

# Traitement du cancer du sein pendant la grossesse



Caroline Cuvier  
XIII Sénologie interactive  
Septembre 2010

## mai 2010:

### Mme A., 38 ans

- Consulte le 25 mai
- 1 enfant à 30 ans
- Masse palpable 5 cm sein gauche
- Microbiopsies: « tumeur phyllode maligne ».
- Le 26 mai: test de grossesse positif
- Mastectomie 17/05/10: tumeur biphasique associant CCI grade 3 et lésions à différenciation chondroïde, 45 mm , RH-, Her2-.
- 01/06/2010: grossesse de 8 semaines.

## Mme C., 34 ans

- 1 enfant de 3 mois
- T4d N2 Pev3 sein gauche
- Biopsie: CCI SBR2 RH- HER+++
- M1 foie
  
- J-3 / chimio: diagnostic grossesse  
( $\beta$ HCG = 7500)

# DÉFINITION

Cancer du sein associé à la grossesse:  
cancer diagnostiqué pendant la  
grossesse ou dans l'année après  
l'accouchement.

Problème ++: = traitement = toxicité foétale  
lors d'administration **pendant** la grossesse.

# ÉPIDÉMIOLOGIE

- 1 KS pour 3 000 grossesses
- = 200 à 300 cas par an en France
- Âge médian au diagnostic = 33-36 ans (22-43)
- Âge gestationnel médian au diagnostic = 23 semaines)  
*registre européen 2008*

# ÉPIDÉMIOLOGIE

- 1 KS pour 3 000 grossesses
- 7 à 14 % des KS du sein avant 45 ans coïncident avec une grossesse ou l'allaitement  
  
= 200 à 300 cas par an en France
- Âge médian au diagnostic = 33-36 ans (22-43)
- Âge gestationnel médian au diagnostic = 23 semaines)  
*registre européen 2008*

# DIAGNOSTIC

- Examen clinique: seins, aires gang ++
- Mammographie avec protection (<0,05 Gy au fœtus pour une dose tolérée de 0,25-0,5 Gy au 1<sup>er</sup> trimestre et 1 Gy ensuite)  
sensibilité ≈70-80 % (moindre)
- Échographie: ++ pour diagnostic  
sensibilité 100 % (Yang WT 2006)
- IRM: controversée (gadolinium, position)
- Histologie: microbiopsie +++++

# DIAGNOSTIC

- Examen clinique: seins, aires ganglionnaires. ++
- Mammographie avec protection:  
sensibilité  $\approx 70-80\%$  (moindre)
- Échographie: ++ pour diagnostic  
sensibilité 100 % (Yang WT 2006)
- IRM: controversée (gadolinium, position)
- Histologie: microbiopsie +++++

# CARACTÉRISTIQUES TUMORALES

- Carcinome canalaire infiltrant: 75-90%
- Cancers inflammatoires: 1,5-5%
- N+: 56-89% (38-54% hors grossesse)
- Taille tumorale :3,5 cm en moyenne (vs 2 cm)
- Grade 3 = 69-85 %
- Embols fréquents: 50-88%
- RH-: 50-70% (40% chez jeunes hors grossesse)
- Her 3 +++ : 25-40 %
- 10% formes méta d'emblée
- KI 67 élevé: 60%

*Middleton 2003, Ring 2005  
Gwyn 2001, Loibl 2008, Gentilini 2004*

# BILAN

- Bilan biologique
- Radio thoracique avec protection
- Échographie abdominale et pelvienne
  
- ± IRM vertébrale sans injection (T3-4 ou N1-2)
- Bilan grossesse: âge foetal, croissance ++
- Évaluation date du terme ++

# PRONOSTIC

## Pour la mère:

- Pas de différence pronostique à âge, taille T, extension ganglionnaire.. égaux.
- Même pronostic pour petites tumeurs mais
  - bon pour tumeurs + évoluées
- Retard au diagnostic +++ (≈ 6 mois )
- 2,5 fois + de méta d'emblée
- Survie à 5 ans = 40-73 %

*Anderson 1996, Bonnier 1997, Ishida 1992, Molckovsky 2008, Halaska 2009*

# PRONOSTIC

## (Pour la mère):

- Pas de différence pronostique à âge, taille T, extension ganglionnaire.. égaux.
- Retard au diagnostic +++ (≈ 6 mois )
- 2,5 fois + de méta d'emblée
- Survie à 5 ans = 40-73 %

*Anderson 1996, Bonnier 1997, Ishida 1992, Molckovsky 2008, Halaska 2009*

# PRONOSTIC

## Pour le fœtus:

(2)-3 risques principaux:

- malformations
- prématurité, le plus souvent iatrogène
- hypotrophie expliquée par la prématurité mais aussi par l'altération de l'état général maternel

# TRAITEMENT: enjeux

Pondérer le souhait de préserver la grossesse par les risques pour le fœtus et la patiente.

Respecter au mieux les 2 « vies » = proposer un traitement optimal pour la mère en limitant au maximum les risques pour le fœtus: malformations ++..

# **TRAITEMENT**

**Information++++ de la patiente, du couple.**

**Décision par la patiente, le couple, de  
garder ou non la grossesse.**

**Discussion en RCP élargie de la prise en  
charge et des modalités thérapeutiques.**

# TRAITEMENT

## 1. Interruption de grossesse :

L'interruption de grossesse n'est pas une procédure thérapeutique (n'améliore pas le pronostic).

Pas de transmission de cancer au fœtus (60 cas de méta au placenta sans conséquence foétale, ce en l'absence de chimio). *Lehner R 2001*

# Interruption de grossesse:

ITG seulement si la grossesse compromet l'instauration du traitement

ITG: dans la plupart des cas lorsque les diagnostics de KS et de grossesse sont concomitants *(Gentilini 2004).*

# **TRAITEMENT**

## **2 . CHIRURGIE**

# CHIRURGIE :

- Toujours possible mais + hémorragique
- Mêmes indications qu'en dehors de la grossesse sauf 1<sup>er</sup> trimestre:  
traitement conservateur seulement si la radiothérapie peut être reportée au post-partum
- Surveillance fœtale pendant anesthésie  
(+ de fausses couches, accouch. prématurés)
- Après 25 semaines grossesse: obstétricien et pédiatre sur place (dans le cas accouchement prématuré enfant viable).

# CHIRURGIE: ganglion sentinelle

- données limitées en cours de grossesse:  
sensibilité ? spécificité ?
- dose irradiation foétale faible (2- 4 mGy)
- bleu contre-indiqué (15% de réactions  
anaphylactiques + effets tératogènes):
- 1 seule modalité repérage possible:  
sensibilité moindre.

# Ganglion sentinelle

- À éviter avant 30 semaines
- Pas de recommandation possible (NCCN)  
→ décision cas par cas

Attention: taux élevé de N+ pendant la  
grossesse

# **TRAITEMENT**

## **3. Radiothérapie**

# RADIOTHÉRAPIE

Le terme de la grossesse est fondamental dans le déterminisme de la toxicité

- < 2 sem grossesse: fausse-couche ou rien
- 2<sup>ème</sup> à 8<sup>ème</sup> sem : risque de malformations
- 8<sup>ème</sup> à 25<sup>ème</sup> sem : risques neuro/carcinologiques

8<sup>ème</sup> à 15<sup>ème</sup> sem: dose foétale de 0,1 Gy

peut entraîner chute significative du QI

dose foétale de 1 Gy à l'origine  
dans 40% des cas d'un retard mental sévère

*(Kal 2008)*

# RADIOTHÉRAPIE

Le terme de la grossesse est fondamental dans le déterminisme de la toxicité

- < 2 sem grossesse: fausse-couche ou rien
- 2<sup>ème</sup> à 8<sup>ème</sup> sem : risque de malformations
- 8<sup>ème</sup> à 25<sup>ème</sup> sem : risques neurologiques  
(chute du QI, retard mental sévère)  
risques carcinologiques

*(Kal 2008)*

## À + long terme:

risques leucém- et cancérogènes pour l'enfant:

+ 40% pour 0,01 Gy

= 3-4/1000 versus 2-3/1000

pour irradiation sein ou paroi à 50 Gy:

≈ 0,05-0,15 Gy au fœtus dans les 8 1ères semaine

≈ 2 Gy au fœtus en fin de grossesse

**Radiothérapie après l'accouchement**

## Brent 1989

- **78 patientes irradiées avant 16 semaines de grossesse:**
  - **25 cas de microcéphalie**
  - **11 cas d'arriération mentale**
- **105 patientes irradiées après 16 semaines**
  - **7 cas de microcéphalie**
  - **4 cas d'arriération mentale**

# **TRAITEMENT**

## **4. Chimiothérapie**

# CHIMIOTHÉRAPIE

- Dose ?
- Liquide amniotique = 3<sup>ème</sup> secteur
- modifications pharmacocinétique pendant grossesse:  $\approx$  pas de données
- débuter la chimio aux doses usuelles
- Données pour Taxol à 34 et 36 semaines de grossesse chez 1 patiente:
- diminution C<sub>max</sub> et AUC: sous-dosage?

*Lycette 2006*

# A. Problèmes pour la patiente:

**Les données pharmacologiques sont modifiées par l'état gravidique:**

→ **modifications de paramètres pharmacologiques comme l'AUC**

**Le liquide amniotique fonctionne comme un 3ème secteur retardant l'élimination des médicaments**

→ **augmentation de la toxicité de certains médicaments (méthotrexate)**

# A. Problèmes pour la patiente

Les données pharmacologiques sont  
modifiées par l'état gravidique:

- augmentation du volume plasmatique et augmentation de l'espace de dilution pour les médicaments hydrosolubles
- diminution du taux d'albumine plasmatique et augmentation des autres protéines plasmatiques (oestrogènes)

# Problèmes pour la patiente

- perturbations du métabolisme hépatique
- augmentation du flux plasmatique rénal, de la filtration glomérulaire et de la clearance de la créatinine
  - modification de la clearance des médicaments
  - modifications de paramètres pharmacologiques comme l'AUC

## CONSEQUENCES PRATIQUES ?

**Augmentation toxicité potentielle ?  
Sous-efficacité ?**

**Instaurer la chimio aux doses usuelles**

## **B. Problèmes pour le foetus**

**La toxicité de la chimiothérapie dépend :**

- du terme de la grossesse**
- de la nature de la molécule (passage transplacentaire..)**
- de la dose délivrée**

# Passage transplacentaire

D'autant + important que:

- PM faible
- Liposolubilité élevée
- Fixation aux protéines plasmatiques faible

→ la plupart des drogues peuvent passer ds la circulation foetale + excrétion dans placenta et ingestion par le foetus

# CHIMIOTHÉRAPIE

The United States FDA has the following definitions for the pregnancy categories:

United States FDA Pharmaceutical Pregnancy Categories	
<b>Pregnancy Category A</b>	Adequate and well-controlled human studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters).
<b>Pregnancy Category B</b>	Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women OR Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.
<b>Pregnancy Category C</b>	Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
<b>Pregnancy Category D</b>	There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
<b>Pregnancy Category X</b>	Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.

# FDA PREGNANCY CATEGORIES

## Chimiothérapie = Category D

« There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks. »

# Chimiothérapie et foetus

- **Données fragmentaires**
- **Petites séries**
- **Peu de données sur le passage transplacentaire des médicaments**

# **A. Toxicité fœtale immédiate**

## **1. Au cours du 1er trimestre**

**= 21 % des KS pendant la grossesse**

- avortements**
- décès in utéro**
- prématurités**
- hypotrophies**
- malformations**
- anomalies viscérales**

**Le risque de toxicité lors d' une administration de chimiothérapie pendant le 1<sup>er</sup> trimestre est lié au type de drogue et à la date d' administration**

→ **1<sup>ère</sup> semaine:**

**« tout ou rien »**

**= fausse couche ou fœtus sain**

***Doll 1989, Giacalone 1999***

## Au premier trimestre ( > 1<sup>ère</sup> semaine)

- Avortements
  - Giacalone = 2/2
  - Suttcliffe = 75/121
- malformations = 7 à 17 % des cas:
  - Nicholson = 7,5 % (4/53)
  - Murray = 11,5 %
  - Schapira = 12,7 % (9/71)
  - Doll = 17 % (24/139)

**Le risque cependant, même durant cette période, est lié au médicament utilisé:**

**produits très tératogènes:**

- antimétabolites (méthotrexate :17%)**
- alkylants (cyclophosphamide: 12%)**

**mais cas d'enfants en bonne santé après exposition au CPM pendant le 1er trimestre.**

***Doll 1989, Gilliland 1983 , Greenberg 1964***

- **Produits moins tératogènes**

- anthracyclines
- alcaloïdes de la pervenche

**Rôle des associations = polychimiothérapie**

- polychimio : 25 % malformations
- monochimio : 6 -15% malformations  
(sauf MTX)

## **2. Au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres**

- **Pas d'augmentation du risque de malformation:  
= 1,3% (idem en dehors grossesse) *Ring 2005***
- **Mais peuvent être observés des :**
  - **retards de croissance**
  - **retards du développement psycho-moteur**
  - **avortements**
  - **accouchements prématurés: 13%**
  - **anomalies organiques fonctionnelles:  
anémie, leuconeutropénie, alopecie...**  
*Doll 1989, Van Calsteren 2010*

- **Hypotrophie :**

- **40 % tous les trimestres confondus (Nicholson 1968)**
- **7,3% poids < 10<sup>ème</sup> percentile (Van Calsteren 2010)**

- **Anomalies organiques :**

- **2 cas de toxicité cardiaque après Doxorubicine dont 1 IDM**
- **quelques cas de myélosuppression néonatale**  
**Schaison 1979, Meyer 2001,**  
**Barber1981,Reynoso 1987**

# Type de chimiothérapie

- Données +++ pour anthracyclines et alkylants .
- Risque minimal aux 2ème et 3<sup>ème</sup> trimestres (organogénèse terminée)
- Pas de CI aux sétrons  
aux corticoïdes aux 2-3<sup>èmes</sup> trim.  
aux FCH aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>èmes</sup> trim.

## Schémas avec anthracyclines

Série de Berry : (JCO 1999)

- 24 patientes enceintes ( 26 - 45 ans)
- traitement après le 1er trimestre
- chimio = FAC ( 1000, 50, 500 )
- 1 à 6 cures; méd. = 4
- Pas de toxicité maternelle gr 2-3
- médiane délivrance = 38 semaines

## **Résultats :**

- **3 accouchements avant terme**
- **Apgar à 5 mn  $\geq$  9 chez tous les nouveaux-nés**
- **Aucune malformation ou hypotrophie**
- **1 seul enfant avec poids  $<$  10<sup>e</sup> percentile**
- **1 enfant avec 1 leucopénie transitoire**
- **2 enfants avec 1 alopécie imputée à la chimiothérapie**
- **(Avec un suivi médian de 4-5 ans, pas d'anomalie du développement)**

## Actualisation pour 57 patientes en 2006 par Hahn:

- 60 % d'accouchements par voie basse
- Poids médian = 2980 g
- Aucun décès foetal (/57)
- 1 leuconeutropénie+ hémorragie méningée
- 1 Trisomie 21
- 2 anomalies congénitales:
  - 1 pied bot
  - 1 reflux urétéral bilatéral

*Hahn KM, Cancer 2006*

## Série de Giacalone

*(Cancer 1999)*

= **compilation française**

- **20 patientes enceintes avec cancer du sein**
- **médiane = 2 cycles chimiothérapie**  
**FEC : 1 fois / 2**
- **2 patientes traitées pdt le 1er trimestre**  
**→ 2 avortements spontanés**
- **1 décès in utéro au 2ème trimestre**
- **4 accouchements prématurés**

- **1 leuconeutropénie néonatale**
- **2 détresses respiratoires**
- **1 hypotrophie**
- **1 décès à 8 jours de cause non déterminée**
- **pas d'anomalie congénitale**
  
- **(A 3-4 ans, tous les enfants ont un développement normal)**

## Série de Ring 2005

27 nouveaux-nés de mères traitées par chimio pour cancer du sein pendant la grossesse (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres)

- 12 CMF

- 15 schémas avec anthracycline

- âge médian délivrance = 37 semaines
- Poids médian = 3 kg
- 1 retard de croissance intra-utérin
- 2 dyspnées transitoires
- Aucune malformation

## **Série d'Aviles 2001: hémopathies**

84 enfants exposés in utéro;

- suivi méd =18 ans
  - pas de malformation
  - pas de prob cardiaque
  - (développement intellectuel normal)
  - (pas de cancer ni hémopathie)
- 
- (Pas de problèmes pour les enfants de 2<sup>ème</sup> génération)

# CHIMIOTHÉRAPIE

- **Toxicité fœtale:**
- Pas d'augmentation du nbre de malformations ds série de Van Calsteren (2010) pour ptes traitées pdt grossesse;

# Taxanes/vinorelbine: moins de données

Taxotère/vinorelbine:

- bas poids moléculaire
- lipophiles

traversent probablement le placenta

Mais: très liés aux protéines plasmatiques

(donc moindre fraction libre)

se fixent à la Pgp170, très exprimée

dans le placenta

# Taxanes/vinorelbine

Moins de données

# Taxanes: case-reports

## Docétaxel

- De Santis M 2000:  
1 cas = 3 TXT (2-3<sup>èmes</sup> trimestres)  
pas de tox foétale; dév normal à 24 mois
- Nieto Y 2006 :  
1 cas = 4 TXT (2-3<sup>èmes</sup> trimestres)  
pas de tox foétale
- Potluri V 2006:  
2 cas = 4 et 6 TXT (2 et 3<sup>èmes</sup> trim):  
pas de tox foétale

# Case- reports Docétaxel

- 6 cas
- administrations pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres

	schéma	Délivr.	Terme	Apgar	Poids g	dév. suivi
De Santis 2000	Hebdo + VNR	César	32	8,9	1620	N 24
Gainford 2006	Hebdo post AC	Voie basse	40	N	?	N 15
Potluri 2006	/ 15 jours Post AC	?	34	? hydroc éphal.	?	N 28
Potluri	/ 3 sem post A	César pré-éc	35	N	?	N 9
Niéto 2006	/ 3 sem Post-FAC	voie basse	39	N NFS N	3080	?
Sekar 2006	/ 3 sem + Tras	César anhyd	36	7,9	2230	?

## Paclitaxel:

- Cancer de l'ovaire, 5 cas  
(avec platine ds 4 cas)

1 anémie néo-natale

développement et croissances normaux à

9,15, 16 20 et et 30 mois

*Sood 2001, Mendez 2003, Mantovani 2007, Hubalek 2007,  
Modares 2007*

# Paclitaxel pour KS pdt grossesse

	schéma	Trim.	Délivr.	Terme	Apgar	Poids (g)	dév mois
Gonzales-Angulo 2004	hebdo	2 et 3 èmes	César	37	9	2450	N 12
Gadduci 2003	/ 3sem + Epi	2 et 3 èmes	César	36	9	2280	N 36
Bader 2007	/3 sem + Trast	2 ème	César	33	?	1460	N 3
Lycette 2006	/ 3 sem + AC	3 ème	Voie basse	38	7,8 8,9	2354 2426	N 16

## Paclitaxel:

- Gadducci 2003:

épi+paclitaxel (175) 2et 3èmes trim

césarienne à 36 semaines

enfant normal

(Développement et croissance normaux à 3 ans)

# Case- reports docétaxel et paclitaxel

- 40 case-reports
- 42 nouveaux-nés (2x des jumeaux)
- 2 cas monothérapie
- 10 patientes: K ovaire
- 27 patientes: K sein
- 3 patientes : K bronchique

**Pas d'avortement**  
**Pas de décès in utero**

	Paclitaxel	Docétaxel	Pacli+ Docétaxel
nbre	21	16	3
âge gestation début trait: n	T1:0 T2:17 T3:4	T1:2 T2:10 T3:4	T1:0 T2:3 T3:0
Dose cumul Méd (mg/m <sup>2</sup> )	550	300	nd
Tox pdt grossesse	Nausée gr1: 2 Neutrop. gr2: 1 Alopécie: 2 Ret.croiss. i.u:1 Préclampsie: 1 Anhydramnios:1	Sd mains-pieds: 1 Préclampsie: 1 Anhydramnios:1	nd
Âge gest méd délivr.	36	35	nd

Type délivrance	Voie basse: 2 Césarienne:11 ? : 8	Voie basse: 5 Césarienne: 7 ? : 4	Voie basse: 0 Césarienne: 0 ? : 3
Poids naissance médian (g)	2428 (n=12) (1460-2800)	2245 (n=9) (1490-3200)	nd
Anomalies néonatales	1 anémie, 2 détresses resp chez préma	<b>2 gros ventricules non liés au TxT</b>	1 sténose du pylore
Suivi méd. (mois)	15 (3-132)	18 (3-36)	0 (0-2)

## Taxanes: conclusion

Peu de données

non recommandés pendant la grossesse  
(à réserver au post-partum)

# Vinorelbine

- 6 cas dans la littérature dont 5 KS:  
    monothérapie: 1 cas
- 2<sup>ème</sup> et/ou 3<sup>ème</sup> trimestres
- Aucune toxicité gr 3-4 pour la mère
- Aucune malformation
- Pas de leucopénie , pas d'alopécie
- (Enfants sans problème à un suivi médian de 23 mois)

## Vinorelbine:

### A Saint- Louis : FUN

**3 patientes traitées à 24, 28, 29 SA**

- **Apgar à 5 mn = 10 pour les 3 enfants**
- **pas de dysmorphie**
- **pas de leuconeutropénie**
- **pas d'alopécie**

# CHIMIOTHÉRAPIE

## Loibl 2008:

- 54 enfants exposée à la chimio in utéro (cancer du sein chez la mère):  
CTP = EC/AC, FEC, CMF, taxane (11)
- Âge médian délivrance = 36 semaines
- 1 cas de T18 létale et 1 de colite nécrotique
- 1 alopécie, 1 hypotrophie

**Tous les produits de chimiothérapie semblent pouvoir être utilisés pendant les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse mais recul insuffisant pour taxanes.**

**Il convient cependant de prévoir certains risques pour le nouveau-né:**

- neutropénie**
- détresse respiratoire**
- septicémie**
- gastroentérite**

## **B. COMPLICATIONS A DISTANCE**

**mal connues:**

- **suivi des enfants souvent court (< 4 ans)**
- **peu de publications**
- **extrapolations à partir de séries de patientes traitées pour leucémie aiguë pendant la grossesse**

## **a. Développement, croissance**

- **Des cas de retard de croissance transitoire ont été notés**
- **Les capacités intellectuelles semblent généralement normales**

## a. Développement, croissance

- **Des cas de retard de croissance transitoire ont été notés**
- **Les capacités intellectuelles semblent généralement normales**
- **1 cas de malformations multiples et retard mental après exposition à une association daunorubicine, cytarabine, thioguanine depuis la conception pour une LA chez la mère (Reynoso)**

- **Série de 43 enfants de mères traitées pendant la grossesse pour LA dont 19 ont reçu la chimiothérapie pendant le 1er trimestre**
- **aucune malformation, dysfonction immunitaire ou anomalie génétique**
- **aucun trouble du développement psychomoteur**
- **1 de ces enfants, 1 fille, a elle-même eu un enfant normal**

**Avilès 1988**

## **Série de Berry 1999 (FAC)**

- recul moyen = 4,5 ans
- 24 enfants avec un développement normal

## **Actualisation par Hahn 2006**

données de suivi pour 40 enfants:  
évolution physique et scolaire normale

- **Série de Giacalone :**

- recul moyen = 42,3 mois

- les 16 enfants suivis ont présenté un développement normal

- **Vujovic 2006:**

- 84 enfants « traités in utéro » (hémopathie chez la mère).

- Recul moyen = 18 ans

- Aucune malformation, aucun problème neuro-ou psychologique.

**b. FONCTION GONADIQUE APRES**  
**EXPOSITION A LA CHIMIOOTHERAPIE**  
**PENDANT LA VIE IN UTERO ???**

Vujovic 2006:

= série de 84 enfants « traités in utéro »  
(hémopathie chez la mère):

12 enfants de seconde génération

## c. Augmentation du risque de cancer pour l'enfant ou sa descendance ?

### Sensibilité des cellules germinales aux effets mutagènes de la chimiothérapie ?

Mulvihill 1986 :

- **0,3 % de cancers chez 2308 descendants de sujets traités pour un cancer pendant l'enfance**
- **0,23 % pour les descendants des frères et sœurs non traités**

**Pour enfants traités in utéro ?**

# CONCLUSION CHIMIOTHÉRAPIE

- Souvent indiquée
- À éviter ++ pendant le 1<sup>er</sup> trimestre
- Pas de risque foetal majeur aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre pour les associations type EC, FEC, FAC...
- Monitoring foetus avant chaque cure de chimio
- Pas de chimio après la 35<sup>e</sup> semaine ou dans les 3 semaines précédant l'accouchement pour éviter complications hématologiques lors de la délivrance.

# Délivrance lors de chimiothérapie

## Type délivrance:

- selon planning chimio, antécédents obstétricaux, préférence patiente
- voie vaginale préférable: moins de toxicité maternelle, moins de délai de traitement si chimio post accouchement (mais + de risque infectieux dans un contexte de neutropénie).

# Délivrance lors de chimiothérapie

## Date de la délivrance:

36<sup>ème</sup> semaine (maturité foetale)

Loibl 2008: 36 semaines (122 patientes)

Hahn 2006: 38 semaines (57 patientes)

# Délivrance lors de chimiothérapie

- Spontanée:  
accouchements prématurés:  $8/62 = 13\%$   
dans la série de Van Calsteren (2010) pour  
ptes traitées par chimio  $\forall$  le K pdt grossesse;  
(= 4% dans population générale)
- Provoquée
  - voie basse: 40-50%
  - césarienne: 30 à 60%but = éviter infection néonatale dans un  
contexte de neutropénie

*Van Calsteren 2010, Hahn 2006, Mir 2007*

# Délivrance lors de chimiothérapie

## Âge médian délivrance:

- Accouchement spontané = 37,8 sem
- Accouchement provoqué = 36,4 sem
- Césarienne = 34,4 sem (*Van Calsteren 2010*)
  
- = 36 sem (30-42) dans série de 122  
patientes de Loibl ( JCO 2008)
- = 38 semaines pour les 57 patientes de Hahn  
traitées par FAC (Hahn 2006)

# Conclusion délivrance / chimio

Déclenchement non systématique; indiqué:

- si la patiente refuse la chimio  
(déclencher entre la 32 et la 34<sup>èmes</sup> semaines pour ne pas trop retarder la chimio)
- si indication chimio posée au dernier mois de grossesse
- si anomalie développement foetal

Analyse histologique systématique du placenta.

# **TRAITEMENT**

## **5. Trastuzumab**

# Trastuzumab

- 35% de her2+++ avant 35 ans
- Passage trans placentaire trastuzumab ?

# TRASTUZUMAB ET GROSSESSE

	Goodyer	Watson <sup>5</sup>	Fanale <sup>9</sup>	Waterston <sup>10</sup>	Bader <sup>4</sup>	Shrim <sup>11</sup>	Sekar <sup>12</sup>	Witzel <sup>13</sup>	Pant <sup>14</sup>	
Maternal age	33	38	28	29	30	38	32	28	~32	~33
Stage	IV	III	II	IV	II	IV	IV	IV	IV	IV
Treatment	T	T	T	TV	T	T/P	T	T/D	T	T
Initiation	2 <sup>nd</sup> trimester	Pre	Pre	27/40	Pre	25/40	Pre	23/40	Pre	Pre
Completion	29/40	6/40	20/40	34/40	1/40	28/40	24/40	27/40	NS	30/40
Antenatal complications	None	1 of 2 viable fetal sacs	None	Oligo	None	Anhydramnios "Renal failure"	None	Anhydramnios	Oligo, Vaginal Bleeding	Oligo
Delivery	CS	VD	VD	VD	VD	CS	CS	CS	CS	VD
Gestation	29	39	37.5	34+5	Term	32+1	37	36+2	28	32+1

# Trastuzumab et grossesse

Perinatal Comp.	Nil	Nil	Nil	Nil	Nil	Fetal distress	Breech	Breech	Bleeding	Nil
Sex	F	F	F	M	F	M	F	M	F	F
Birthweight	1220 g	2940 g	2960 g	2270 g	NS	1460 g	2600 g	2230 g	1015 g	1810 g
Neonatal	RDS	Normal	Normal	Normal	NS	Sepsis, RDS	RDS	Normal	Multiorgan Failure	Normal
Outcome	Nil significant	Normal	Normal	Normal	NS	Normal	Normal	Normal	Neonatal death	Normal
Duration of follow-up	3 years	2 years	6/12	6/12	NS	3/12	2/12	NS	21 weeks	60/12

# Trastuzumab

- Association oligo-anhydramios et trastuzumab fréquente = 5 sur 10

Rôle de l' EGF-R dans le développement du rein foetal ?

- Réversibilité à l'arrêt du traitement

**Données encore insuffisantes mais à considérer avec monitoring foetal +++**

# **TRAITEMENT**

## **5. Hormonothérapie**

# HORMONOTHÉRAPIE

Pas de Tamoxifène pendant la grossesse;

jusqu'à 20% de malformations:

anomalies cranio-faciales

ambiguïtés sexuelles

syndrome de Goldenhar (*Cullings 1994*)

# HORMONOTHÉRAPIE

- **Série 50 patientes traitées par Tam durant la grossesse :**
  - **19 naissances normales**
  - **8 avortements thérapeutiques**
  - **13 perdues de vue**
  - **10 enfants avec malformations ou problèmes néonataux**

# HORMONOTHÉRAPIE

Cpdt: aucune anomalie foetale dans 1 série de 85 patientes devenues enceintes sous Tam (*Clark 1993*)

- Analogues LHRH non recommandés

# ALLAITEMENT

- Contre-indiqué pendant la chimio et l'hormonothérapie (la plupart des produits passent dans le lait).
- Possible si traitement terminé

# EN PRATIQUE

**Traiter la mère le plus classiquement possible en respectant la grossesse**

## 2 situations simples

**- la grossesse est près du terme**

**quel que soit le stade du cancer, le traitement classique est possible : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie après éventuel déclenchement quand la viabilité de l'enfant est certaine.**

**La maladie est limitée et elle a un très bon pronostic :**

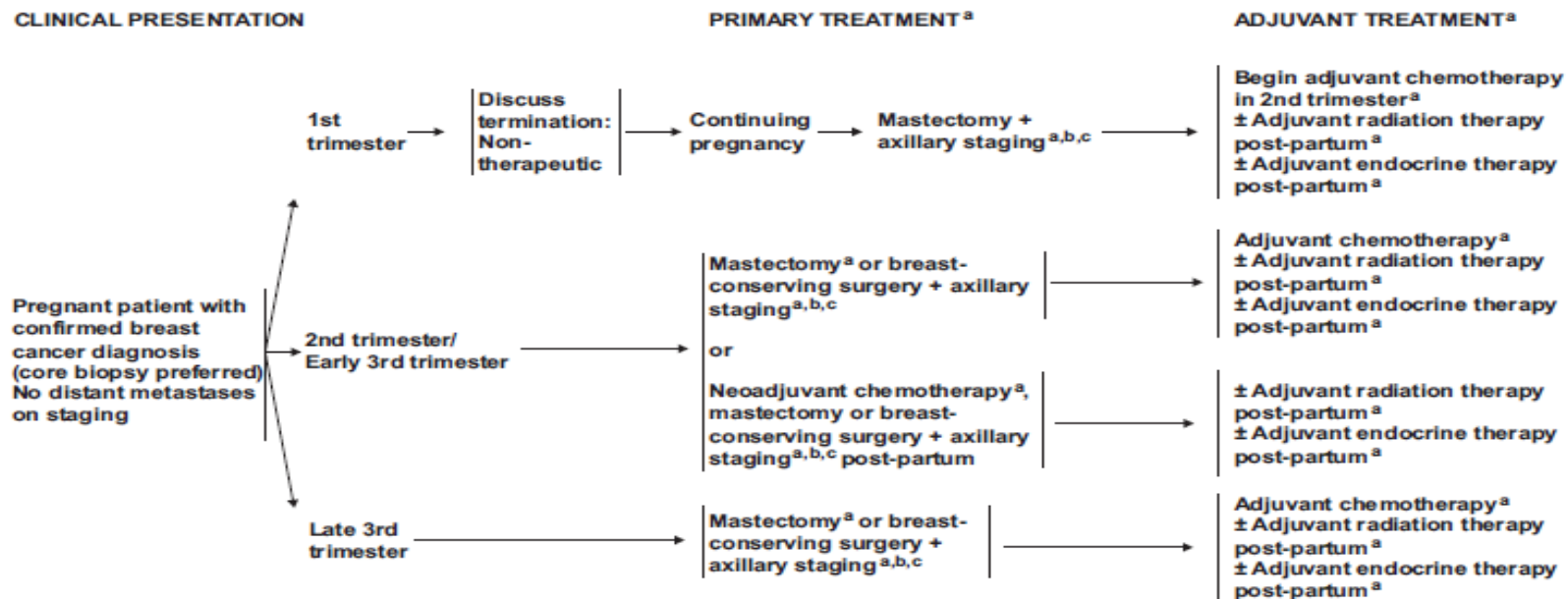
**le traitement chirurgical est toujours possible et peut suffire s 'il est radical**

## **La décision est plus complexe si :**

**la maladie est inopérable et survient au début de la grossesse**

- **le traitement optimal ne peut être appliqué sans risque pour le fœtus**
- **l'interruption thérapeutique doit être proposée mais la décision finale revient toujours à la mère**

- **Le diagnostic d'un cancer du sein pendant la grossesse implique une prise en charge pluridisciplinaire**
- **La surveillance fœtale et obstétricale doit être stricte et régulière**
- **Allaitement :**  
**contre-indiqué avant chirurgie et pendant la chimiothérapie**



<sup>a</sup>Considerations and selection of optimal local therapy and systemic therapy are similar to that recommended in non-pregnancy associated breast cancer, see other sections of this guideline. However, the selection and timing of chemotherapy, endocrine therapy, and radiation therapy is different in the pregnant versus non-pregnant patient. Please see discussion section. Chemotherapy should not be administered during the first trimester of pregnancy and radiation therapy should not be administered during any trimester of pregnancy. Most experience with chemotherapy during pregnancy for breast cancer is from regimens that utilize various combinations of doxorubicin, cyclophosphamide and fluorouracil. Consideration for post-partum chemotherapy are the same as for non-pregnancy associated breast cancer.

<sup>b</sup>See [Surgical Axillary Lymph Node Staging \(BINV-C\)](#).

<sup>c</sup>There are insufficient safety data to recommend general use of taxanes during pregnancy. The use of blue dye and trastuzumab are contraindicated during pregnancy.

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

# CONCLUSION

- Bilan adapté
- Traitement chirurgical: mêmes indications qu' en dehors de la grossesse
- Radiothérapie et hormonothérapie après l'accouchement
- Chimiothérapie: 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres
- Prise en charge multidisciplinaire

# Recommendations NCCN

NCCN<sup>®</sup>

Practice Guidelines  
in Oncology – V.2.2010

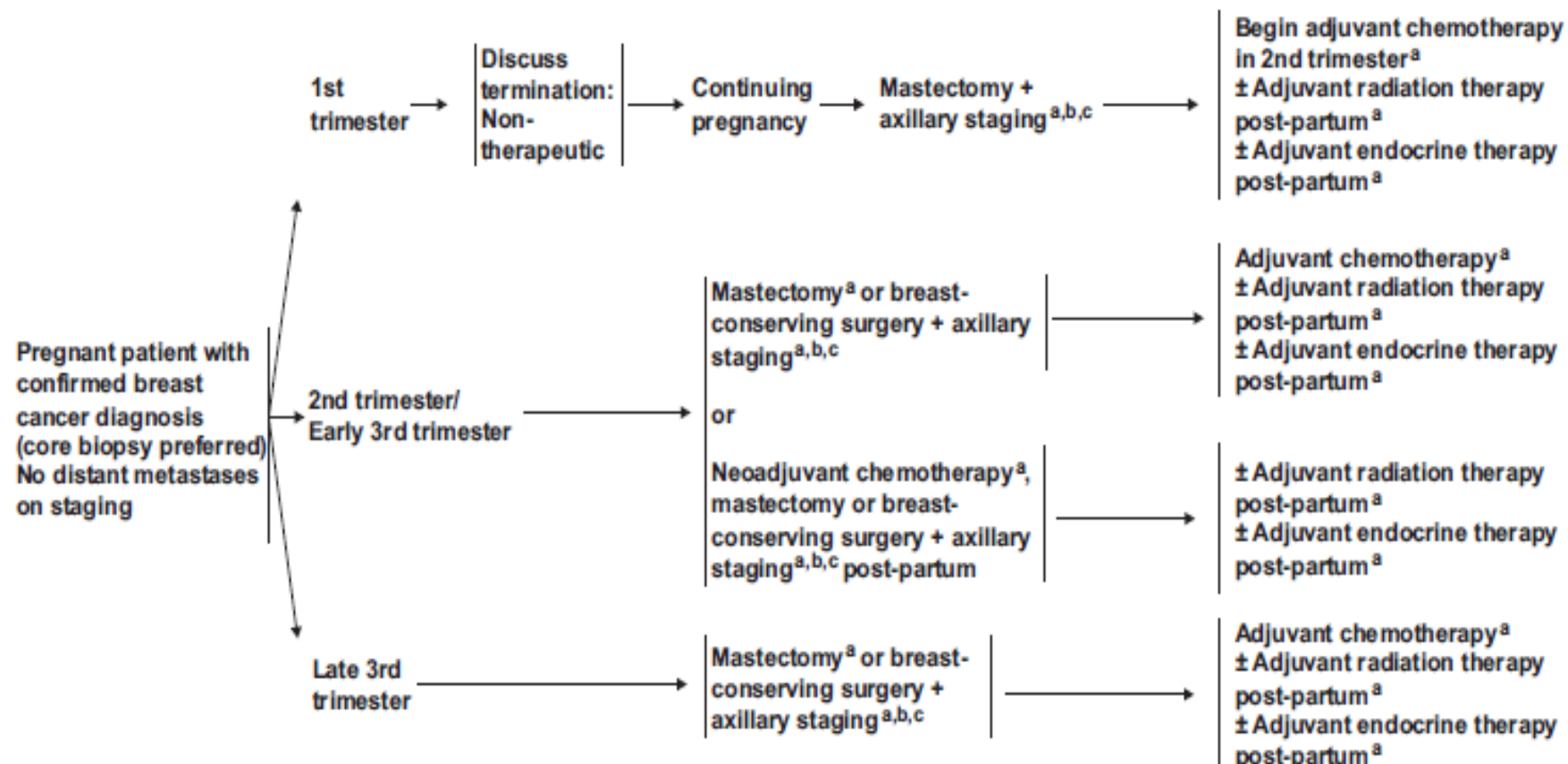
## Breast Cancer During Pregnancy

[Guidelines Index](#)  
[Breast Cancer TOC](#)  
[Staging, Discussion, References](#)

### CLINICAL PRESENTATION

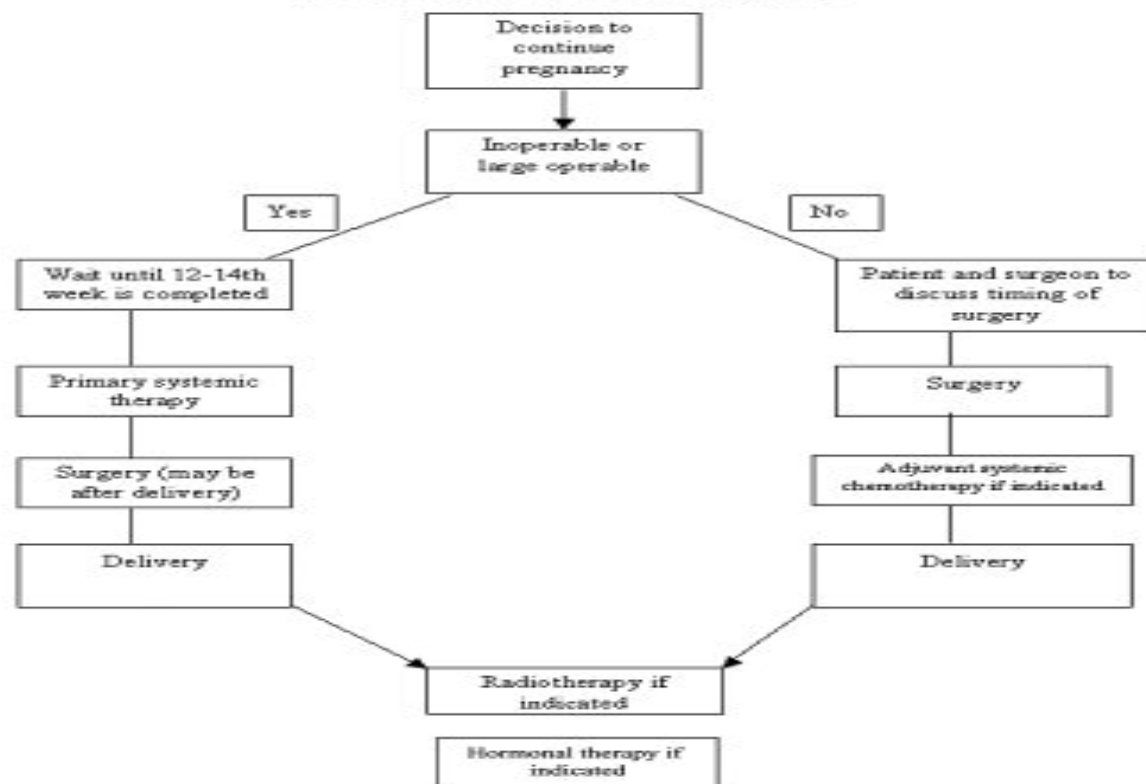
### PRIMARY TREATMENT<sup>a</sup>

### ADJUVANT TREATMENT<sup>a</sup>



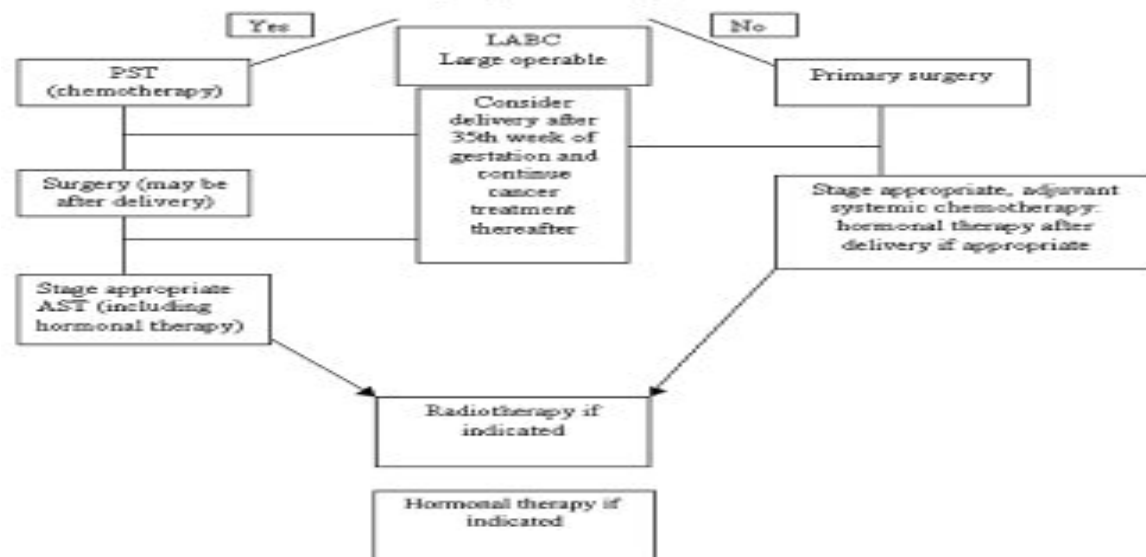
A

< 12-14<sup>th</sup> week of gestation at histologic diagnosis

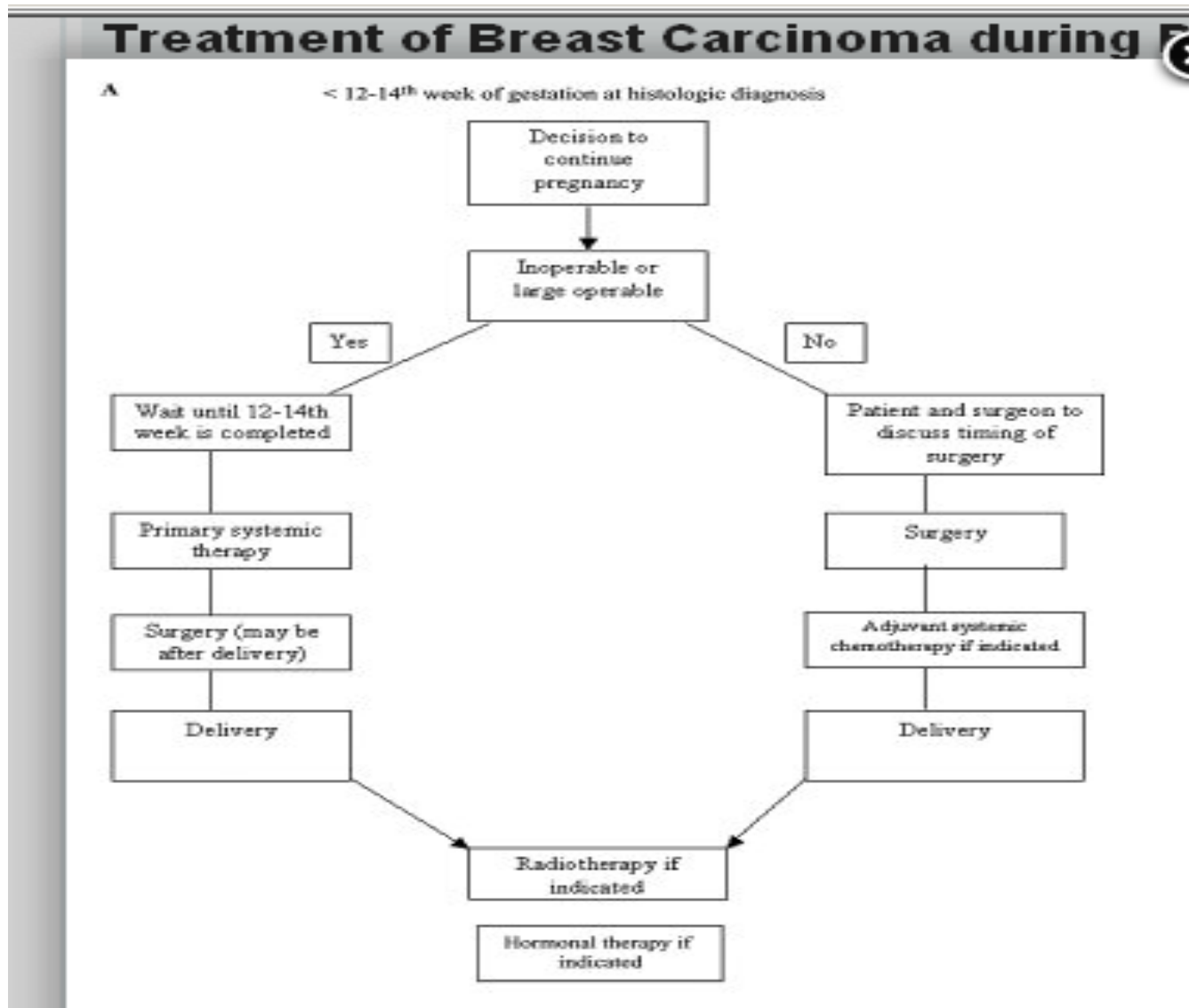


B

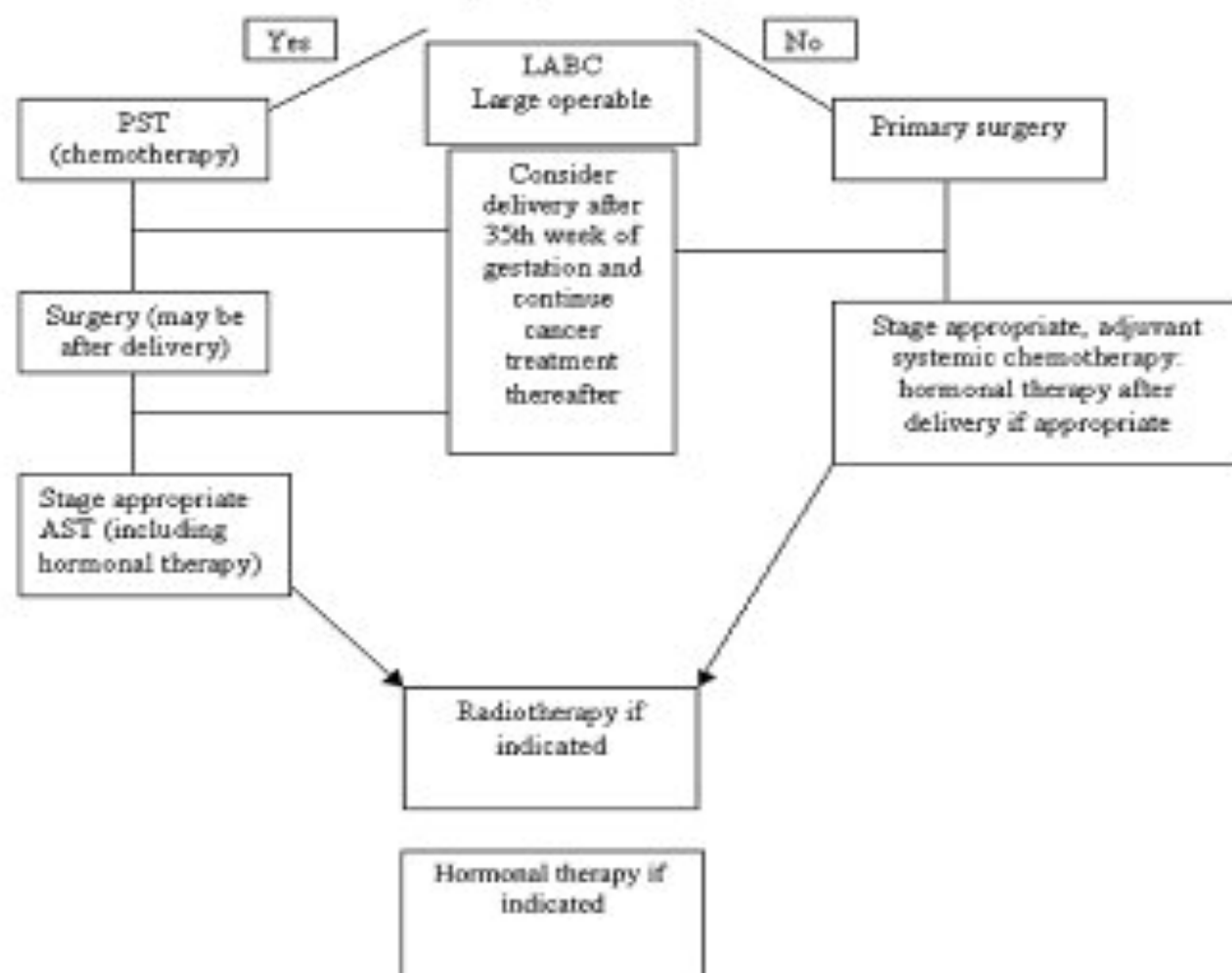
12<sup>th</sup> -34<sup>th</sup> week at histologically confirmed diagnosis



Loibl 2005



**B** 12<sup>th</sup> -34<sup>th</sup> week at histologically confirmed diagnosis



# mai 2010:

## Mme A., 38 ans

- consulte le 25 mai
- 1 enfant à 30 ans
- Masse palpable 5 cm sein gauche
- Microbiopsies: « tumeur phyllode maligne ».
- Mastectomie 17/05/10: tumeur biphasique associant CCI grade 3 et lésions à différenciation chondroïde, 45 mm , RH-, Her2-.
- 01/06/2010: grossesse de 8 semaines (désirée)

- Mme A décide de garder la grossesse.
- Un curage axillaire est effectué: 2 N+.
- La chimiothérapie= EC est instituée en juillet dès la fin du 1<sup>er</sup> trimestre.

4 cures ont été effectuées avec une excellente tolérance pour la mère.

À 5mois1/2, le foetus(fille) se développe normalement.

L' accouchement est prévu début décembre.

## Mme C., 34 ans

- 1 enfant de 3 mois
- T4d N2 Pev3 sein gauche
- Biopsie: CCI SBR2 RH- HER+++
- M1 foie
  
- J-3 / chimio: diagnostic grossesse  
( $\beta$ HCG = 7500)

## Mme C.

- J-2 chimio: ITG
- Chimiothérapie en cours