

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

# **Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale**

—

**Volume 2008  
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2008*

# **Structuration nationale pour la prise en charge des cancers en cours de grossesse - Réseau CALG (Cancers Associés à La Grossesse)**

R. ROUZIER<sup>1</sup>, A. CHAUVEAUD<sup>2</sup>, P.-Y. ANCEL<sup>3</sup>, J.-L. BRUN<sup>4</sup>,  
O. MIR<sup>5</sup>, P. MORICE<sup>6</sup>, R. FRYDMAN<sup>2</sup>, J.-M. TRELUYER<sup>7</sup>, S. UZAN<sup>1</sup>  
(Paris)

## **INTRODUCTION**

L'association cancer et grossesse est définie comme la découverte d'un cancer du sein pendant la grossesse et jusqu'à un an après l'accouchement. Il s'agit d'une situation de plus en plus fréquente car les grossesses dans la 3<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> décennies sont de plus en plus fréquentes [1, 2]. Diagnostiquer un cancer durant une grossesse est un événement terrible pour la patiente, sa famille et les médecins. En dehors de la radiothérapie, la plupart des traitements indiqués pour la

National network for the management of pregnancy-associated cancers - CALG Network  
Titre courant : Réseau CALG (Cancers Associés à La Grossesse)

- 1 - Hôpital Tenon - Service de Gynécologie Obstétrique - 4 rue de la Chine - 75020 Paris
- 2 - Hôpital Antoine Béchère - 175 rue de la Porte de Trivaux - 92140 Clamart - Service de Gynécologie Obstétrique
- 3 - INSERM-UMR S149-IFR69 - Unité de Recherches Epidémiologiques en Santé Périnatale et Santé des Femmes - Hôpital Tenon - 4 rue de la Chine - 75020 Paris
- 4 - Hôpital Pellegrin - Service de Gynécologie Obstétrique - Place Amélie Raba-Léon - 33076 Bordeaux
- 5 - Département d'Oncologie Médicale - Université Paris Descartes - Paris
- 6 - Institut Gustave Roussy - 39 rue Camille Desmoulins - 94805 Villejuif
- 7 - Hôpital Cochin-Saint Vincent de Paul - APHP - Université Paris V - Service de Pharmacologie - 27 rue du faubourg Saint-Jacques - 75679 Paris cedex 14

prise en charge d'un cancer sont autorisés, néanmoins l'utilisation de la chimiothérapie chez les femmes enceintes n'est consolidée par aucune donnée de pharmacologie.

Nous rapportons dans cet article une synthèse des données épidémiologiques, cliniques et de toxicité qui ont conduit à la création d'un réseau de prise en charge des femmes ayant un cancer associé à la grossesse.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Le cancer est la 2<sup>e</sup> cause de mortalité chez les femmes âgées de 25 à 44 ans [3]. L'association du cancer et de la grossesse définie par la survenue d'un cancer pendant la grossesse et jusqu'à un an après l'accouchement concerne entre 1/1 000 et 1/6 000 patientes [2, 4, 5]. En France, son incidence est estimée à 450-500 cas par an. Les cancers les plus fréquents pendant la grossesse sont le cancer du sein, le cancer du col ; puis les lymphomes et les leucémies [6-9]. L'incidence du cancer du sein varie entre 1 et 3 cas pour 10 000 grossesses selon les séries [1, 10-13]. Elle augmente avec l'âge des femmes [14, 15]. Il s'agit d'une situation de plus en plus fréquente car l'âge maternel lors des grossesses est de plus en plus avancé. Si la grossesse réduit le risque de cancer du sein la vie durant, des travaux montrent une augmentation transitoire de ce risque après une naissance, en particulier chez les primipares âgées de plus de 35 ans [16-18]. Ceci s'explique par les modifications physiologiques liées à la grossesse, en particulier l'augmentation des concentrations en œstrogènes, qui favorisent la croissance et/ou prolifération de cellules tumorales préexistantes [19, 20]. À long terme, la grossesse pourrait par contre avoir un effet bénéfique en favorisant la différenciation cellulaire, et donc en diminuant la susceptibilité aux stimuli carcinogènes [16].

Le pronostic des femmes atteintes de cancer pendant leur grossesse semble plus défavorable que celui des femmes non enceintes. Les auteurs estiment de 10 % à 40 % la réduction de la survie à 5 ans [1, 21, 22]. Ce résultat est en partie lié au jeune âge et aux stades souvent plus avancés de la maladie au moment du diagnostic. De plus, les atteintes ganglionnaires, les formes inflammatoires et les tumeurs non hormono-dépendantes étant plus fréquentes chez les femmes enceintes [1, 10]. En effet, le cancer du sein associé à la grossesse est souvent diagnostiqué tardivement et traité avec retard. Plus le traitement est

retardé, plus le risque d'envahissement ganglionnaire est important. Il en est de même pour des cancers diagnostiqués après la grossesse : le pronostic de ces cancers du sein est d'ailleurs d'autant plus péjoratif que le diagnostic du cancer est proche de la dernière grossesse [22-24], confirmant les liens particuliers existant entre cancer et grossesse.

Certains auteurs estiment que le cancer par lui-même ne modifie pas le pronostic de la grossesse, en dehors de situations extrêmes (cancer en phase terminale). Interrompre la grossesse est donc très discutable. Néanmoins, en cas de traitement au premier trimestre par une chimiothérapie, l'augmentation du risque d'avortement spontané, de mort fœtale et de malformations majeures doit faire discuter l'interruption médicale de grossesse [25]. Bien que les effets soient moins importants au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse, ces traitements ne sont pas sans risque pour la mère et le fœtus. En réalité, nous manquons de recul pour pouvoir estimer les effets de ces traitements sur la santé de l'enfant.

## SPÉCIFICITÉS THÉRAPEUTIQUES

La chirurgie est le traitement de choix du cancer du sein, y compris pendant la grossesse. Seule la technique du ganglion sentinelle n'est pas recommandée. Malgré la toxicité des agents antinéoplasiques, la chimiothérapie peut être envisagée au cours de la grossesse [21]. Les traitements utilisés sont les antimétabolites, les anthracyclines (doxorubicine) et les agents alkylants (cyclophosphamide). D'une manière générale, on évite la chimiothérapie au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Si un traitement doit être entrepris, la doxorubicine est préférée aux autres traitements [28, 29]. Au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, les possibilités thérapeutiques sont plus larges, sous réserve d'une surveillance fœtale stricte [30].

La radiothérapie est théoriquement possible pour les cancers du sein, mais les précautions à prendre sont importantes (doses irradiantes, protection fœtale). En pratique, on évite la radiothérapie au 1<sup>er</sup> trimestre. Elle est envisageable au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, mais il est préférable de la programmer après l'accouchement [1].

La place de l'hormonothérapie est assez faible, car les cancers sont le plus souvent non hormonaux dépendants chez les femmes enceintes. De plus, on ne connaît pas bien les effets tératogènes potentiels de ces

traitements, quelques études rapportant l'apparition d'anomalies génito-urinaires dans la descendance des femmes traitées [25].

## LE RÉSEAU CANCERS ASSOCIÉS À LA GROSSESSE : JUSTIFICATION ET OBJECTIFS

Aujourd'hui, les patientes sont prises en charge de manière empirique sur des données rétrospectives peu contrôlées et les spécificités de la grossesse (pharmacocinétique, impact sur la survie) ne peuvent être prises en compte par manque de données. Ceci justifie l'enregistrement des données épidémiologiques, pharmacologiques et biologiques.

Le caractère innovant du réseau CALG réside dans le fait qu'il constitue une plate-forme unique de coopération et de partenariat entre les services cliniques, et qu'il sera une aide précieuse pour les unités de recherche travaillant sur l'association cancer et grossesse. Il n'existe actuellement aucune structure de ce type : la prise en charge des patientes n'est pas centralisée et donc les pratiques sont diverses et ne reposent pas sur des recommandations validées.

Seuls une structuration et un réseau national labellisés peuvent assurer la mise en place de référentiels validés, et donc une prise en charge optimale selon les données actuelles de la science. L'obtention d'un financement par l'INCA dans le cadre des tumeurs rares témoigne de la volonté des autorités de santé d'une coordination de la prise en charge des patientes confrontées à cette situation.

La mise en place d'une unité de coordination d'un réseau national pour la prise en charge des patientes ayant un cancer associé à la grossesse permettra de faciliter la mise en place de ces projets de recherche ancillaires : registre, prélèvements sériques afin de déterminer la pharmacocinétique des drogues cytotoxiques chez la femme enceinte, évaluation de la pharmacodistribution fœtale et placentaire, exploration de l'oncogenèse spécifique lors de l'association cancer et grossesse.

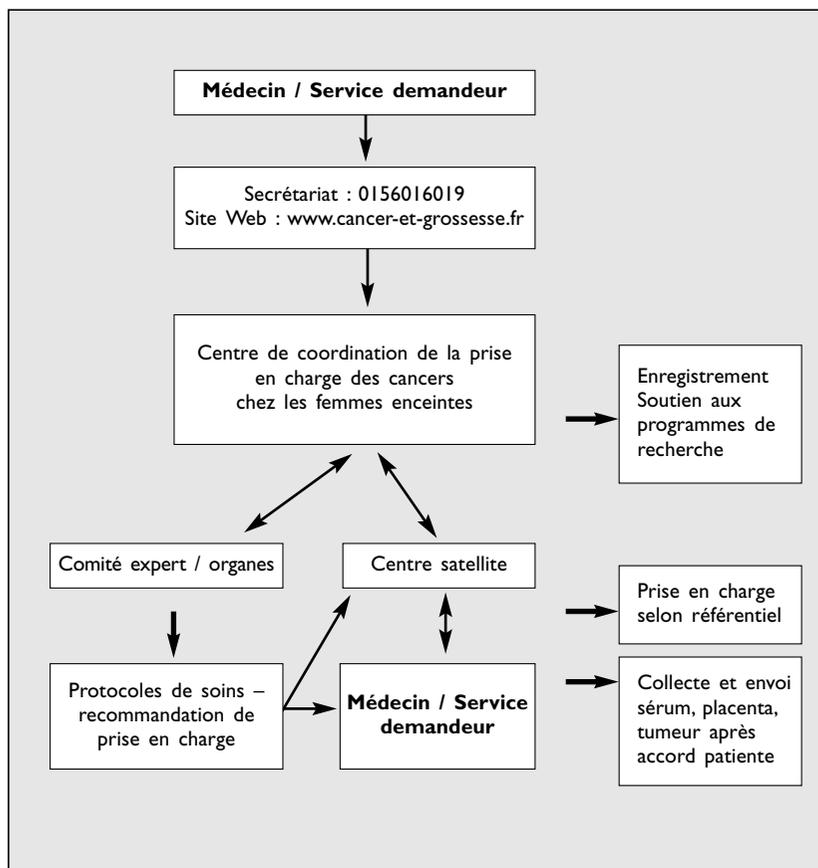
L'organisation de la prise en charge des cancers associés à la grossesse repose sur la création d'un centre de coordination, de comités experts pour chaque organe ou discipline, et de centres satellites dans le cadre des filières régionales ou inter-régionales.

Le centre de coordination reçoit les demandes d'avis directement des médecins le souhaitant par appel téléphonique ou par voie

électronique. La demande est enregistrée, renseignée puis adressée au centre expert adéquat. Le centre est joignable au 01 56 01 60 19. L'adresse du site internet dédié est : [www.cancer-et-grossesse.fr](http://www.cancer-et-grossesse.fr).

La mission première des comités experts est de proposer une prise en charge diagnostique et thérapeutique des patientes ayant une tumeur maligne associée à leur grossesse en s'appuyant sur les référentiels développés et validés. Le centre de coordination, après l'enregistrement et la mise en relation avec le comité expert, assure le retour d'information vers le médecin demandeur et met éventuellement ce médecin en relation avec le centre satellite le plus proche si nécessaire (Figure 1).

Figure 1 : Fonctionnement du centre



Un enregistrement prospectif des situations cliniques permettra d'optimiser ces référentiels. Après validation par les sociétés savantes, ces référentiels seront appliqués par la réunion de concertation pluridisciplinaire. Constituer des comités experts pour la prise en charge des patientes ayant un cancer associé à la grossesse est une initiative unique dont les répercussions concernent à la fois la pratique clinique et la recherche. Les comités constituent une plate-forme spécifique pour l'optimisation de la prise en charge des patientes ayant un cancer associé à la grossesse. Cinq à dix médecins gynécologues-obstétriciens, oncologues ou spécialistes d'organe sont sollicités en fonction des compétences requises.

La mise en place du centre de coordination permet la tenue d'un registre au sein de l'INSERM U149 : recherche épidémiologique périnatale et santé des femmes. Le fonctionnement du réseau s'appuie aussi sur un site internet afin de servir de passerelle de communication entre les médecins demandeurs, le centre coordinateur, les comités experts et les centres satellites : [www.cancer-et-grossesse.fr](http://www.cancer-et-grossesse.fr). L'impression et la diffusion de référentiels permettront une information nationale courant 2008 et 2009.

Un des rôles du centre est d'assurer l'acheminement éventuel de prélèvements biologiques vers un centre de ressource biologique adéquat. En effet, le centre de coordination, avec les Centres de ressources biologiques et Centres d'investigation biomédicale des équipes associées, organise la constitution des sérothèque/placentathèque/tumorothèque. Le premier projet en cours de finalisation est un projet de pharmacocinétique. L'analyse des prélèvements ainsi recueillis sera effectuée en donnant la priorité aux prélèvements concernant les anthracyclines et les taxanes (paclitaxel et docetaxel), du fait de leur utilité indéniable dans les cancers mammaires et gynécologiques qui sont les plus fréquents pendant la grossesse, et du peu de données bibliographiques disponibles à leur sujet. L'objectif de cette étude est de déterminer la pharmacocinétique des molécules cytotoxiques utilisées en cas de cancer associé à la grossesse : anthracyclines et taxanes. Ce protocole va permettre de connaître les effets de la grossesse sur la pharmacocinétique des drogues cytotoxiques les plus utilisées.

### Résumé

*Avec une incidence proche de 0,1 %, la survenue d'une tumeur maligne au cours de la grossesse est un événement rare. Il s'agit de tumeurs mammaires dans la majorité des cas. La complexité de cette situation clinique et la nécessité d'obtenir des données épidémiologiques, pharmacologiques et biologiques complètes, afin de mieux répondre à ces interrogations, a abouti à la création d'une unité de coordination d'un réseau national, pour la prise en charge des patientes ayant un cancer associé à la grossesse, sous l'égide du CNGOF, Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français, avec plusieurs équipes associées réparties sur le territoire national afin d'assurer une structuration nationale pour la prise en charge des patientes. Cette plate-forme financée par l'INCA a pour mission d'aider à une prise en charge homogène et optimale des patientes sur le territoire national et à l'obtention de données épidémiologiques et pharmacologiques. Le projet consiste dans la diffusion de recommandations pour la prise en charge et les traitements des tumeurs pendant la grossesse et à la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaire. Ce projet a aussi pour but de soutenir les travaux de recherche épidémiologique et biologique autour de la thématique des cancers associés à la grossesse, et de créer une sérothèque et une tissuthèque pour l'étude pharmacologique des agents cytotoxiques chez la femme enceinte et chez le fœtus en cas d'interruption médicale de grossesse.*

*Mots clés : cancer et grossesse, centre de référence*

## Bibliographie

- [1] Mathieu E, Merviel P, Barranger E, Antoine JM, Uzan S. Breast cancer and pregnancy: Review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002;31:233-242.
- [2] Merviel P, Salat-Baroux J, Uzan S. Breast cancer during pregnancy. *Bull Cancer* 1996; 83:266-275.
- [3] Hill C, Doyon F. The frequency of cancer in france: Mortality trends since 1950 and summary of the report on the causes of cancer. *Bull Cancer* 2008;95:5-10.
- [4] Haas JF. Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer: A population-based epidemiologic assessment. *Int J Cancer* 1984; 34:229-235.
- [5] Kennedy S, Yudkin P, Greenall M. Cancer in pregnancy. *Eur J Surg Oncol* 1993, 19:405-407.
- [6] Morrow CP. Cancer and pregnancy. In: Morrow CP, Curtin JP. *A Synopsis of Gynecologic Oncology* 5 edition. Edited by Churchill Livingstone. New York: Churchill Livingstone; 1998
- [7] Sivanesaratnam V, Jayalakshmi P, Loo C. Surgical management of early invasive cancer of the cervix associated with pregnancy. *Gynecol Oncol* 1993;48:68-75.
- [8] Vaccarello L, Apte SM, Copeland LJ, Boutselis JG, Rubin SC. Endometrial carcinoma associated with pregnancy: A report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999;74:118-122.
- [9] Querleu D, Cappelaere P, Crepin G, Demaille A. *Cancers et Grossesse*. Paris: Masson; 1977.
- [10] Shah E, Saunders C. Breast cancer and pregnancy. In: *Cancer and Pregnancy*. Barnea ER, Jauniaux E, Schwartz PE (eds). Londres: Springer-Verlag, 2001.
- [11] Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, Thoresen S, Lilleng P, Nesland JM. Pregnancy and breast cancer: A population-based study. *Virchows Arch* 2003;443:44-50.
- [12] Eedarapalli P, Jain S. Breast cancer in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2006;26:1-4.
- [13] Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: Results of linkage with the california cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1128-1135.
- [14] Dinh TA, Warshal DP. The epidemiology of cancer in pregnancy. In: *Cancer and Pregnancy*. Barnea ER, Jauniaux E, Schwartz PE (eds). Londres: Springer-Verlag; 2001
- [15] Edwards BK, Howe HL, Ries LA, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, Wingo PA, Jemal A, Feigal EG. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 2002;94:2766-2792.
- [16] Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekbohm A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994;331:5-9.
- [17] Albrektens G, Heuch I, Kvale G. The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: A prospective study of 802,457 parous norwegian women. *Br J Cancer* 1995;72:480-484.
- [18] Kroman N, Mouridsen HT. Prognostic influence of pregnancy before, around, and after diagnosis of breast cancer. *Breast* 2003;12:516-521.
- [19] Polyak K. Pregnancy and breast cancer: The other side of the coin. *Cancer Cell* 2006; 9:151-153.
- [20] Lesieur B, Vercambre M, Dubernard G, Khosrotehrani K, Uzan S, Aractingi S, Rouzier R. Risk of breast cancer related to pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37:77-81.
- [21] Mathieu E, Merviel P, Antoine JM, Uzan S: Cancer and pregnancy. The point of view of the obstetrician. *Bull Cancer* 2002, 89:758-764.
- [22] Schedin P: Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:281-291.
- [23] Whiteman MK, Hillis SD, Curtis KM, McDonald JA, Wingo PA, Marchbanks PA. Reproductive history and mortality after breast cancer diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004; 104:146-154.
- [24] Rosenberg L, Thalib L, Adami HO, Hall P. Childbirth and breast cancer prognosis. *Int J Cancer* 2004;111:772-776.
- [25] Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283-291.
- [26] McLain CR Jr. Leukemia in pregnancy.

Clin Obstet Gynecol 1974;17:185-194.

[27] Colbourn DS, Nathanson L, Belilos E. Pregnancy and malignant melanoma. *Semin Oncol* 1989;16:377-387.

[28] Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: Embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004;15:146-150.

[29] Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, Keller M, Har-

der S, Theriault RL, Crivellari D, Klingebiel T, Louwen F, Kaufmann M. Breast carcinoma during pregnancy. international recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006;106:237-246.

[30] Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, Goldwasser F. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008;19:607-613.