

Cancer et grossesse : Journées de la SFPO

Pr Roman Rouzier
Hôpital Tenon

Réseau Cancers Associées à la Grossesse

Incidence des cancers au cours de la grossesse

- Entre de 0,07% et 0,1% des femmes enceintes
- En augmentation
- Tumeurs
 - gynécologiques (mammaires 500 par an),
 - cutanées
 - hémopathies malignes
- Nombreuses inconnues:
 - ? modification du schéma ou de la stratégie thérapeutique,
 - ? traitements autorisés,...

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)

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



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**
- **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, oncogenèse, 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



Faciliter la prise en charge clinique

- Renforcer le réseau de collaboration
- Etablir des recommandations
- Homogénéiser la prise en charge des patientes
- Soutien psychologique

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 (Louvain 2010, Frédéric Amant)
- En attente: hémato, dermato, pharmacologie
- www.cancer-et-grossesse.fr
- http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/090521_cancer_sein_et_grossesse_BM.pdf



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'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.**
 - Qq case reports pdt la grossesse : 0.28 Gy

Questions aux oncologues ?

- FEC 50/100 ?
- Taxanes : oui/non, lequel ?
- Quelles données ? qq séries (< 100 patientes)
 - Pas de toxicité avec FAC 50, l'épirubicine est possible
 - Taxanes : une vingtaine de cas: RAS (suivi ?)
 - Navelbine : 6 cas

Epirubicin

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

Mir et al.
Ann Oncol. 2008 Oct.

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.

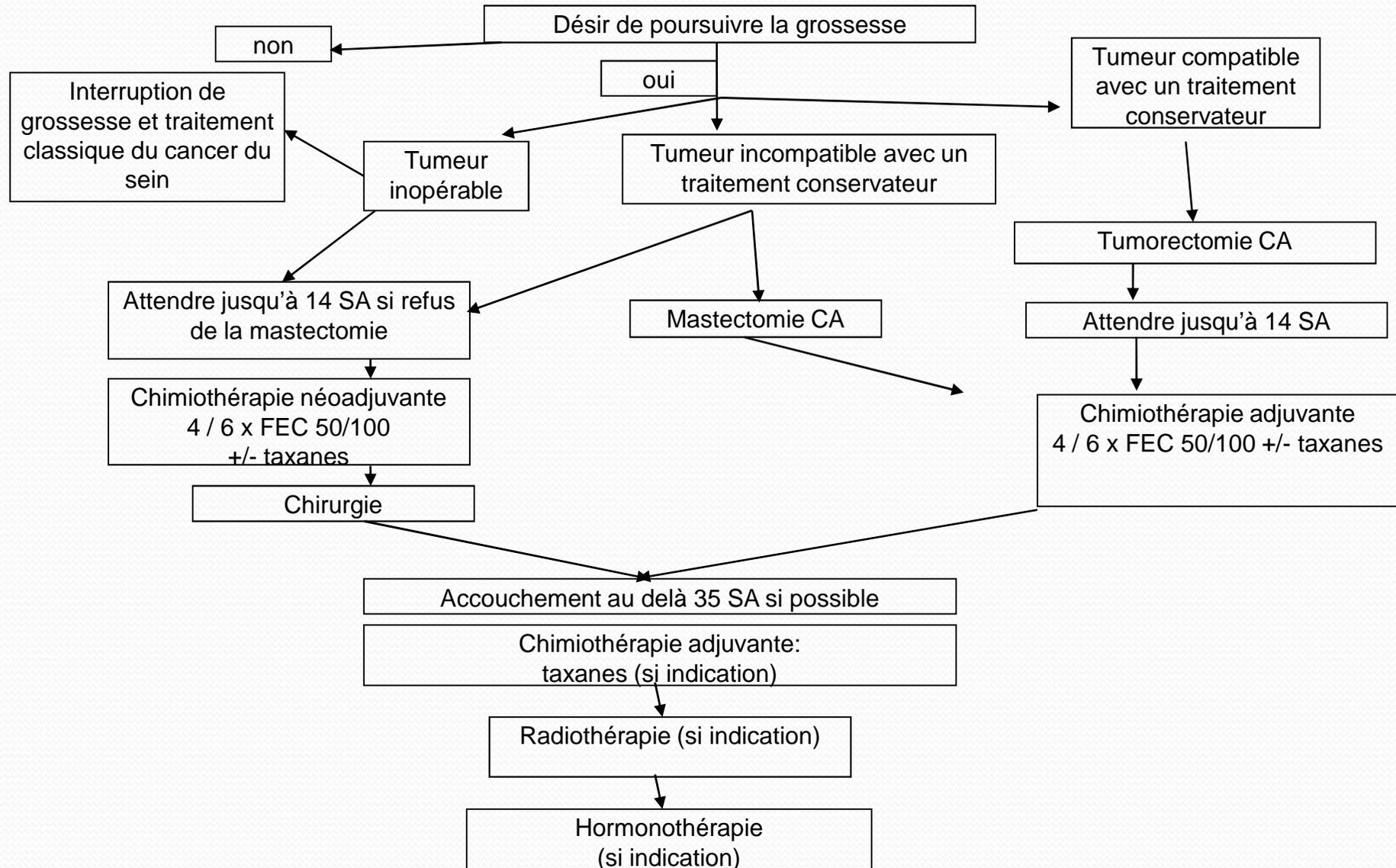
Synthèse chimiothérapie

- 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: U149

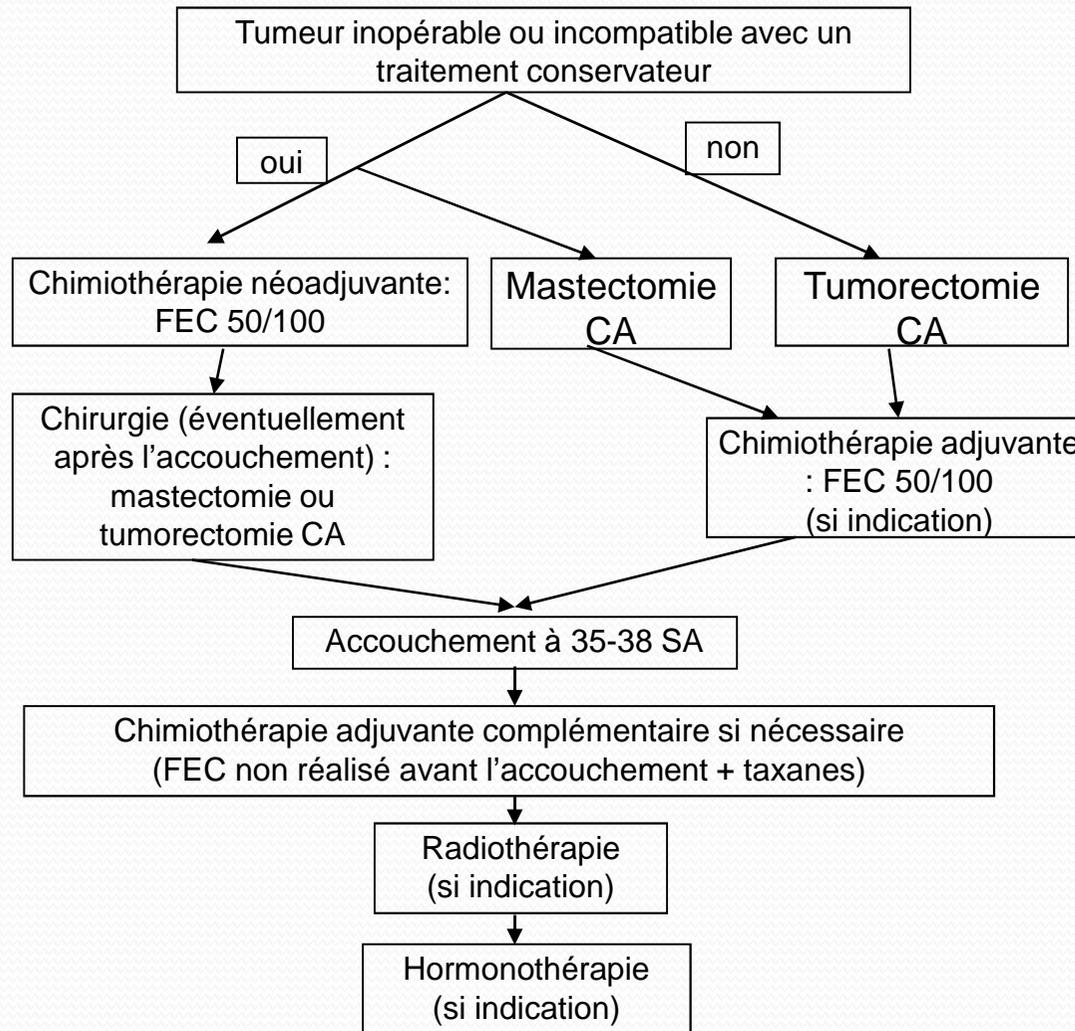
Thérapeutiques ciblées

- 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) pourrait expliquer ce phénomène. Aucun cas de malformation fœtale n'a été rapporté et les 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

Moins de 14 SA lors du diagnostic histologique



14-34 SA lors du diagnostic histologique



Utilisation du centre

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



Enregistrement
Soutien aux
programmes de
recherche



Comité expert / organes



Protocoles de soins
– recommandation
de prise en charge

Centre satellite



Médecin / Service
demandeur

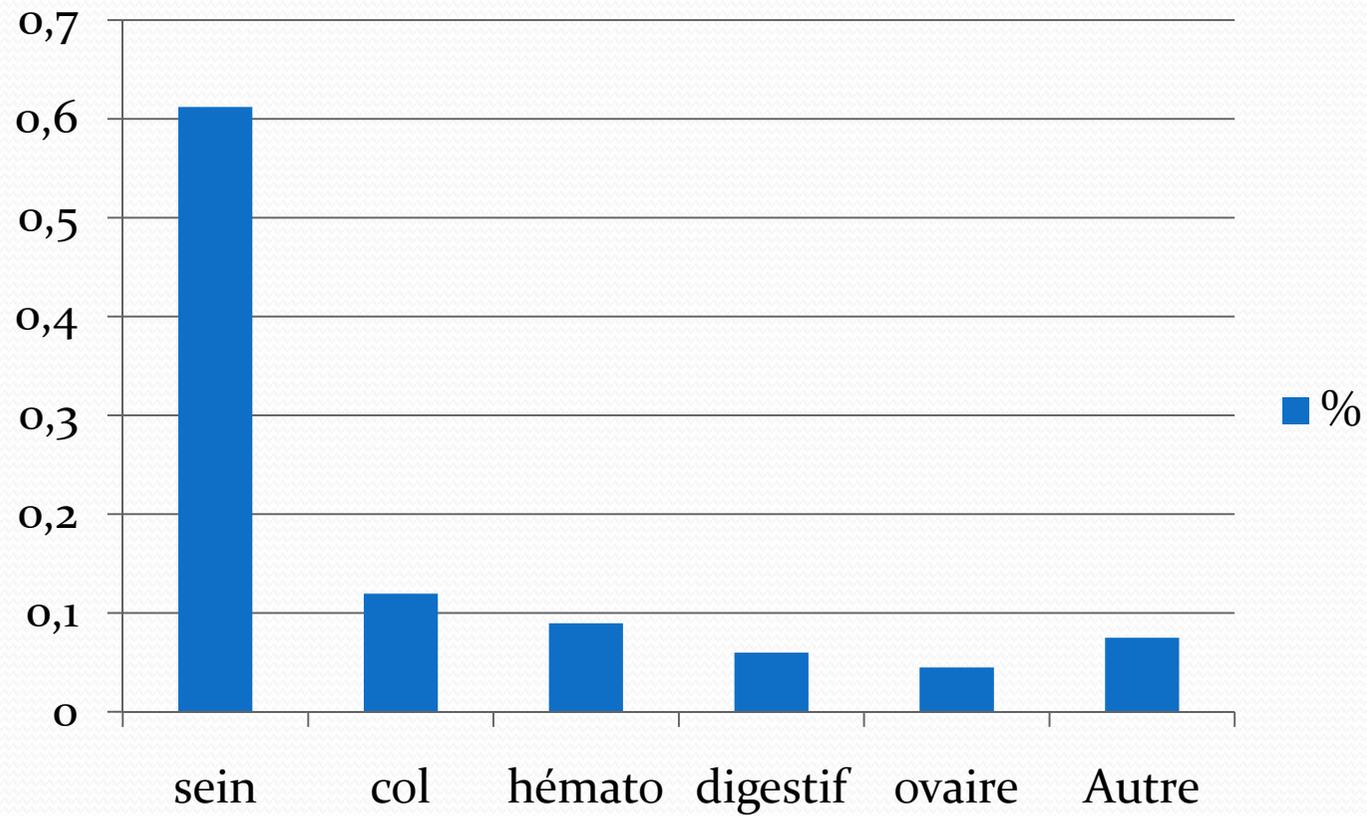


Prise en charge
selon référentiel



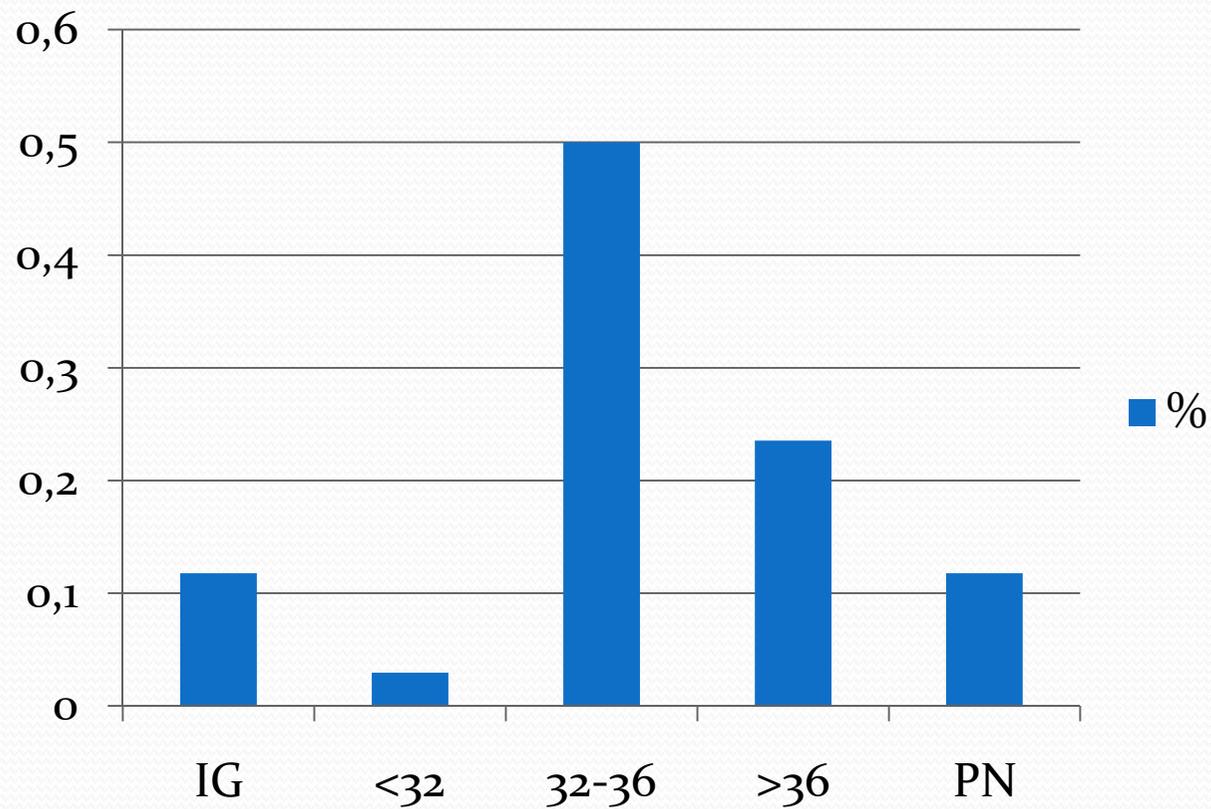
Collecte et envoi
serum, placenta,
tumeur après
accord patiente

Quels cancers ?



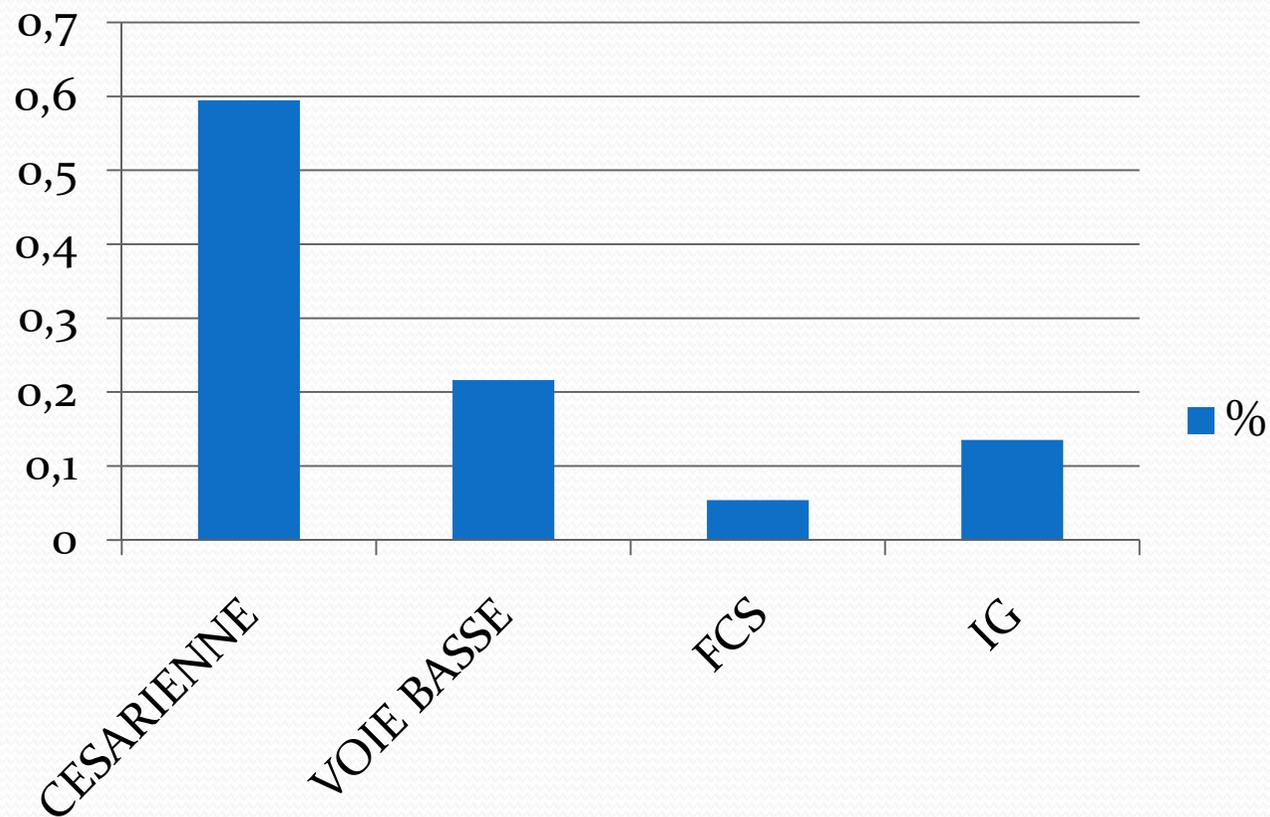
Réseau 2009

Quels termes d'accouchement ?



Réseau 2009

Quels voies d'accouchement ?



Réseau 2009

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

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 Béclière, 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

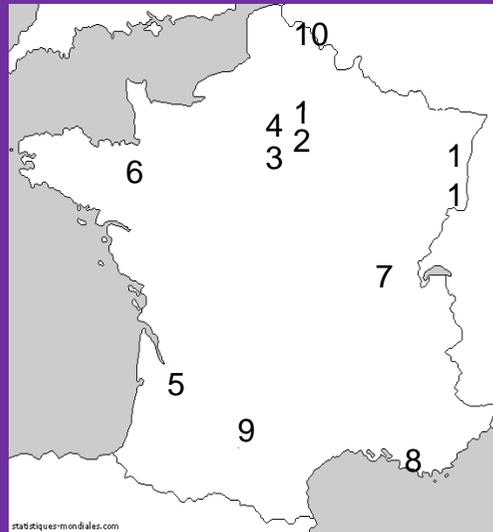
4 rue de la Chine
75020 Paris

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

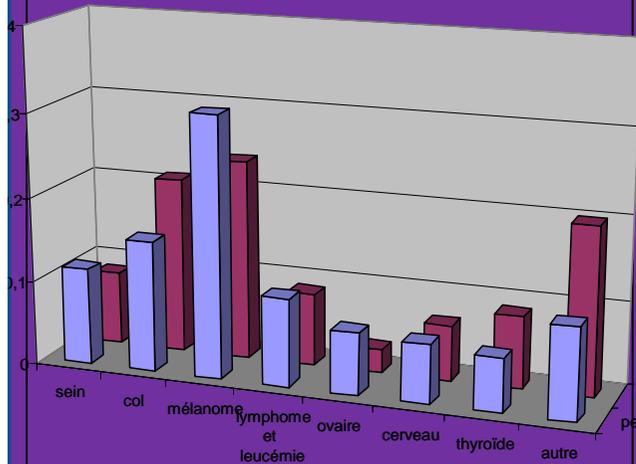
Structuration Nationale pour la prise en charge des Cancers en cours de Grossesse

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.

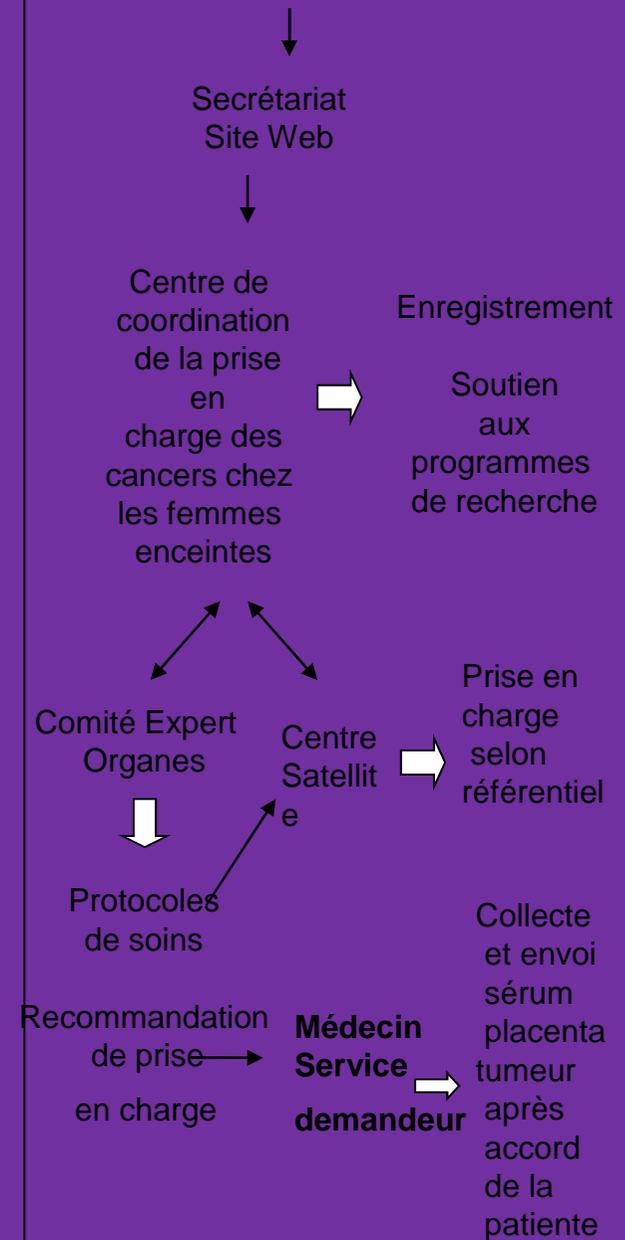
La Recherche :

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 Béclère et placentathèque 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

Médecin / Service demandeur



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

- Comment y répondre ?

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

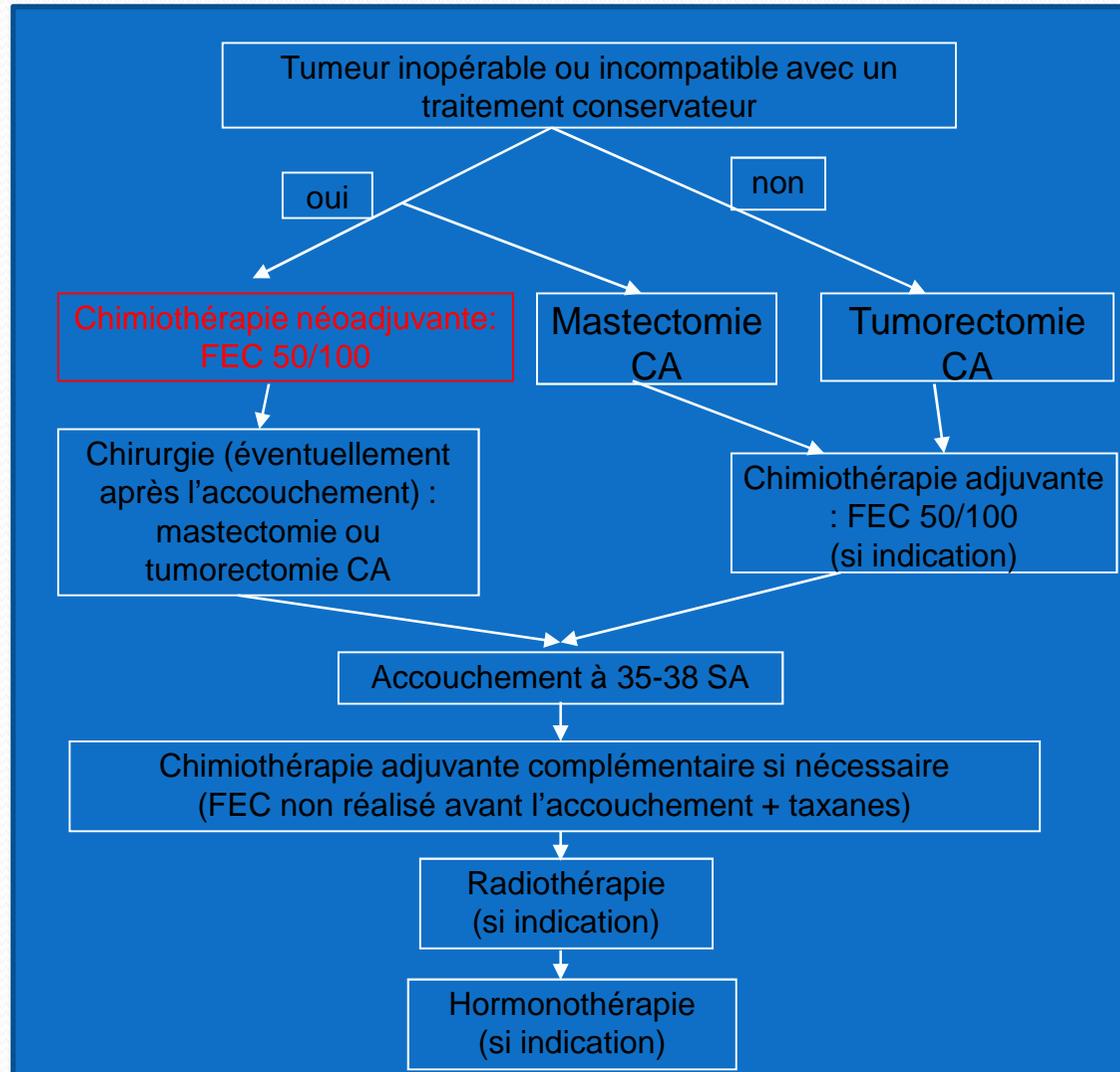
PHRC demandé (Mir et al.)

CHIMIOSENSIBILITE DES CANCERS DU SEIN ASSOCIES A LA GROSSESSE

G WERKOFF, R ROUZIER, C UZAN,
O MIR, J GLIGOROV, L SELLERET,
F GOFFINET, F GOLDWASSER,
JM TRELUYER, S UZAN, S DELALOGUE

Réseau CALG

Prise en charge



◎ CSAG :
particularités
histologiques
particulières
HER₂+, SBR élevé,...

◎ Quelle efficacité
de la
chimiothérapie
néoadjuvante ?

Patientes et méthodes

- ⊙ Janvier 2000 à Décembre 2008
- ⊙ Données de 57 patientes CSAG/CNA
- ⊙ Institut Gustave Rousy, hôpital Tenon, et Cochin
- ⊙ Données immuno-histochimiques manquantes pour 9 patientes : 48 patients ont été inclus dans cette analyse
- ⊙ 11 ont reçu au moins une cure de chimiothérapie pendant la grossesse (nombre moyen de cycles réalisés pendant la grossesse: 3,1 (intervalle :1-5))
- ⊙ 37 : CNA après l'accouchement

	Treatment initiated during pregnancy (n=14)	Treatment initiated after delivery (n=43)	All patients
Mean age (range)	35 (24-41)	32 (24-42)	33 (24-42)
Mean invasive tumor size in mm	57 (12-100)	58 (14-180)	58 (12-180)
T (tnm) (%)			
T2	2 (14%)	14 (33%)	16 (28%)
T3	7 (50%)	14 (33%)	21 (37%)
T4	5 (36%)	15 (34%)	20 (35%)
Histological type			
Invasive ductal carcinoma	14 (100%)	41 (95%)	55 (96%)
Invasive lobular carcinoma	0 (0%)	1 (2.5%)	1 (2%)
Other	0 (0%)	1 (2.5%)	1 (2%)
Tumor SBR grade			
1	1 (7%)	1 (2.5%)	2 (4%)
2	4 (29%)	16 (37%)	20 (35%)
3	9 (64%)	25 (58%)	34 (59%)
NA		1 (2.5%)	1 (2%)
Hormonal receptor status			
Positive	5 (36%)	17 (40%)	22 (39%)
Negative	6 (43%)	21 (49%)	27 (47%)
Unknown	3 (21%)	5 (11%)	8 (14%)

Patientes et méthodes

- Comment prédire la chimiosensibilité ?

Utilisation d'un nomogramme

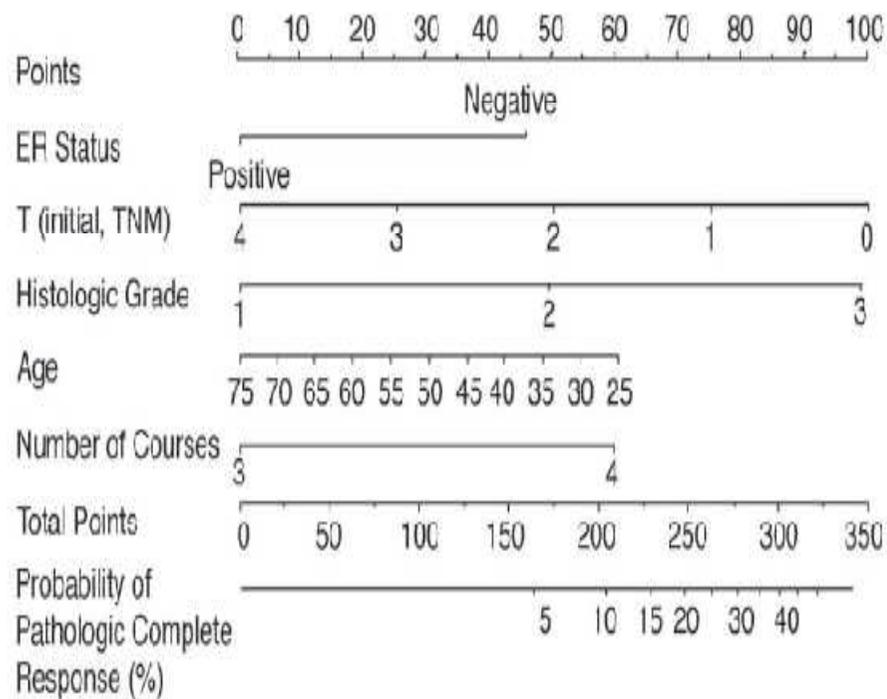
- Selection des variables
- Modèle: regression logistique
- Nomogramme
- Validation sur une série indépendante
en dehors de toute grossesse

Training set

IGR, n=500

Validation set

MDACC, n = 350



Adresse <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert2>

THE UNIVERSITY OF TEXAS
MD ANDERSON
CANCER CENTER

PATIENTS & PUBLIC | CANCER PROFESSIONALS | ABOUT M. D. ANDERSON | SITE MAP | CONTACT US | SEARCH

Care Centers & Departments Go

Diseases & Related Topics Go

Breast Center Chemotherapy Response Calculators

Initial Management

Preoperative chemotherapy: weekly paclitaxel x 12 + FAC x 4

Age: 40 years

Tumor size (TNM): 2

Initial diameter (mm): 35 mm

Histologic type: ductal/other

Histologic grade: 3

Estrogen receptor status: negative

Multicentricity: no

Probability of achieving pathologic complete response: **70 percent**
 Probability of residual invasive tumor less than 3 cm: **93 percent**
 Probability of breast conserving surgery: **66 percent**

Instructions for Physicians: Enter the patient's age, pretreatment tumor characteristics and select the appropriate preoperative treatment regimen. Click on "calculate" to determine the probability of achieving pathologic complete response and two other potentially helpful measures of response. Please note, that there is observed discrepancy between clinical/radiological tumor measurements and surgical pathological tumor size, therefore pretreatment tumor size and tumor size at surgery may not always correspond to each other.

Instructions for Patients: This program calculates the probability of having no invasive cancer left in the breast and lymph nodes (called pathologic complete response) after completion of preoperative chemotherapy. The probability of this very favorable outcome depends on your age, the characteristics of the cancer and the type of chemotherapy regimen that is going to be used. For example, a 10% probability of pathologic complete response means that 10 out of a 100 women will experience complete disappearance of the cancer after completion of preoperative chemotherapy.

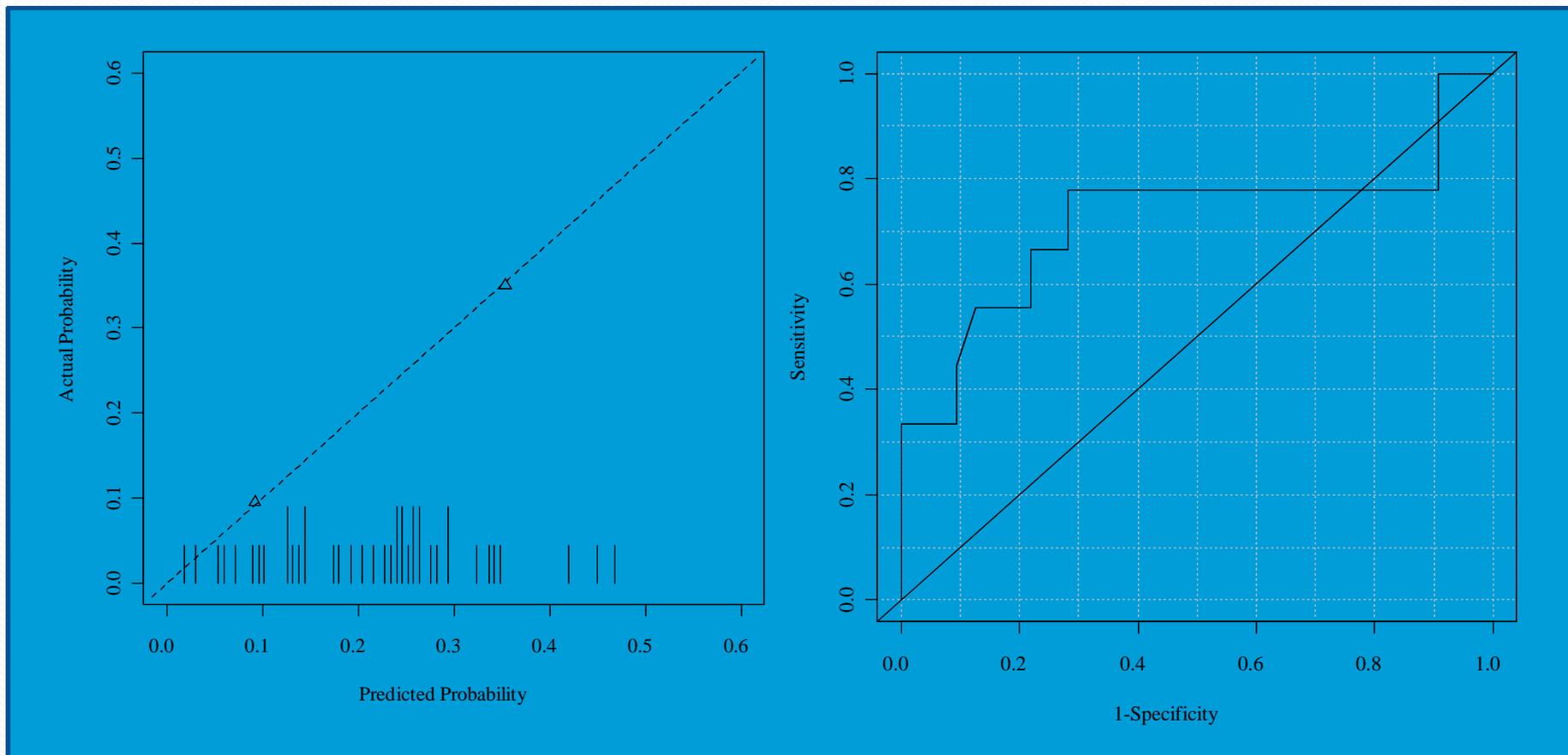
- ⊙ Prédiction individuelle de réponse à la CNA
- ⊙ Comparer les prédictions et les observations chez les CSAG/CNA
=> chimiosensibilité

Résultats

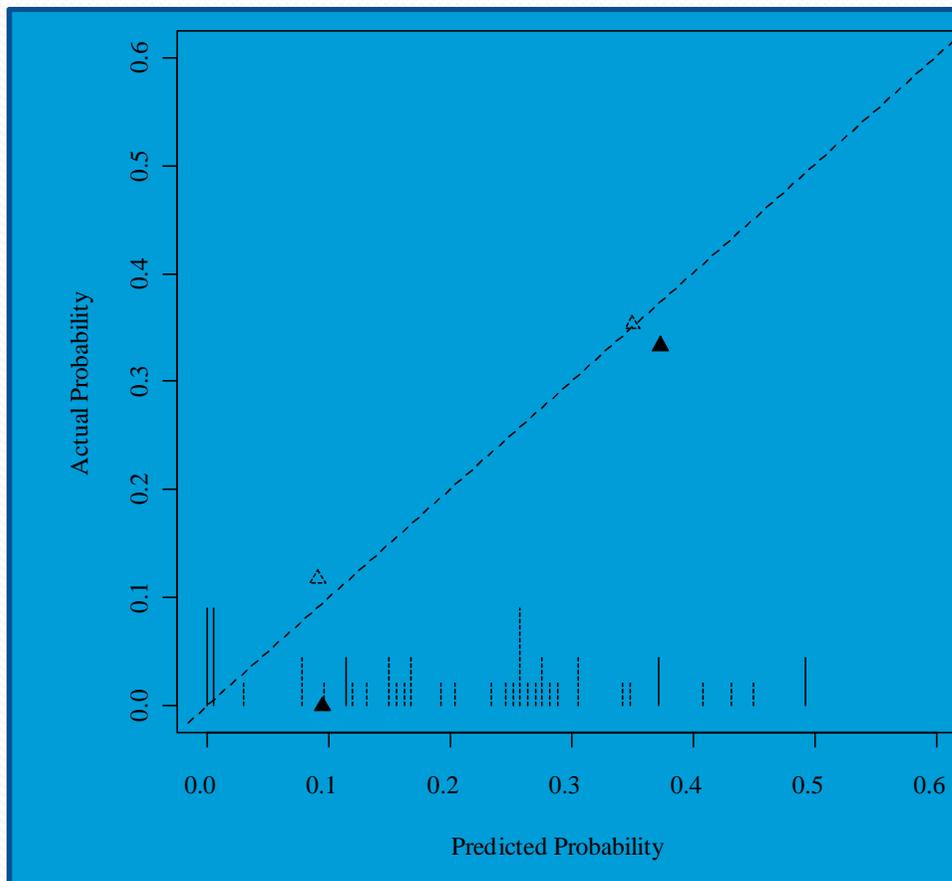
- 14 et 21% de pCR

	n	theoretical prob. of pCR	percentage observed	AUC	p
whole population	48	21%	21%	0.77	0.005
NACT administered prepartum	11	22%	18%	0.94	0.04
NACT administered postpartum	37	21%	22%	0.71	0.04
anthracycline only	25	19%	12%	0.59	0.32
anthracycline + taxanes	23	24%	30%	0.84	0.005

Population complète

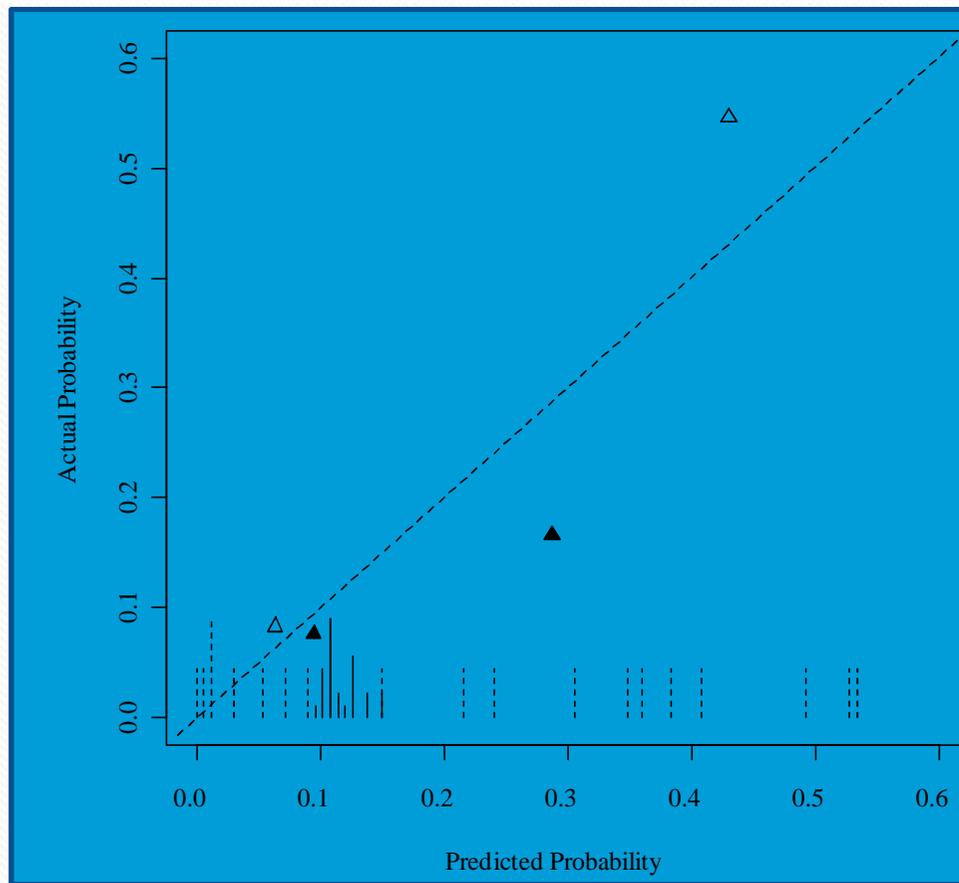


Chimiosensibilité / timing



- during pregnancy ▲, grouped observations, I, number of cases
- after delivery
◻, grouped observations; :, number of cases

Chimiosensibilité / régime



- Anthra
▲, grouped observations, I, number of cases
- Anthra + taxanes
△, grouped observations; :, number of cases

Conclusions

- 1ere série de CNA dans les CSAG
- 1ere utilisation d'un nomogramme pour répondre à une question par le biais de prédictions individuelles
- Les CSAG sont aussi chimiosensibles que les cancers du sein en dehors de la grossesse (sauf anthracyclines seules)

CONCLUSION

- Début d'expérience
- Labellisation en cours
- Les bonnes volontés sont les bienvenues
- Recours simple et indicatif:

0156016019

cancer.grossesse@tnn.aphp.fr

- Déclarer les cas = augmenter les connaissances