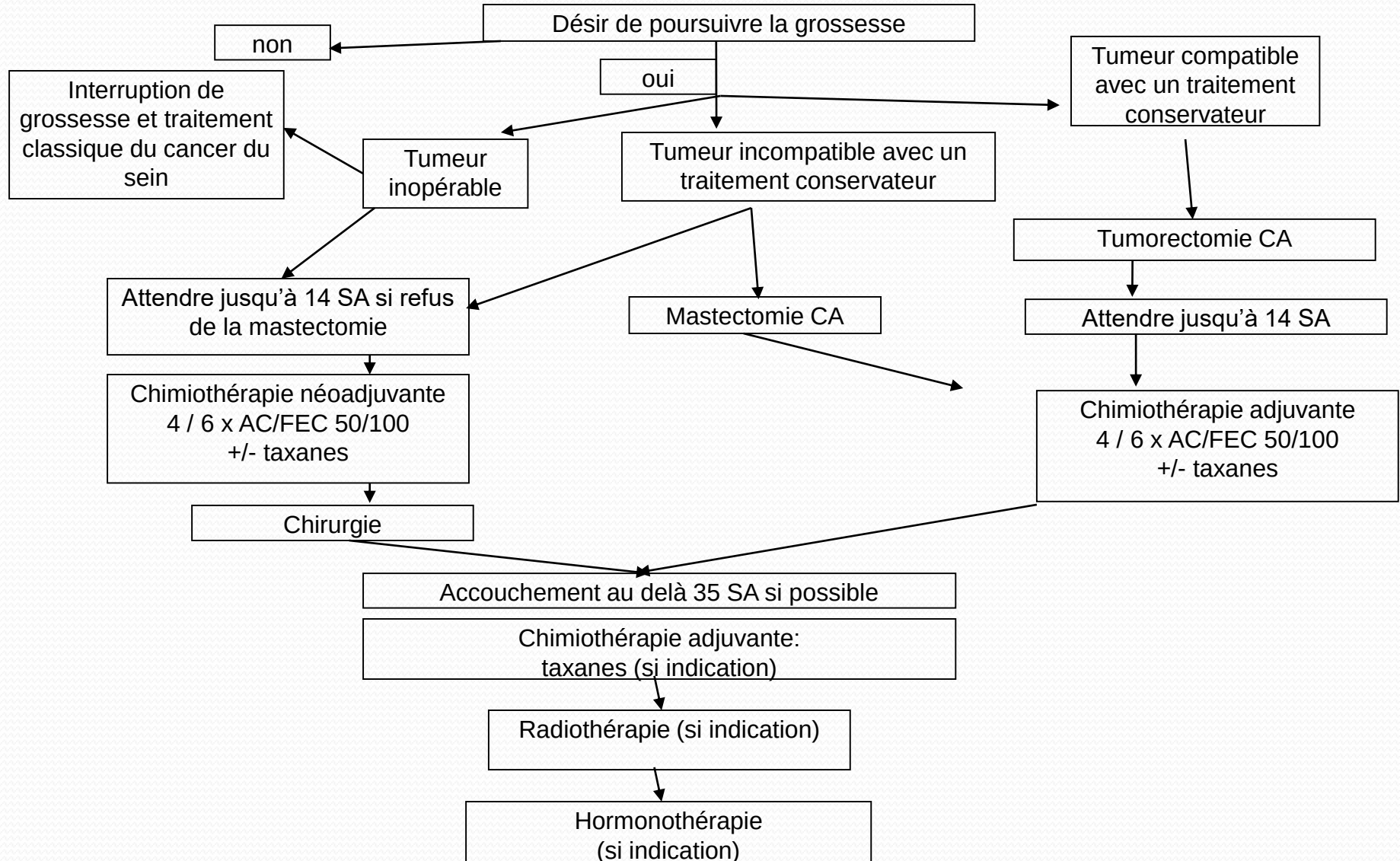
Synthèse chimiothérapie

- 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 $100\text{mg}/\text{m}^2$
- **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

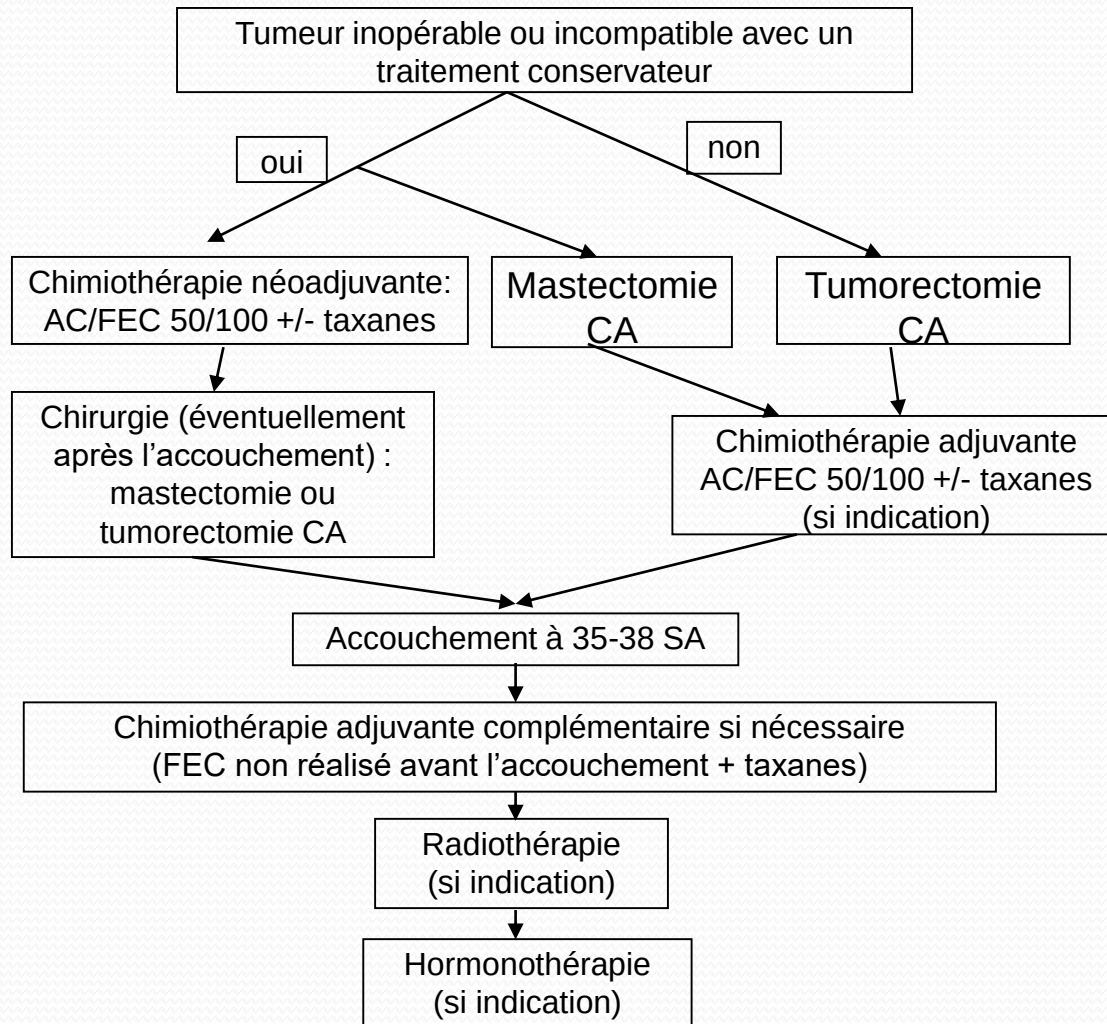
Thérapeutiques ciblées

- 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



CONCLUSION

- Recommandations claires même si évolutive
- Début d'expérience du centre, labellisation espérée à la fin du mois, les bonnes volontés sont les bienvenues
- Recours simple et indicatif:

0156016019

cancer.grossesse@tnn.aphp.fr

- Déclarer les cas = augmenter les connaissances