Cancer du sein PENDANT la grossesse

Anne-Sophie HAMY-PETIT
25 mai 2023

Introduction et épidémiologie

- 0,2 à 3,8 % des cancers du sein
- 200 à 300 cas par an en France
- 1 cancer du sein pour 3000 à 10 000 grossesses
- Association cancer du sein et grossesse: 15% des patientes qui développent un cancer du sein avant 40 ans
- Age moyen : 32 à 38 ans

Cancer du sein pendant la grossesse et PABC

- Longtemps appelés « Pregnancy associated cancers »

- Pendant la grossesse et dans les 12 mois post partum (jusqu'à 5 ans après selon auteurs)

The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer be used

a separate investigation of both entities will improve our understanding of the biology of breast cancer during pregnancy, lactation, involution, and thereafter, and help to decipher the pathways underlying differences in tumour biology. Therefore, we recommend that the term PABC is no longer used, allowing investigators to focus specifically on breast cancer during pregnancy (PrBC) or during the postpartum period (PPBC), which could ultimately lead to optimised therapeutic modalities, particularly for PPBC with a poor prognosis.

Amant, Lancet 2021

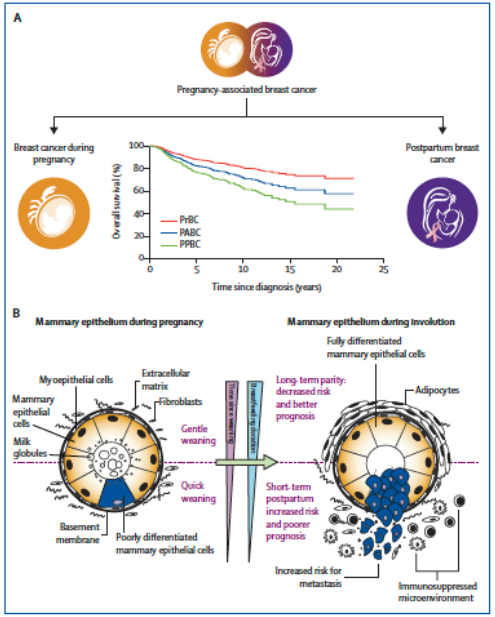


Figure: Schematic presentation of the cellular interactions causing the worse clinical outcome of postpartum breast cancer

Classiquement plus mauvais pronostic

Rôle environnement inflammatoire du cancer du sein?

Recommandations internationales

Review

Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients

Sibylle Loibl, MD, PhD; André Schmidt, PhD; Oreste Gentilini, MD; Bella Kaufman, MD; Christine Kuhl, MD; Carsten Denkert, MD; Gunter von Minckwitz, MD; Anastasia Parokonnaya, MD; Hanne Stensheim, MD, PhD; Christoph Thomssen, MD; Kristel van Calsteren, MD, PhD; Philip Poortmans, MD, PhD; Paul Berveiller, MD; Udo Markert, MD; Frederic Amant, MD, PhD

- *Loibl, JAMA Oncology 2015*

Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†

F. A. Peccatori[1], H. A. Azim Jr[2], R. Orecchia[3], H. J. Hoekstra[4], N. Pavlidis[5], V. Kesic[6] & G. Pentheroudakis[5], on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

[1]Fertility and Procreation Unit, Division of Gynaecologic Oncology, European Institute of Oncology, Milan, Italy; [2]Department of Medicine, BrEAST Data Centre, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; [3]Department of Radiotherapy, European Institute of Oncology, Milan, Italy; [4]Department of Surgical Oncology, University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands; [5]Department of Medical Oncology, University of Ioannina, Ioannina, Greece; [6]Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

- *Peccatori, Annals Oncology 2013*

cancers

MDPI

Review

Update on the Management of Breast Cancer during Pregnancy

Francesca Poggio [1,†], Marco Tagliamento [2,3,†], Chiara Pirrone [2,3], Davide Soldato [2,3], Benedetta Conte [2,3], Chiara Molinelli [2,3], Maurizio Cosso [4], Piero Fregatti [5,6], Lucia Del Mastro [1,3] and Matteo Lambertini [3,7,*]

- *Poggio cancers 2020*

Présentation au diagnostic

- 47 à 89 % N+
- 11 % formes métastatiques d ’emblée

Rosemond 1971, Ribeiro 1970, Moore 2000, Gemignani 2000

Délai diagnostique ++

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 %
- KI 67 élevé: 60%
- 10% formes méta d'emblée

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

Diagnostic

- **Examen clinique** pendant la grossesse

- Mammographie bilatérale
- Échographie mammaire
- IRM mammaire et pet scann non recommandé => PET-IRM
- Microbiopsie +++ sans délai de toute masse palpable

Intervention	Nonpregnant Women	Remarks for Pregnant Women
Diagnostic		
Ultrasound	NA	The preferred technique
Mammography	Techniques with lower exposure	Bilateral mammography recommended in case of BC
MRI and PET	Not generally recommended	Not recommended during pregnancy

Pronostic des cancers du sein diagnostiqués pendant la grossesse

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

- 311 patientes issues de registres multicentriques avec diagnostic de KS pendant la grossesse
- Groupe contrôles 865 femmes
- Ajustement sur âge, caractéristiques bio, histo, ttts reçus…
- Pronostic identique en présence ou non de grossesse

Prognosis of Women With Primary Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Results From an International Collaborative Study

Frédéric Amant, Gunter von Minckwitz, Sileny N. Han, Marijke Bontenbal, Alistair E. Ring, Jerzy Giermek, Hans Wildiers, Tanja Fehm, Sabine C. Linn, Bettina Schlehe, Patrick Neven, Pieter J. Westenend, Volkmar Müller, Kristel Van Calsteren, Brigitte Rack, Valentina Nekljudova, Nadia Harbeck, Michael Untch, Petronella O. Witteveen, Kathrin Schwedler, Christoph Thomssen, Ben Van Calster, and Sibylle Loibl

Table 3. Cox Proportional Hazards Regression of DFS and OS

Outcome	HR	95% CI	*P*
DFS			
Main analysis: IPW for age	1.34	0.93 to 1.91	.14
Sensitivity analysis: stratification for age	1.31	0.92 to 1.85	.15
OS			
Main analysis: IPW for age	1.19	0.73 to 1.93	.51
Sensitivity analysis: stratification for age	1.06	0.66 to 1.68	.80

NOTE. To account for clustering in data obtained by IPW or stratification, we used robust sandwich variance estimator when fitting Cox proportional hazards model. Age groups used for stratification: ≤ 30, 31 to 35, 36 to 40, and 41 to 45 years.
Abbreviations: DFS, disease-free survival; HR, hazard ratio; IPW, inverse probability weighting; OS, overall survival.

Amant, JCO apr 2013

Bilan d’extension

- Bilan extension
  - Bilan biologique
  - Radio thoracique avec protection
  - Échographie abdominale et pelvienne
  - ± IRM vertébrale sans injection (T3-4 ou N1-2)
  - TDM et PET-TDM contre indiqués.
  - Attention : augmentation CA 15.3 pendant la grossesse!!
- Bilan grossesse:
  - âge fœtal, croissance ++
  - Évaluation date du terme ++

Staging and risk assessment

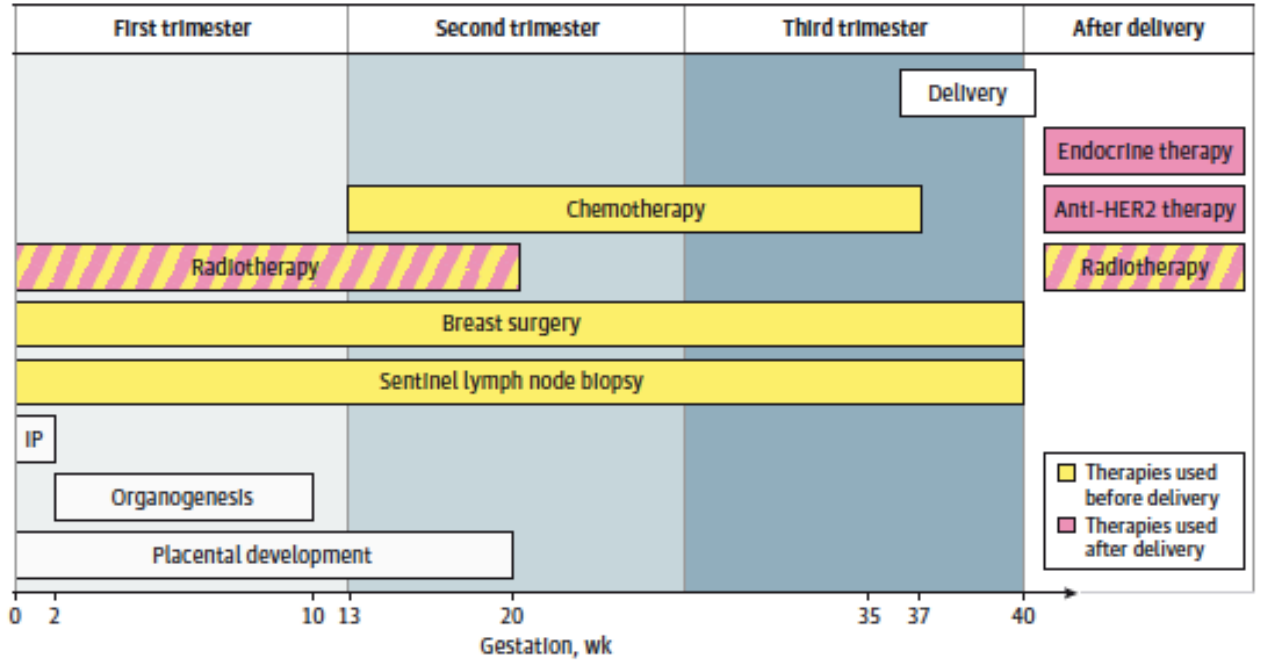
(i) Imaging procedures should aim to limit the exposure to ionizing radiation.
(ii) Ultrasound is the preferred imaging modality for breast, abdomen and pelvis.
(iii) Chest X-ray and mammography with abdominal shielding can be safely carried out during pregnancy.
(iv) MRI without gadolinium can be used if any of the above modalities was inconclusive or in cases of suspicious bone or brain metastases.
(v) CT, bone and PET scans should be avoided throughout the course of pregnancy.

Principes du traitement

- **Traitement doit être au maximum identique aux femmes non enceintes**
- Objectif: traiter la mère sans retard préjudiciable et respecter au maximum le fœtus
- Respecter au mieux les 2 « vies » = proposer un traitement optimal pour la mère en limitant au maximum les risques pour le fœtus : malformations++.
- L ’interruption médicale de grossesse ne doit pas être systématique car elle n’a pas d’effet thérapeutique pour la mère
- 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.

Aperçu des traitements en fonction du terme

Figure. Overview of Therapeutic Options During Pregnancy



Crucial phases: implantation (0-2 weeks), organogenesis (2-10 weeks), fetal phase (>10 weeks). Starting chemotherapy from week 13 to 14 instead of week 10 allows a "safety period." Radiotherapy if indicated and decided not to be postponed to after delivery can be applied during the first until early second trimester. Preferred option if possible is to apply after delivery. Endocrine therapy and anti-human epidermal growth factor receptor 2 (anti-HER2) treatment is to be given after delivery. IP indicates implantation.

Aperçu des traitements en fonction du terme

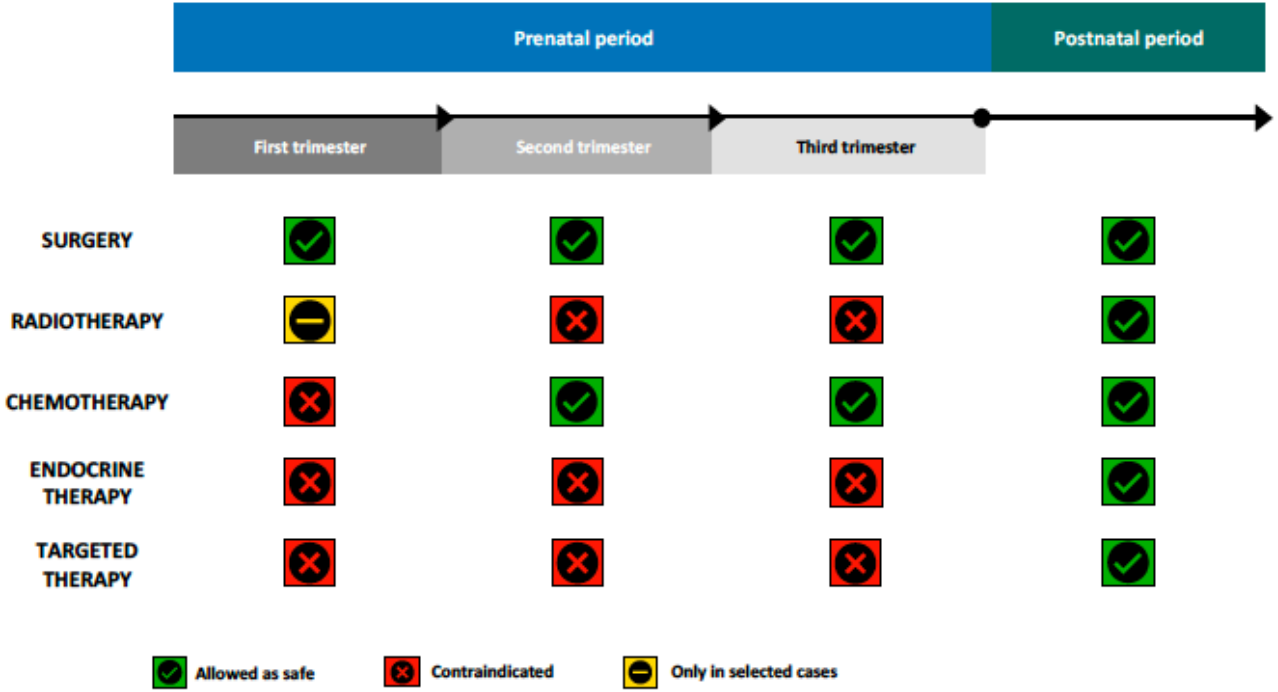


Figure 2. Overview of the use of anticancer treatments for breast cancer diagnosed during pregnancy.

Chirurgie

- Possible **quel que soit le stade** de la grossesse

- Les **indications** sont **similaires** à celles posées en dehors de la grossesse

- Le traitement conservateur est possible pour les petites tumeurs (mais il faut repousser la radiothérapie après la grossesse)

Surgery	
Breast-conserving surgery or mastectomy	Indication as in nonpregnant women
Sentinel lymph node biopsy	Greater evidence to support use during pregnancy—use to be discussed in pregnant women. Radioactive tracer preferred. Use adapted 1-d protocol
Immediate breast reconstruction	One series during pregnancy reported insertion of an expander as an option. Further breast reconstruction, eg, a flap is not a standard option during pregnancy—breast size differs

Ganglion sentinelle : controversé

- données limitées en cours de grossesse: sensibilité ? spécificité ?
- dose irradiation fœtale faible (2- 4 mGy)
- **bleu à éviter** (15% de réactions anaphylactiques + effets tératogènes):
- 1 seule modalité repérage possible (radioactivité): sensibilité moindre.
- À éviter avant 30 semaines

Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients is a controversial topic. Recommendations from the American Society of Clinical Oncology (ASCO) do not support this procedure, while the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines endorse this approach on the basis of several studies showing that this procedure can be safely performed [22,23]. If pregnant patients are offered sentinel node biopsy, Technetium-99m (99mTc) colloid solution injection should be the preferred option [24]. To minimize the exposure to radiation, it is preferred to adopt the one-day protocol, injecting colloid in the morning of the day of surgery [7]. Blue dye and isosulfan blue should be avoided because of its risk of inducing an allergic or anaphylactic maternal reaction, and methylene blue is contraindicated during first trimester because of its known teratogenic effect [8].

Attention: taux élevé de N+ pendant la grossesse

Chirurgie pendant la grossesse

- la chirurgie du sein pendant la grossesse est plus hémorragique et les complications post-opératoires sont plus fréquentes

- la surveillance fœtale durant l ’anesthésie doit être stricte

- A distance du terme, il convient de discuter la mastectomie pour les petites tumeurs car l’efficacité d ’une irradiation trop tardive est compromise

La radiothérapie

- L’irradiation doit être évitée pendant la grossesse

- 10 premiers jours de grossesse : généralement, mort fœtale
- Organogénèse et le début de la période embryonnaire, : microcéphalie, retard mental, retard de croissance, malformations osseuses
- A un terme plus avancé, la radiothérapie peut entraîner stérilité et cancers secondaires chez l ’enfant

RADIOTHÉRAPIE

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

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

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 ds les 8 1ères semaine

≈ 2 Gy au fœtus en fin de grossesse

Radiothérapie après l'accouchement

La chimiothérapie

Au 2ème et 3ème trimestre

- La toxicité de la chimiothérapie dépend :

- du terme de la grossesse
- de la nature de la molécule
- de la dose délivrée

- Mais données de la littérature insuffisantes

→ **Mettre en balance le bénéfice escompté pour la mère et les risques pour le fœtus**

→ **Prendre en compte les données de la grossesse**

Problèmes liés à la mère

- Modifications pharmacologiques

- 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)

→ modifications de paramètres pharmaco-logiques comme l'AUC

- liquide amniotique fonctionnant comme un 3ème secteur retardant l'élimination des médicaments

→ augmentation de la toxicité de certains médicaments (méthotrexate)

Problèmes liés à la mère

- 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

CONSEQUENCES PRATIQUES?

- Augmentation toxicité potentielle
- Sous-efficacité ?

En pratique : **Instaurer la chimio aux doses usuelles**

Toxicité immédiate

1. Au cours du 1er trimestre

- **Risque de malformations : # 20 %**
- avortement fréquent
- décès in utéro
- prématurité
- Hypotrophie

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

→ 1ère semaine:

« tout ou rien » = fausse couche ou fœtus sain

Doll 1989, Giacalone 1999

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

<u>produits très tératogènes</u>:

- 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 , Greenberg1964

- <u>Produits moins tératogènes</u>

- anthracyclines
- alcaloïdes de la pervenche

Rôle des associations = polychimiothérapie

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

Au cours des 2è et 3è trimestres

- Pas d'augmentation du risque de malformation

- Mais peuvent être observés des :
  - retards de croissance
  - retards du développement psycho-moteur
  - avortements
  - prématurités
  - anomalies organiques fonctionnelles

Doll 1989

Table 1. Obstetric complications, fetal weight and complications at birth secondary to exposure to chemotherapy during the second and third trimesters in three large cohort studies

	Cancer type	Obstetric complications		Fetal weight below 10th percentile		Fetal complications at birth	
		Chemo[a]	No chemo	Chemo	No chemo	Chemo	No chemo
Van Calsteren et al. [9]	All	17/62 (27%)	11/118 (9%)	14/62 (22%)	12/113 (11%)	7/62 (11%)	6/113 (5%)
Cardonick et al. [10]	Breast Cancer	22/104 (22%)	NR	8/104 (7.5%)	0/12 (0%)	12/104 (11%)	2/12 (16%)
Loibl et al. [11]	Breast Cancer	31/179 (17%)	15/149 (9%)	15/175 (9%)	5/139 (4%)	31/203 (15%)	7/170 (4%)

[a]All treatments were given during the second or third trimesters; 85%–90% of chemotherapy was anthracycline-based

- <u>Hypotrophie :</u>

  - 40 % tous les trimestres confondus pour Nicholson (1968)

  - poids médian = 2,227 versus 3,519 pour Zemlickis (1992)

- <u>Anomalies organiques</u> :

  - 2 cas de toxicité cardiaque après Doxorubicine dont 1 IDM

  - quelques cas de myélosuppression néonatale

Schaison 1979, Meyer 2001,Barber1981,Reynoso 1987

Chimiothérapie

- Données +++ pour anthracyclines et alkylants .
- Risque minimal aux 2ème et 3ème trimestres (organogénèse terminée)
- Anthracyclines OK
- Taxol > taxotère

Chemotherapy		
Anthracyclines	NA	Transplacental transport, although low, is higher vs taxanes. PK unchanged vs nonpregnant women
Taxanes	Paclitaxel and docetaxel are used mainly in sequential regimen. Weekly paclitaxel is the preferred taxane regimen	Transplacental transport very low. Small-series PK seems to be lower in pregnant vs nonpregnant women, but dose according to actual body weight and use dose for nonpregnant women. Prefer paclitaxel to docetaxel
Nab-paclitaxel	Higher pathological complete response rate in 1 study vs paclitaxel but no long-term data	No data during pregnancy, not indicated
Carboplatin	May be considered for neoadjuvant therapy in TNBC with or without germline *BRCA* mutation	May be considered for neoadjuvant therapy in TNBC with or without germline *BRCA* mutation
Fluorouracil	Does not demonstrate added value in nonpregnant women	Fluorouracil-containing regimen not indicated during pregnancy

Régime

Preferred Regimen Standard		
Epirubicin or doxorubicin with cyclophosphamide q3w followed by paclitaxel weekly	Taxane based: epirubicin-cyclophosphamide q3w followed by paclitaxel weekly is one of the most widely used regimens; long-term follow-up recently confirmed activity (reverse sequence is possible)	Taxane based: epirubicin with cyclophosphamide q3w followed by paclitaxel weekly (reverse sequence is possible—decision might be based on gestational age)
Epirubicin or doxorubicin with cyclophosphamide q3w followed by docetaxel q3w	An almost equally effective regimen—greater myelotoxicity, less sensory neuropathy	An option decision based on adverse effects and experience
Docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide	As effective as cyclophosphamide-doxorubicin-docetaxel, less frequently used because of higher toxicity	Not recommended during pregnancy because better evaluated and less toxic regimen available
Dose-Dense Regimen		
Epirubicin or doxorubicin with cyclophosphamide q2w followed by weekly paclitaxel[3,4]	Each is a standard regimen and an alternative to epirubicin or doxorubicin with cyclophosphamide q3w followed by paclitaxel weekly	Can be considered as an option in patients with higher risk BCP; G-CSF obligatory
Epirubicin or doxorubicin with cyclophosphamide q3w followed by paclitaxel q2w[3]		No data in BCP
Cyclophosphamide-doxorubicin with paclitaxel q2w followed by cyclophosphamide-doxorubicin-paclitaxel q2w[3,4]		Cyclophosphamide-doxorubicin q2w followed by paclitaxel q2w seems to be an alternative in patients with BCP[5]

- EC -> taxol : régime préféré

Règles pendant chimiothérapie

- Maintenir dose intensité
- Protocoles standard
- Pas de sous ni surdosage

Table 2. General Rules for Safe Application of Chemotherapy During Pregnancy

Rule	Comment
Maintain dose intensity	Important to discuss timing of the chemotherapy start in relation to delivery
Use published standard protocols	Neither decrease nor increase the dose. Do not increase treatment intervals
Dose according to actual body weight	Important to avoid underdosing, which is a risk factor during pregnancy, due to physiologic variation in drug pharmacokinetics. We do not recommend dose adaptation in overweight nonpregnant women
Do not increase the dose	Some data show a lower area under the concentration-time curve and maximum serum concentration in women treated with taxanes during pregnancy vs nonpregnant women. On the basis of 11 cases without outcome data, dose increase cannot be recommended
Recommended to discontinue chemotherapy at approximately week 35 to 37 of gestation	To allow the bone marrow to recover and prevent hematologic toxicity to mother and child

Soins de support pendant la grossesse

Drug Class	Examples	Recommendation
Antiemetics		
5-HT3 antagonists	Ondansetron, palonosetron, granisetron, tropisetron, dolasetron	Ondansetron therapy during pregnancy not associated with significantly increased risk of adverse fetal outcomes. Other 5-HT3 antagonists are less well investigated. Granisetron does not appear to cross the placenta
Neurokinin 1 inhibitors	Aprepitant, fosaprepitant	No data available; single reports with no adverse outcome—can be given if necessary
Corticosteroids	Dexamethasone, betamethasone, methylprednisolone	Dexamethasone therapy contraindicated in first trimester (risk of cleft palate). Attention deficit disorder reported with dexamethasone and betamethasone use. Methylprednisolone is the preferred option
H1 antagonists		Seem to be safe
H2 antagonists	Ranitidine, cimetidine	No increased incidence of malformations with H2 blocker. Can be used to prevent allergic reaction
Proton pump inhibitors	Omeprazole, pantoprazole	Seems to have muscle-relaxant effects in vitro
Colony-Stimulating Factors		
G-CSF	Daily use (filgrastim, lenograstim) or long acting (pegfilgrastim,	Information about the use of G-CSF during pregnancy is limited. In a series of 34 children exposed to daily G-CSF therapy, no splenomegaly and no increased rate of opportunistic infections

Pas de CI aux sétrons aux corticoïdes aux 2-3èmes trim aux FCH aux 2ème et 3èmes trim

Trastuzumab

- Association oligoamnios et trastuzumab fréquente = 5 sur 10 cas rapportés

Rôle de l’ EGF-R dans le développement du rein fœtal ?

- Réversibilité à l’arrêt du traitement

=> Données encore insuffisantes mais à privilégier report après accouchement

NB :prospective US registry MotHER, collecting information on patients exposed during pregnancy or within 7 months prior to conception to trastuzumab, pertuzumab or T-DM1, (ClinicalTrials.gov: NCT00833963)

Registre allemand de grossesse et cancer

- 2003 à 2009, registre prospectif et rétrospectif
- GBG-29/BIG 02–03
- Toutes patientes enceintes avec cancer du sein (413 patientes)

BCP
Breast Cancer in Pregnancy

Breast cancer during pregnancy –
a prospective and retrospective Europena registry (GBG-20/BIG02-03)

GBG
GERMAN BREAST GROUP

Loibl S, Bontenbal M, Ring A, Kaufmann M, Crivellari D, Fehm T, Heinrigs M, Lenhard M, Mehta K, von Minckwitz G

German Breast Group, Neu-Isenburg; BOOG, Netherlands; Sussex Cancer Centre, Brighton, UK; Department of Obstetrics and Gynaecology University Hospital Frankfurt a. M., Division of Medical Oncology C, Centro di Riferimento Oncologico National Cancer Institute, Aviano, PN, Italy; University Hospital, Tübingen; LMU München, Campus Innenstadt, LMU München Großhadern

Loibl, Lancet Oncol. 2012 Sep;13(9):887-96.

Characteristics		%
T	T1	11.5%
	T2	57.1%
	T3	25.8%
	T4	4.4%
N	N+	50%
M	M1	7.9%
Histological type	ductal invasive /other	93.5%
Grading	3	68.6%
ER	negative	63.5%
Her-2/neu	positive	34.8%

Characteristics		%
Time of diagnosis	1st trimester	23.6%
	2nd trimester	39.5%
	3rd trimester	36.8%
Pregnancy outcome	Interruptio / misscarriage	13.2%
Mode of delivery	Caesarean section	49.3%
Surgery	mastectomy	47.2%
	breast conservation	45.9%

Résultats

- Type chimio utilisées:
  - Anthracyclines +++
  - CMF
  - vincalcaloïdes

Regimen	Taxane	Vincaalkaloids	E/A mono	AC/EC	FEC	CMF
N (121)	0	6	4	74	20	17
Cycles during pregnancy	1	2	3	4	5	6
N (431)	9	22	21	44	11	14

Résultats

- **Delivery and fetal outcome:**
  - Median time of delivery : 36 weeks (range 30-42 weeks).
  - 49.3% had a section caesarean,
  - 44.3 % a spontaneous delivery and
  - 6.5% a vaginal delivery by forceps or vacuum.
  - Median overall weight : 2760 g (range 1260-4295);

Résultats

- Sur 91 bébés ayant reçu chimiothérapie
  - 3 alopécies
  - 1 trisomie 18 †
  - 1 entérocolite nécrosante †
  - 1 sepsis
  - 1 neutropénie
  - 2 anémie

Tous les produits de chimiothérapie semblent pouvoir être utilisés pendant les 2è et 3è trimestres de la grossesse

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

- - neutropénie
- - détresse respiratoire
- - septicémie
- -troubles digestifs

- Pas de chimioT après 35 SA (éviter accouchement pendant la période de neutropénie)

Toxicités tardives

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

- 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 Giacalone :

  - recul moyen = 42,3 mois

  - les 16 enfants suivis ont présenté un développement normal

- FONCTION GONADIQUE APRES EXPOSITION A LA CHIMIOTHERAPIE PENDANT LA VIE IN UTERO ???
  - Sensibilité des cellules germinales aux effets mutagènes de la chimiothérapie ?
- Augmentation du risque de cancer pour l’enfant ou sa descendance ??

Chimiothérapie

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

Hormonothérapie : Tamoxifène

- tératogénicité potentielle
- 1 cas de syndrôme de Goldenhar (Cullings 1994)
- 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
- efficacité ?

Inhibiteur CDK4-6 - immunothérapie

- Pas de données
- => contre indiqués

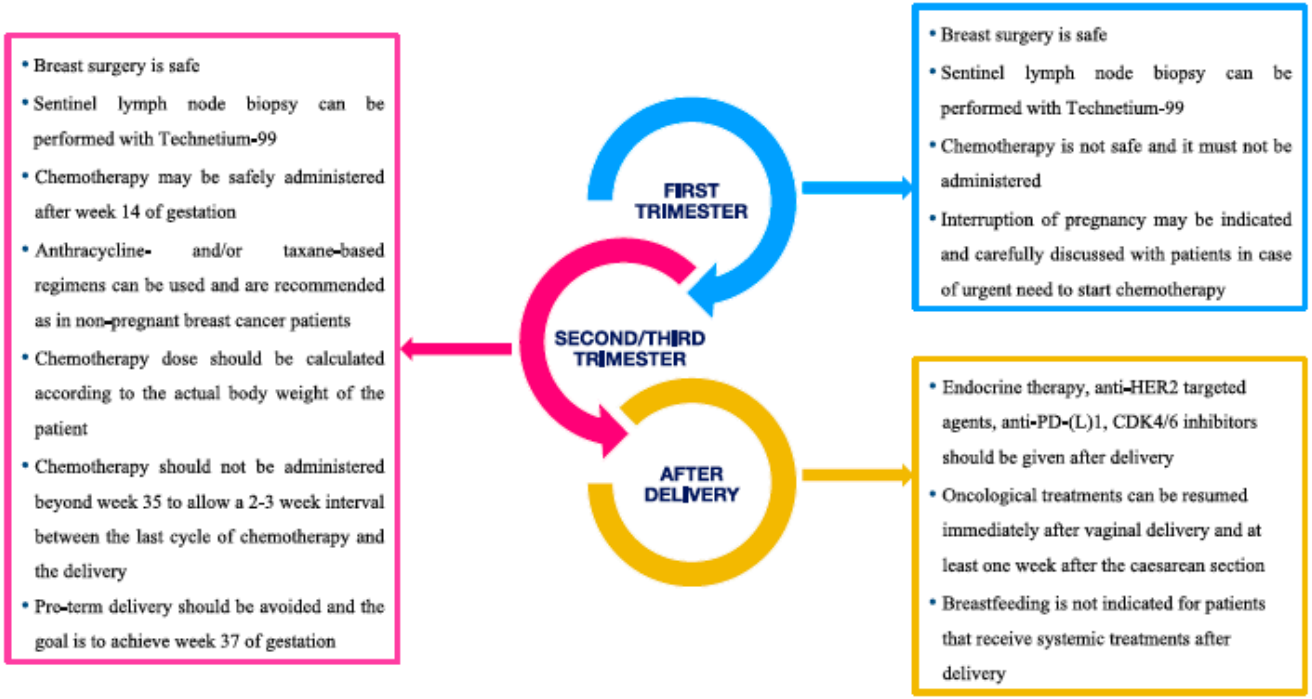


Figure 1. Summary of management's recommendations according to gestational age or post-partum period.

Voie accouchement:

- 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)

  - voie basse: 40-50%
  - césarienne:30 à 60%

- but = éviter infection néonatale dans un contexte de neutropénie

Van Calsteren 2010, Hahn 2006, Mir 2007

Terme

Accouchement:

- selon planning chimio, antécédents obstétricaux, préférence patiente

- Plus d'accouchements prématurés spontanés:
  - accouchements prématurés: 8/62 = 13%
  - dans la série de Van Calsteren (2010) ptes traitées par chimio ∀le K pdt grossesse; (= 4% dans population générale)

  - Accouchement spontané = 37,8 sem
  - Accouchement déclenché = 36,4 sem

- Déclenchement à partir de 36 semaines
  - 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)

ALLAITEMENT

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

- Autorisé après le traitement (échec dans 45% des cas). *Cardonick 2010*

Fetal / newborn outcomes

- A population-based cohort study 11,846,300 births
  - increased risk of prematurity (OR =4.84, 95% CI 4.05–5.79)
  - rupture of membranes (OR=1.79, 95% CI 1.06–3.05), as compared to pregnant women without cancer.
- No associations were observed with intrauterine growth restriction or congenital anomalies

- *Shechter Maor, G.; Czuzoj-Shulman, N.; Spence, A.R.; Abenhaim, H.A. Neonatal outcomes of pregnancy-associated breast cancer: Population-based study on 11 million births. Breast J. 2019, 25,86–90.*

CAT 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

CAT en pratique

- 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 le décision finale revient toujours à la mère

Conclusion

- 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

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 fœtale, ce en l’absence de chimio).
  Lehner R 2001