

# Grossesse après cancer du sein: Délai, suivi et prise en charge de la fertilité



**DR CLAIRE SÉNÉCHAL**  
GYNÉCOLOGUE MÉDICALE  
Oncogénétique-Oncologie médicale  
INSTITUT BERGONIÉ

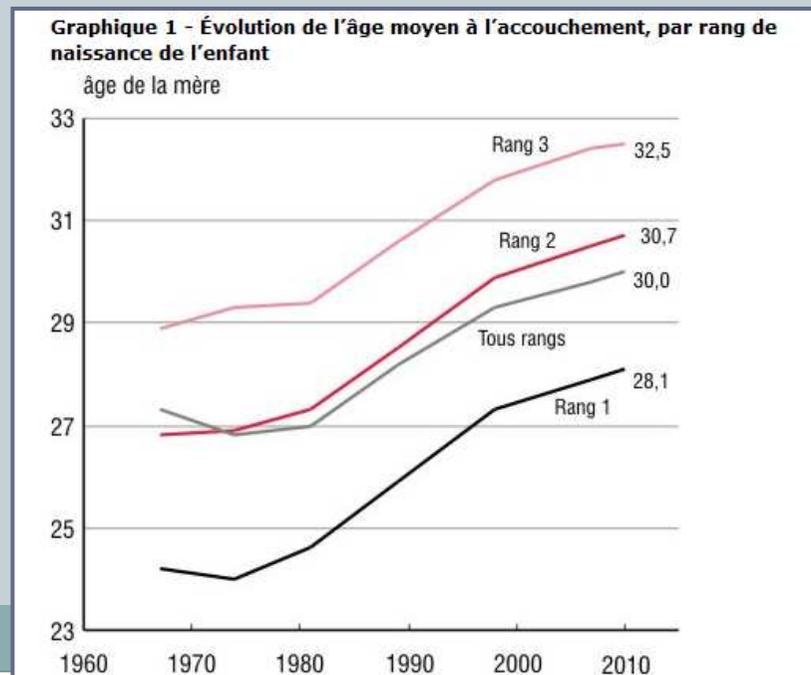
2<sup>ème</sup> Journée du Centre de Préservation de la Fertilité en Aquitaine  
23 Janvier 2016

# Introduction



## Modifications sociétales

- Recul âge à la première grossesse:  
Âge moyen 28ans en 2010
- 22,5% des accouchements après 35ans



*Source INSEE*

# Introduction



## **Cancer du sein**

- Premier cancer chez la femme
- En 2012: 48763 cancer du sein

**2344 cas /an chez des femmes de moins de 40ans**

Soit 4,8% de l'ensemble des cancers du sein

**=> le risque pour une femme de développer un cancer du sein sans avoir accompli son projet parental augmente.**

# Introduction



- Enquête rétrospective en 2015 auprès de 97 patientes atteintes d'un cancer du sein avant 40ans entre 2000 et 2008 de l'Institut Bergonié :
    - 27 patientes soit près de 30% avaient un désir de grossesse au moment du diagnostic
- => Pas si rare

*Données non publiées, mémoire DES du Dr Marina Lamarque*

⇒ **Que sait-on après les traitements  
(+/- préservation de la fertilité)  
de l'impact de la grossesse après un cancer du sein?**

# Grossesse et risque oncologique



# La grossesse augmente t'elle le risque de rechute? A-t'elle un impact sur le pronostic?



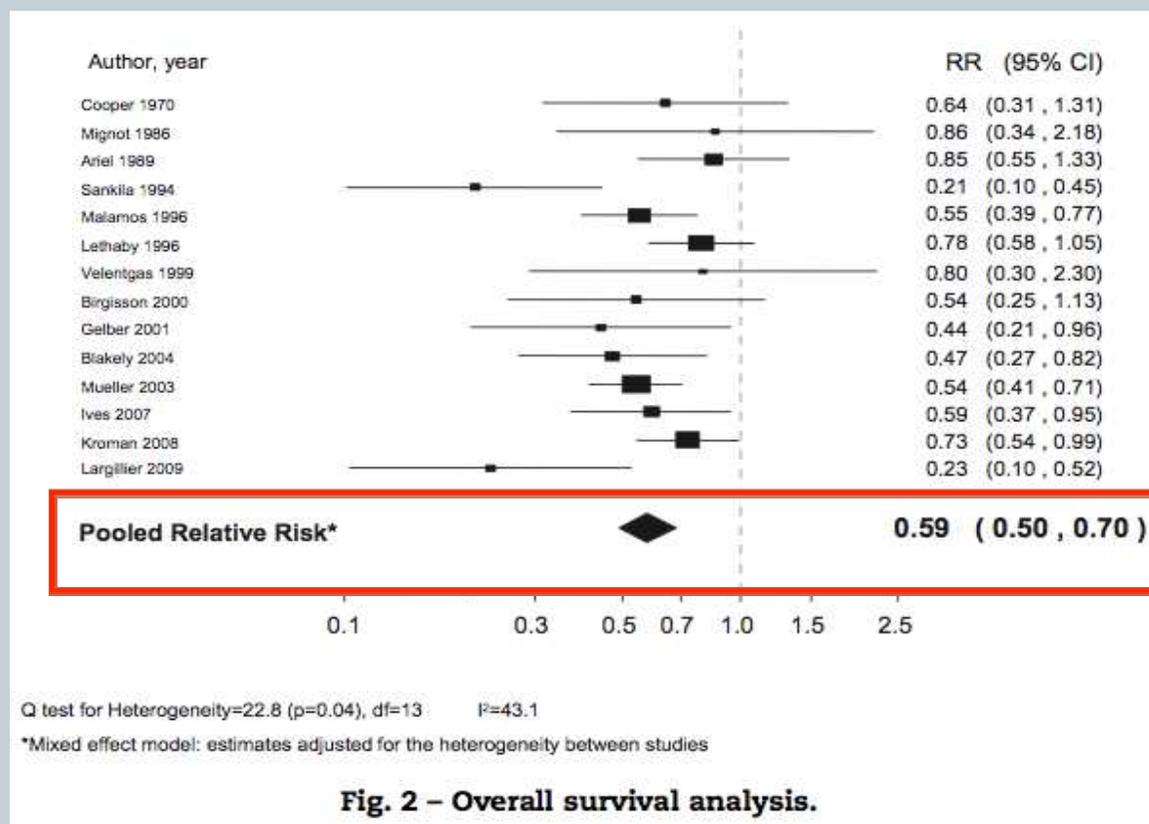
- Le cancer du sein est une pathologie intriquée avec les événements de la vie reproductive:
    - La grossesse et l'allaitement sont des facteurs protecteurs de survenue cancer du sein.
    - La déprivation oestrogénique est un des traitements de cancer du sein
    - Il existe des récepteurs aux hormones sur les cellules tumorales (RO, RP, mais aussi PRL, FSH...)
- ⇒ **Les patientes, voire les cliniciens, sont souvent prudents quant à l'opportunité d'une grossesse après cancer du sein**

# Survie Globale



## Métaanalyse de 14 études

**Avantage en survie globale à la survenue d'une grossesse après un cancer du sein**



# Analyse en sous groupe

En fonction de l'atteinte ganglionnaire

## Negative

	No. of deaths/ No. of participants	
	Pregnant	Non-pregnant
Cooper, 1970	1/16	10/34
Ariel, 1989	7/30	180/600
Lethaby, 1996	2/10	68/207
Mueller, 2003	16/136	152/901
Kroman, 2008	18/107	1150/4887
<b>Subtotal PRR (95% CI)</b>	<b>44/300</b>	<b>1570/6629</b>

## Positive

Cooper, 1970	6/11	12/22
Ariel, 1989	7/16	141/300
Lethaby, 1996	3/4	85/127
Mueller, 2003	25/77	220/550
Kroman, 2008	26/61	1976/4631
<b>Subtotal PRR (95% CI)</b>	<b>67/169</b>	<b>2434/5630</b>

Between-strata Heterogeneity: Meta-regression P-value=0.09

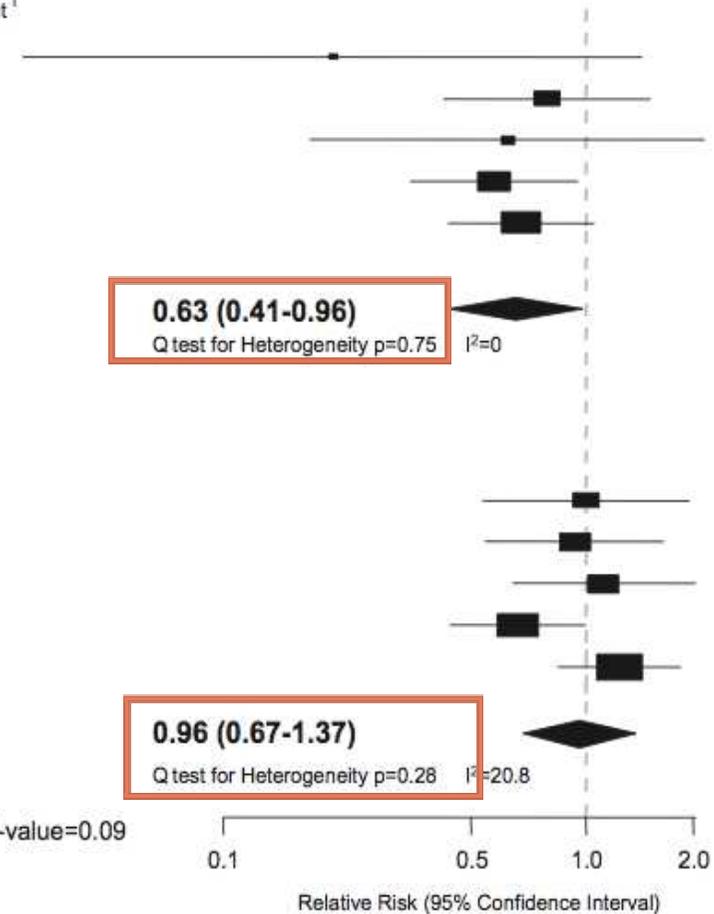
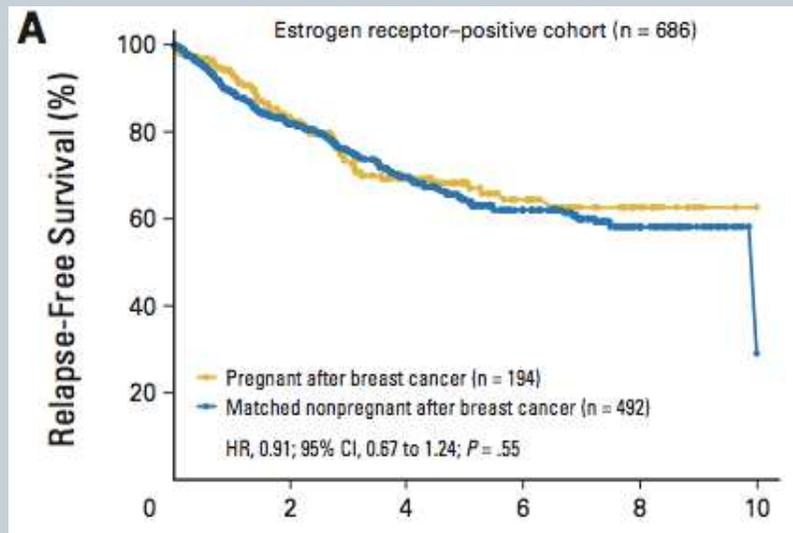


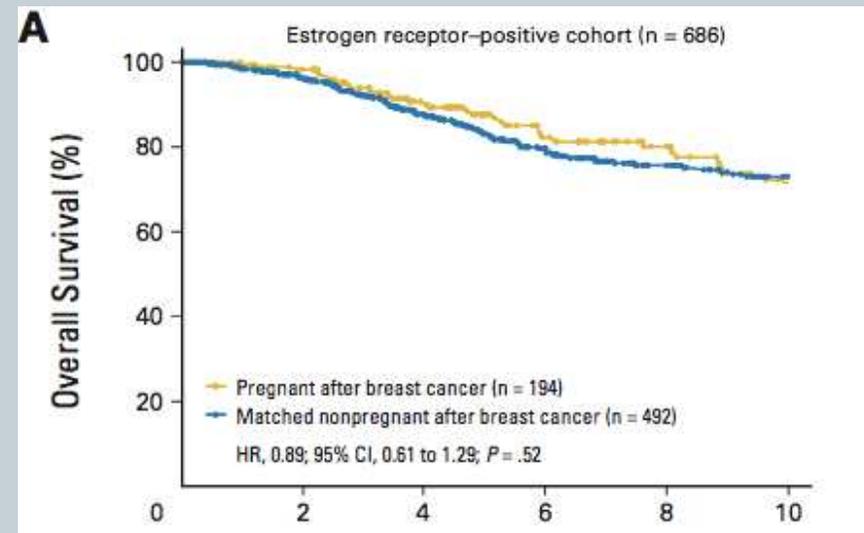
Fig. 5 – Impact of pregnancy on overall survival according to nodal status.

# Analyse en sous groupe

- **Récepteurs hormonaux positifs**



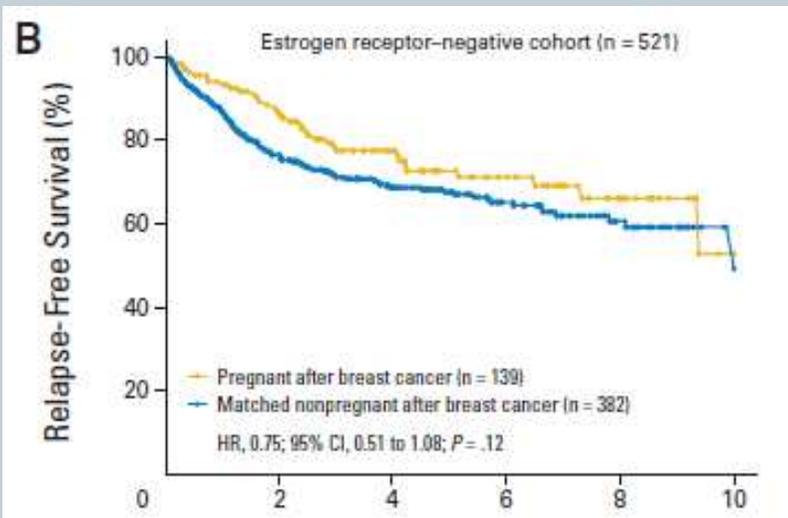
Survie sans récurrence  
HR 0,91; [0,67-1,24, NS]



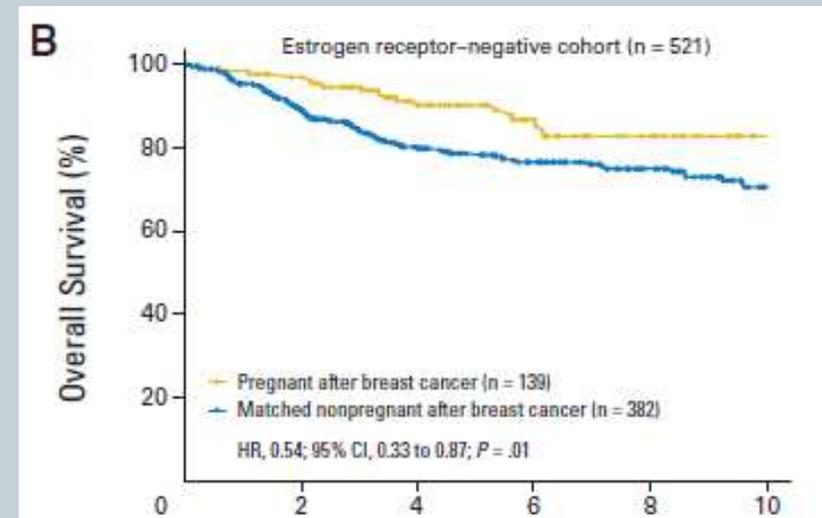
Survie Globale  
HR 0,89; [0,51-1,29, NS]

# Analyse en sous groupe

- **Récepteurs hormonaux négatifs**



Survie sans récurrence  
HR 0,75; [0,51-1,08, NS]



**Survie globale**  
**HR 0,54; [0,33-0,87, p=0,01]**

Survie globale quelque soit les RH: HR 0,72; 95%IC 0,54-0,97, p=0,03

# Grossesse et risque oncologique



- Grossesse après cancer du sein ne semble pas préjudiciable jusqu'ici  
Voire au contraire...
- Même si N+
- Même si RH+

## ⇒ Pourquoi pas?

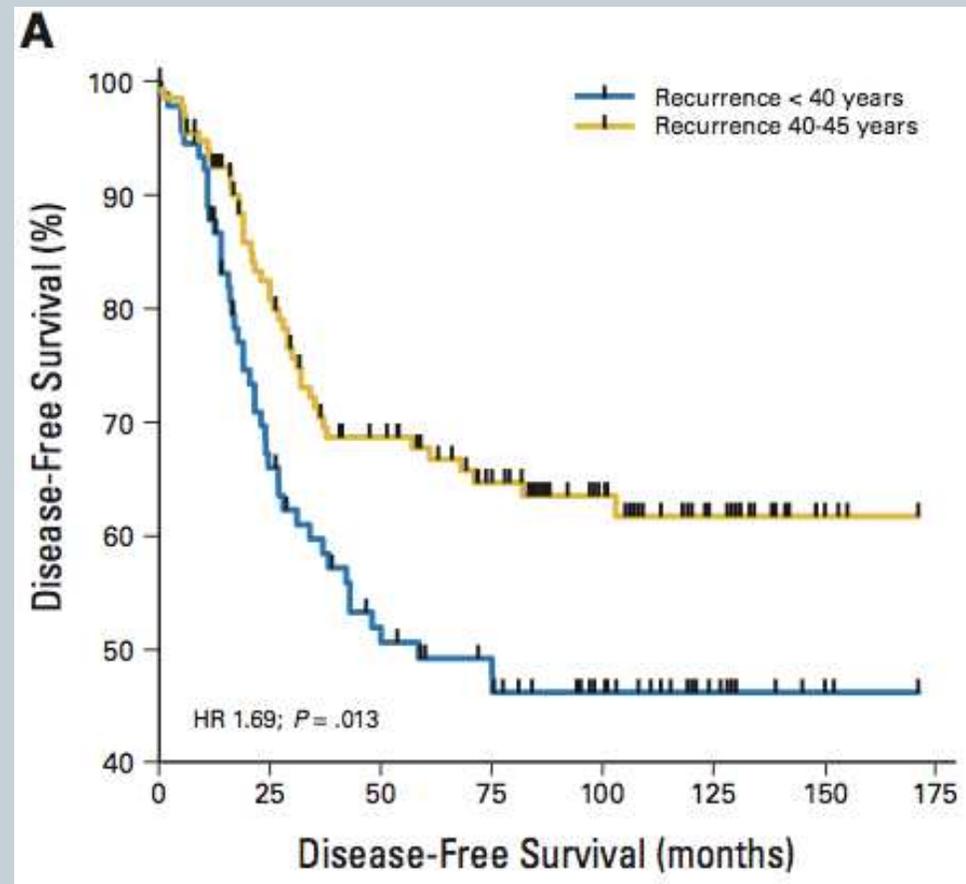
- « **Healthy mother effect** »: concept que celles qui se sentent en bonne santé choisissent de concevoir
- Changements pendant la grossesse pas seulement une augmentation du taux d'oestrogènes:
  - . Modification des récepteurs hormonaux sur les cellules mammaires :  
    ↗ ER  $\beta$ ,    ↘ ER  $\alpha$ ,    ↘ PR
  - . Apoptose des cellules tumorales mammaires exposées à des taux élevés E2+  
    P+ hCG
  - . Système immunitaire renforcé grâce aux antigènes foetaux

# Délai



Il est classique de proposer un délai de 2ans après la fin des traitements :

- Taux de rechute plus important dans les 2 premières années
- Notamment chez les femmes jeunes



# Délai



- Historiquement (Clark RM, 1978; Clark RM 1989) : plus mauvais pronostic si grossesse <6mois <2ans par rapport à un délai > 2ans après le cancer du sein.

- Le contraire retrouvé dans d'autres études:

- Sankila R, Am J Obstet Gynecol 1994; 170(3): 818-23

2548 femmes de moins de 40ans diagnostiquées avec cancer du sein;  
N=91 grossesse après cancer du sein (Accouchement >10 mois)

N=471 groupe control apparié stade, âge, année diagnostic du cancer:  
RR 5,8 de risque de décès (IC95% 2,2-10,3)

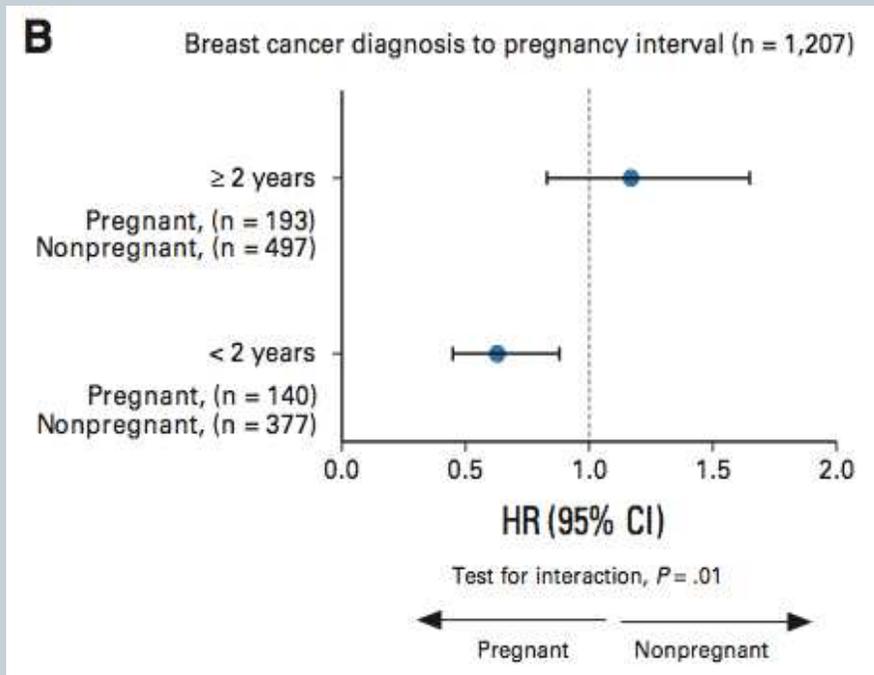
Par rapport au groupe ayant une grossesse entre 10 mois et 2ans après:  
RR 11,3 (IC95% 1,6-82,8)

Par rapport au groupe ayant une grossesse entre 25 et 60 mois après:  
RR 2,6 (IC95% 1,1-6,0)

# Délai



- Azim HA, Peccatori FA, *J Clin Oncol* 2013; 31 (1):43-79



## Survie sans récidence

Ajusté sur HR, statut ganglionnaire, grade histologique, et chimiothérapie adjuvante

⇒ un délai < 2 ans ne semble pas pour autant délétère...

⇒ NE PAS PROPOSER D'INTERRUPTION DE GROSSESSE pour risque oncologique

# Délai



- **Cas particulier des CCIS**

Les CCIS de la femme de moins de 40 ans représentent 4 % de ces CCIS,

⇒ soit 200 à 250 cas par an en France

⇒ pas de risque métastatique, pas de raison oncologique d'imposer un délai une fois le traitement terminé.

⇒ penser à avoir une mammographie récente

# Problème particulier de l'hormonothérapie adjuvante



. Résultats de ATLAS *The Lancet* 2013; 381:805-816

**10ans de Tamoxifène** diminue significativement le risque de récurrence et la mortalité spécifique par rapport à 5ans

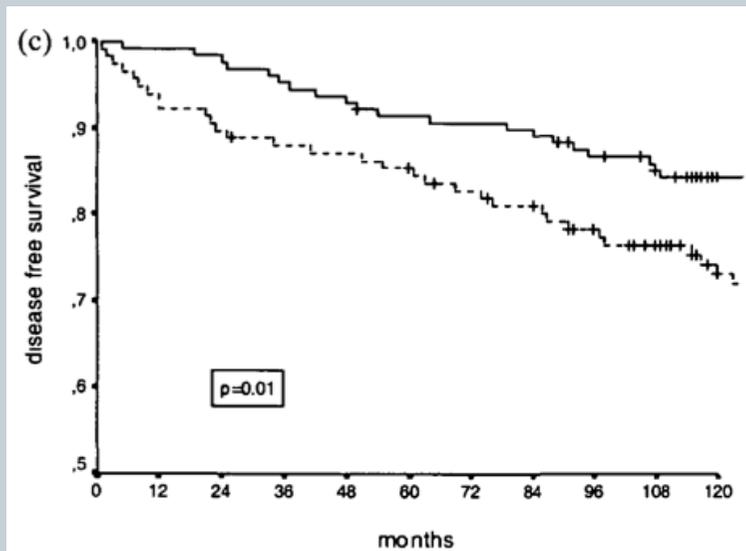
- Interruption de l'hormonothérapie adjuvante nécessaire pour la grossesse:
  - Diminution de l'efficacité de l'hormonothérapie adjuvante
  - Probable intérêt à reprendre le tamoxifène après l'accouchement (non démontré)

# Problème particulier de l'hormonothérapie adjuvante

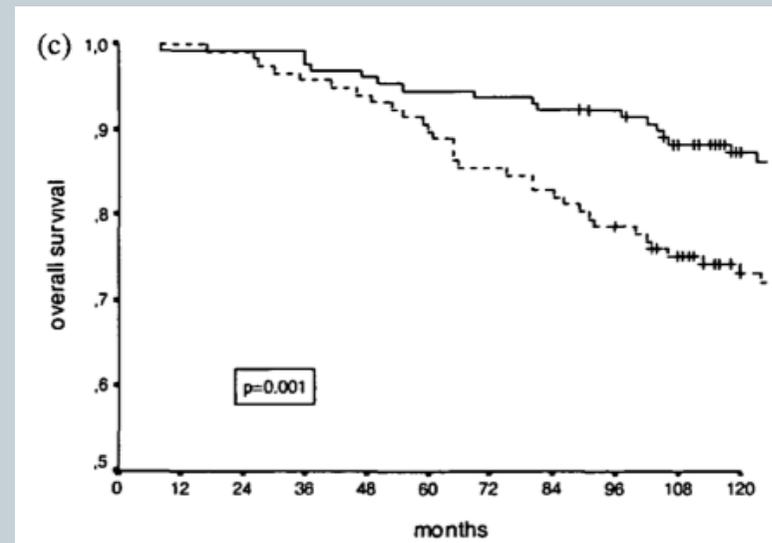
## Argument pour reprise après interruption:

La prise de Tamoxifène plus de 2ans après la prise en charge du cancer du sein semble bénéfique

### Survie sans récurrence RH+



### Survie globale RH+



... control group, — tamoxifen group, + censored patient

# Grossesse et infertilité



# Infertilité



- Préservation de la fertilité n'est pas effectuée pour tout le monde
- L'infertilité est un problème fréquent indépendamment de la survenue d'un cancer du sein
- Peut-on stimuler une patiente ayant eu un cancer du sein? Même si RH+?

Table 4

Previously published case-reports on assisted reproductive technology after breast cancer treatment.

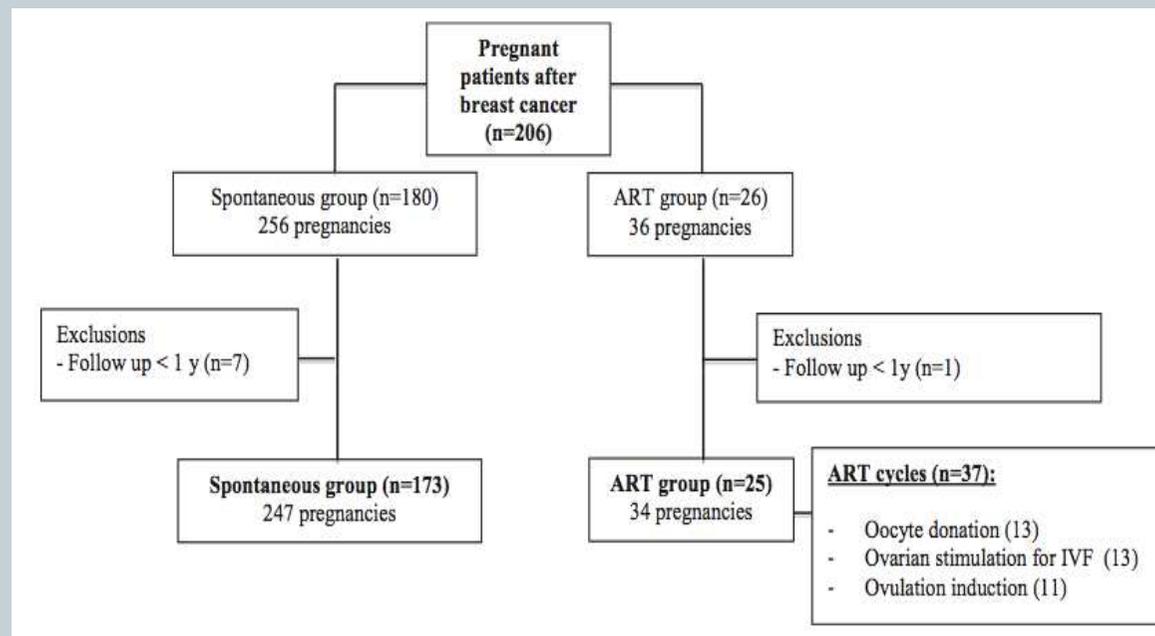
References	N	ER status	IVF cycles (n)	Pregnancy	Follow-up
Das et al. [11]	1	Negative	1	Yes	No
El Hussein et al. [12]	1	Unknown	2	Yes	Yes
Kim et al. [13]	1	Positive	2	No	Unknown
Sanchez-Serrano et al. [14]	1	Negative	4	Yes	No
Schmidt et al. [15]	1	Unknown	2	No	No

ER, oestrogen receptor; IVF, *in vitro* fertilisation.

# Infertilité



Goldrat O, Azim HA, **Pregnancy Following Breast Cancer using assisted Reproduction and its effect on long term outcome.** Eur J Cancer 2015; 51: 1490-1496



Pas de différence significative sur les tumeurs entre les 2 groupes, sauf les G3 significativement moins représentés dans le groupe PMA (36% vs 59%, p=0,033)

# Infertilité



Moyenne de suivi pour grossesses spontanées: 9ans après le cancer  
5ans après la conception

Moyenne de suivi grossesse PMA: 8,5 après le cancer  
4ans après la conception

Table 3  
Long-term survival outcome.

	Spontaneous pregnancy group, N = 173 (%)	ART pregnancy group, N = 25 (%)	P value
Interval diagnosis-last clinical FU (mo)	107	102	0.50
Interquartile range	81–131	85–123	
Interval conception-last clinical FU (mo)	63	50	0.06
Interquartile range	37–89	27–72	
Cancer related events (%)	28 (16)	2 (8)	0.54
Local recurrence	8 (4.6)	0	
Distant recurrence	10 (5.7)	2 (8)	
Contralateral breast cancer	7 (4)	0	
2nd primary cancer (non-breast)	3 (1.7)	0	
Death (n)	11 (6.3)	1 (4)	

ART, assisted reproductive technology; FU, follow-up; mo, months.

# Infertilité



- Peu de données
- Protocoles non renseignés  
a priori les même qu'en préservation de la fertilité  
afin de limiter les taux d'E2
- Accord de l'équipe d'oncologie (RCP)
- Bilan d'extension

# Grossesse après cancer du sein et risque obstétrical



# Tératogénicité des traitements



- **la chimiothérapie:**

Le CRAT: « Aucune donnée fiable ne permet à l'heure actuelle de répondre précisément à cette question. Chez la femme, la sensibilité chromosomique maximale de l'ovocyte s'observe certainement lors de la reprise de la méiose et mieux vaut attendre le cycle menstruel suivant pour que le follicule dominant n'ait pas été exposé. Si l'on veut, par prudence, éliminer les follicules exposés en phase de croissance, **il faudra alors attendre au moins trois mois.** »

- **Le Tamoxifène:**

malformations du sinus uro-génital notamment, (Dystilbène like), foetus femelle > mâle

**Attendre 3 mois après l'arrêt du tamoxifène**

# Risques obstétricaux des grossesses après cancer du sein



- Dalberg K, Eriksson J, PloS Med 2006; 3 (9): e336 : n=331 controls= 2 870 518

Césarienne	OR 1,3 (95%IC 1,0-1,7)
Accouchement prématuré <32SA	OR 3,2 (95% IC 1,7-6,0)
Poids de naissance <1500g	OR 2,9 ( 95%IC 1,4-5,8)
Malformations	OR 1,68 (95%IC 1,11-2,5)

- Langagergaard V, Gislum M, Br J Cancer 2006; 94: 142-146 : n= 216 controls= 10453

Accouchement prématuré	OR 1, 3 (95% IC 0,7-2,2)
Faible poids de naissance	OR 1,2 (95% IC 0,4-3,8)
Malformations	OR 0,9 (95%IC 0,4-1,9)

- ⇒ **Surveillance obstétricale en maternité de niveau ≥ 2**
- ⇒ **Palpation mammaire mensuelle lors consultation de suivi**

# Allaitement après cancer du sein



- Pas contre-indiqué, peu d'études
- Sein traité : chirurgie avec section des canaux galactophores et surtout la radiothérapie compromet l'allaitement dans la grande majorité des cas.
- Difficulté pour les patientes est dans l'allaitement unilatéral (asymétrie, quantité...)

Et dans l'anxiété générée par la modification de la glande mammaire

# Imagerie mammaire et grossesse



- DÉPISTAGE:

- Pas de dépistage par mammographie au premier trimestre sans que cela soit contre-indiqué (cf le CRAT)
- Possible avec tablier de plomb dès le 2<sup>ième</sup> trimestre

- ANOMALIE:

- mammo avec tablier de plomb, écho, biopsie facile...

IRM pas en dépistage, mais à discuter si nécessaire...

# CONCLUSION



- La Grossesse après un cancer du sein ne semble pas délétère.
- **Organisation si possible du projet de grossesse:**
  - Classiquement: **Délai 2ans voire 3ans** si mauvais pronostic pour éviter la situation de récidence
  - Cas particulier RH+ = 5ans de Tamoxifène voire 10ans

attention délai et « période reproductive » avec diminution de la réserve ovarienne liée aux traitements

- Délai par rapport à la fin de chimiothérapie au moins 3 mois, (téatogénicité), classiquement 1an
- Interruption de l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène 3 mois avant l'arrêt de contraception (retrait DIU...) et reprise après

# CONCLUSION



- Ne pas hésiter à valider en RCP
- Bilan d'extension complet? Obligatoire si PMA
- **Scanner TAP** (+ Cérébral si HER2+ avec mauvais pronostic)
- **Scintigraphie osseuse**
- **Marqueur CA15.3**
- **Mammographie**
- **Echographie cardiaque (FEVG)** si antécédent de chimiothérapie

Paradoxalement tout en rassurant les patientes sur la possibilité de grossesse

# MERCI



- Coordonnées:

Institut Bergonié

229, cours de l'Argonne

33000 Bordeaux

tél: 0547306055 (oncogénétique)/0556337880 (gynécologie)

[c.senechal-davin@bordeaux.unicancer.fr](mailto:c.senechal-davin@bordeaux.unicancer.fr)

- Je remercie Anne Floquet, Camille Chakiba, l'équipe du CFPA, l'équipe d'oncogénétique de l'Institut Bergonié

- Je remercie le CRAT: <http://www.lecrat.fr>

Et le Dr Elizabeth ELEFANT

Chabbert-Bufferet N. ; Bull Cancer. 2015 May;102(5):463-9.