

GROSSESSE APRES CANCER

8^{ème} JOURNEE DU COLLEGE DE
GYNECOLOGIE DU CENTRE VAL DE LOIRE



Tours 16 Décembre 2005



Bruno CUTULI
Polyclinique de Courlancy - REIMS

PLAN

- **Epidémiologie**
- **Effets gonadiques de CT et RT**
- **Aménorrhée induite Ca. Sein / Lymphomes**
- **Grossesse après Ca. du sein**
- **Grossesse après autres cancers**
- **Aspects psychologiques**
- **Prévention de l'infertilité**

RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE (1)

- Nouveaux cancers en France (estimations 2000) :

HOMMES

161.000

FEMMES

117.000

278.000

- Nombre de décès par cancers :

HOMMES

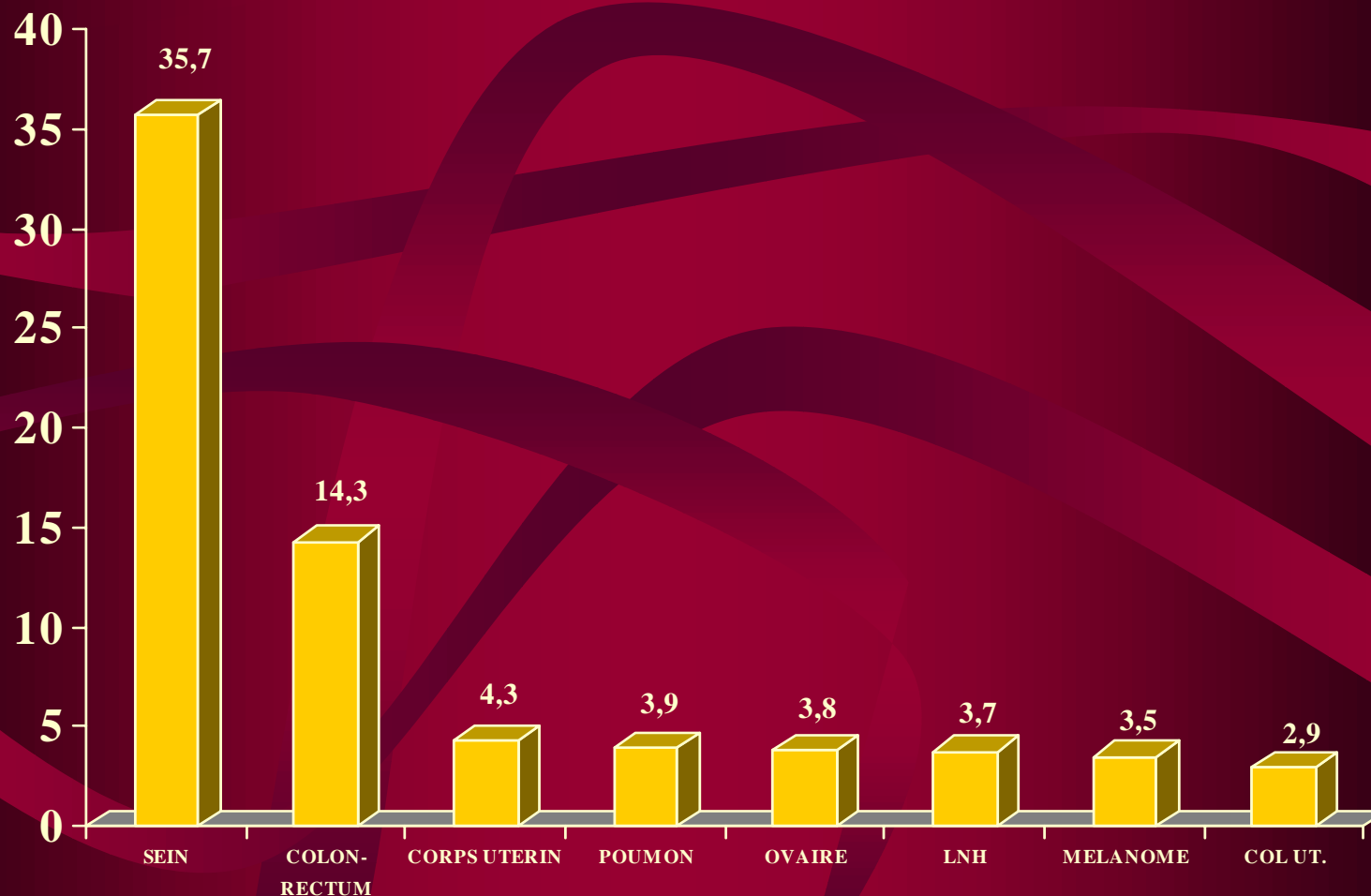
92.300

FEMMES

57.700

RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE (2)

- Les cancers les plus fréquents (Femmes)



- **Au total, 4 à 5% des cancers surviennent avant 35 ans**
- **Cela représente en 2000 environ 12.000 personnes, soit 1/150 dans cette tranche d'âge. Les femmes sont aussi touchées que les hommes**
- **Le cancer est responsable de 6% des décès entre 1 et 35 ans**

LE CANCER AVANT 35 ANS CHEZ L'HOMME LOCALISATIONS ET INCIDENCE ANNUELLE EN FRANCE

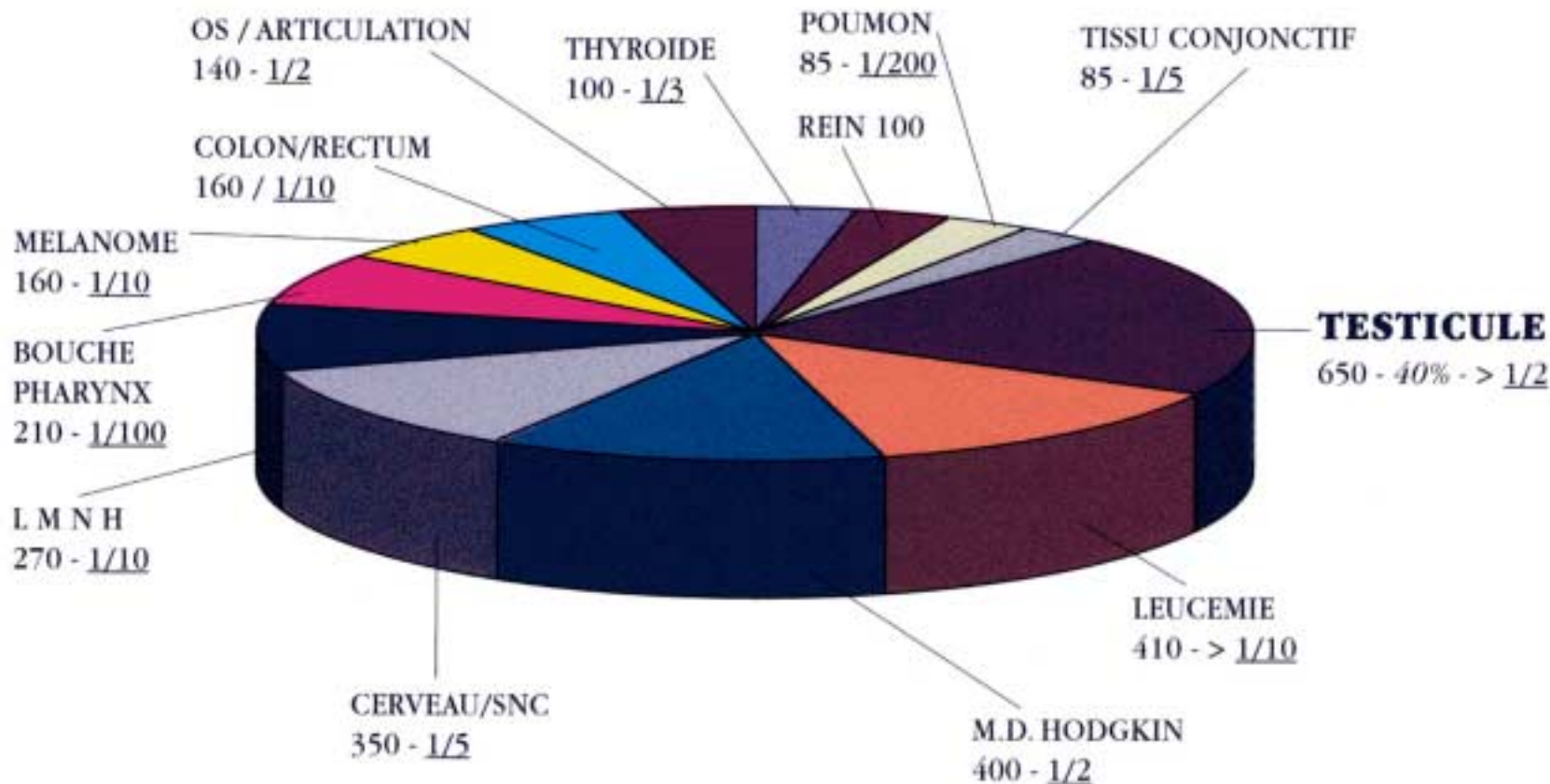


Schéma 1 : Nombre de cas / an - % / cancers tranche d'âge (0 - 35)
rapport cas (0-35) / total cas (0-85).

LE CANCER AVANT 35 ANS CHEZ LA FEMME LOCALISATIONS ET INCIDENCE ANNUELLE EN FRANCE

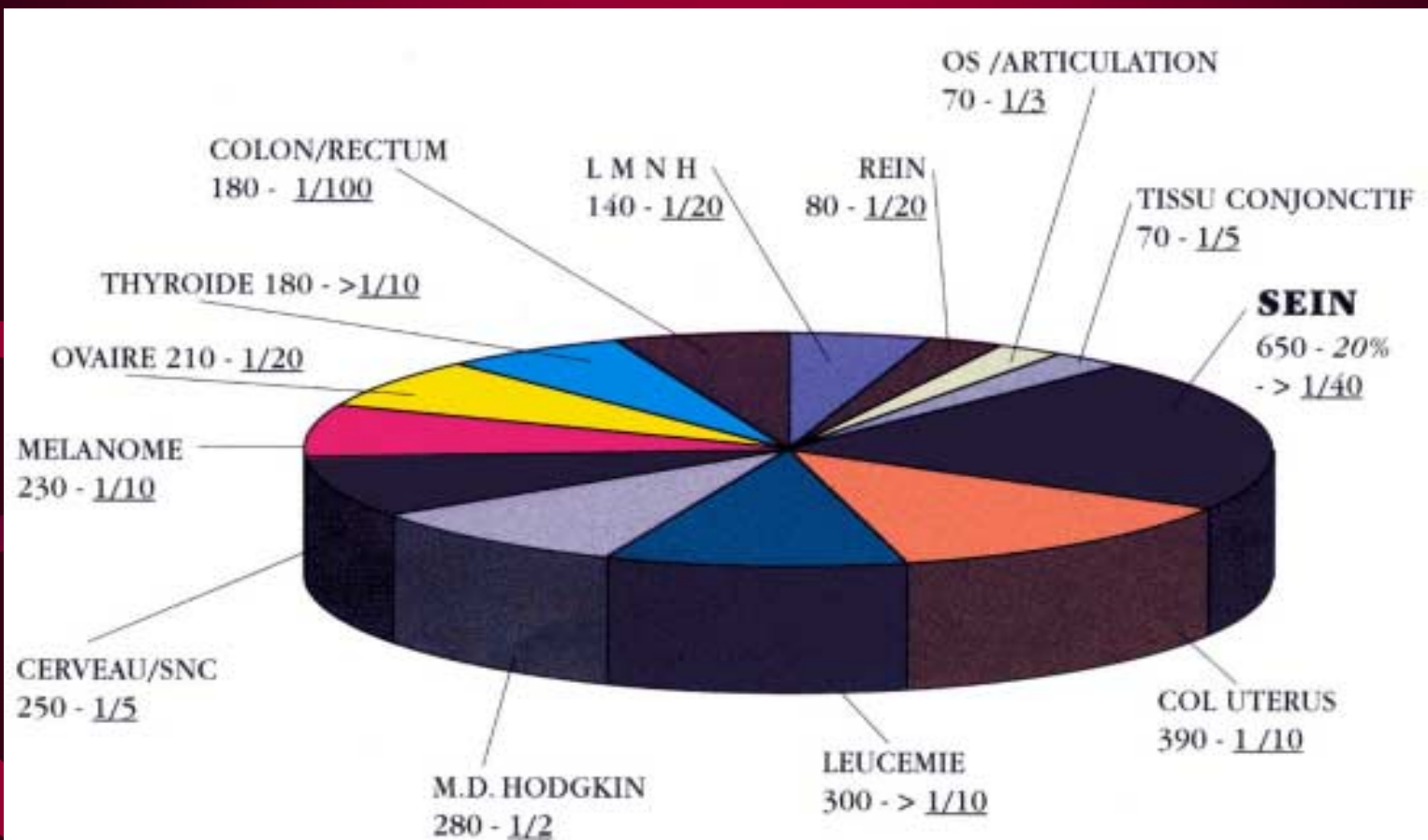


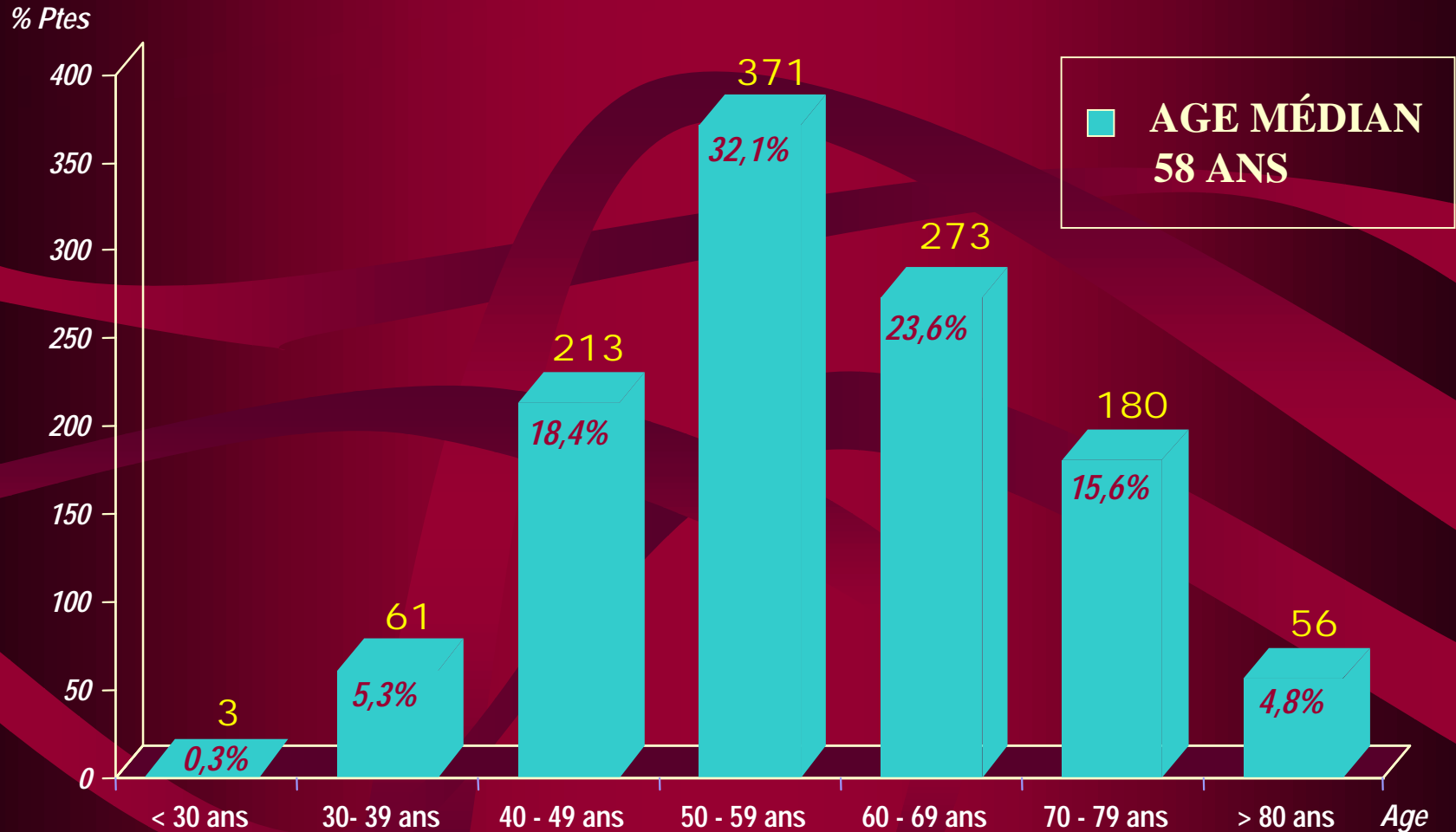
Schéma 2 : Nombre de cas / an - % / cancers tranche d'âge (0 - 35)
rapport cas (0-35) / total cas (0-85).

- **Chez l'enfant de moins de 14 ans, environ 1400 nouveaux cancers sont diagnostiqués par an (garçons : 60%, filles : 40%)**
- **Le cancer est responsable de 20% des décès de l'enfant**
- **Les tumeurs les plus fréquentes sont :**
 - Les leucémies,
 - Les tumeurs du SNC
 - Les LNH,
 - Le neuroblastome
 - Les sarcomes
- **Le taux de survies varient entre 50 et 60%**

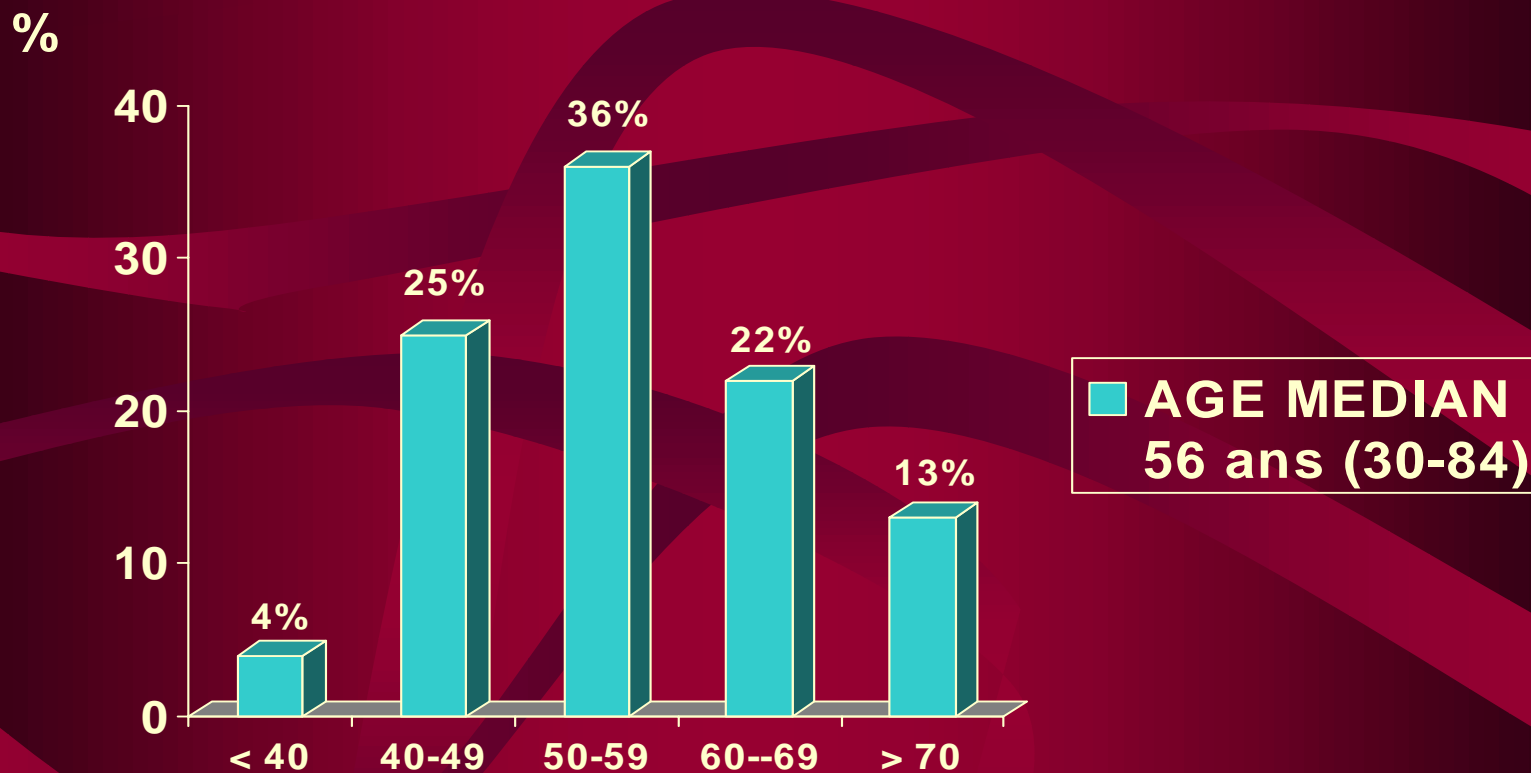
EVOLUTION DES TAUX DE SURVIE A 5 ANS DES DIFFERENTS CANCERS

	1960 - 63	1983 - 89	2000
LLA	4%	72%	90%
LMA	3%	31%	60%
T. OSSEUSES	20%	58%	75%
M. HODGKIN	52%	88%	92%
LNH	18%	67%	B : 90% T : 70%

OBSERVATOIRE NATIONAL DES CANCERS DU SEIN INFILTRANTS (1159 cas)



OBSERVATOIRE NATIONAL DES CCIS (1289 CAS)



N.B : CC : 55 a

CC + RT : 57 a

M : 54 a

INFERTILITE ET CANCER

RISQUE D'INFERTILITE EN FONCTION DU TYPE DE TUMEURS (TT dans l'enfance ou l'adolescence)

Low risk (<20%)

Acute lymphoblastic leukaemia
Wilms' tumour
Soft-tissue sarcoma: stage I
Germ-cell tumours (with gonadal preservation and no radiotherapy)
Retinoblastoma
Brain tumour: surgery only, cranial irradiation <24 Gy

Medium risk

Acute myeloblastic leukaemia (difficult to quantify)
Hepatoblastoma
Osteosarcoma
Ewing's sarcoma: non-metastatic
Soft-tissue sarcoma: stage II or III
Neuroblastoma
Non-Hodgkin lymphoma
Hodgkin's disease: alternating treatment
Brain tumour: craniospinal radiotherapy, cranial irradiation >24 Gy

High risk (>80%)

Whole-body irradiation
Localised radiotherapy: pelvic or testicular
Chemotherapy conditioning for bone-marrow transplantation
Hodgkin's disease: treatment with alkylating-drugs
Soft-tissue sarcoma: stage IV (metastatic)
Ewing's sarcoma: metastatic

Ref : « Fertility preservation for young patients with cancer : who is at risk and what can be offered ? »

Wallace, 2005, Lancet Oncology 209-218

EFFETS GONADIQUES DE LA CHIMIOTHERAPIE (CT) ET DE LA RADIOTHERAPIE (RT)

I - CHIMIOTHERAPIE

- **Les alkylants sont responsables de la plupart des lésions gonadiques graves, par destruction des follicules ou arrêt de leur croissance**
- **L'atteinte ovarienne est alors globale, exocrine et endocrine**
- **La réduction progressive du stock folliculaire explique que la sensibilité ovarienne augmente avec l'âge**

RISQUES ESTIMES D'ATTEINTE GONADIQUE EN FONCTION DU TYPE DE CT

RISQUE

HAUT

CYCLOPHOSPHAMIDE*
IFOSFAMIDE*
BUSULFAN*
MELPHALAN*
PROCARBAZINE
CHLORAMBUCIL*

MOYEN

CISPLATINE
CARBOPLATINE
DOXORUBICINE

FAIBLE

VINCRISTINE
METHOTREXATE
BLEOMYCINE
VINBLASTINE

* = Agents alkilants

EFFETS DES TRAITEMENTS CYTOTOXIQUES

- **La toxicité dépend :**
 - **Type de produits +++**
(problèmes des polychimiothérapies)
 - **Doses cumulées +++**
 - **Age+++**
 - **Durée de traitement**
 - **Association avec RT**
 - **Facteurs individuels**
(méconnus)

II - RADIOTHERAPIE

- Les ovaires sont de plus en plus sensibles à l'irradiation en fonction de l'âge
- Effective sterilizing dose (ESD)

< 1 ans	:	20 Gy
10 ans	:	18 Gy
20 ans	:	16 Gy
30 ans	:	14 Gy
40 ans	:	4-6 Gy (doses estimées)

D'après WALLACE, IJROBP 2005, 62 : 738-44

- **Dans les irradiations pour maladie de Hodgkin, les ovaires reçoivent :**
 - **< 1% de la dose totale lors d'une irradiation sus-diaphragmatique**
 - ~ **4% de la dose totale lors d'un traitement de type "barre lombo-aortique"**
- **Dans les irradiations corporelles totales (10-12 Gy), l'atteinte ovarienne est presque toujours irréversible (aggravée par l'utilisation d'Alkylants à fortes doses)**

AMENORRHEE INDUITE APRES CT : CANCER DU SEIN (1)

BONADONNA (1985) :

< 40 ans : 54%

> 40 ans : 96%

6-12 CYCLES DE CMF

(réversible dans 23%

(irréversible dans 92%)

DUFFY (2005) :

< 40 ans : 12-20%

> 40 ans : 50-70%

4 CYCLES AC

AMENORRHEE INDUITE APRES CT : CANCER DU SEIN (2)

NABHOLTZ : (BCIRG 01)

FAC : 54%

TAC : 51.4%

LEVINE :

FEC 120 : 51%

CMF : 42%

BINES

AC : 34%

ROCHE : (PACS 01)

6 FEC 100 : 68%

3 FEC 100 + 3 TAX. : 72%

N.B : variabilité dans les critères d'évaluation de l'aménorrhée +++

AMENORRHEE INDUITE (%)
EFFET-DOSE POUR LE CYCLOPHOSPHAMIDE
(KOYAMA, CANCER 1977, 39 : 1403-9)

AGE

DOSE CUMULEE DE CPM

> 40 ans

5.2 g

30 – 40

9.3g

20 – 30

20.4 g

AMENORRHEE INDUITE APRES CT LNH ET MALADIE DE HODGKIN (1)

- **Etude du German Hodgkin's Lymphoma study group**
(BEHRINGER K, JCO 2005, 23 : 7555-64)
- **Analyse de 405 femmes < 40 ans incluses entre 1994 et 1998 dans les protocoles HD7, HD8 et HD9 et traitées par 8 cycles de BEACOPP**

RESULTATS

- **Taux global d'aménorrhée (à 3 ans) : 51%**
- **Facteurs de risque :**
 - **Dose « escalated » BEACOPP**
 - **« Advanced stage »**
 - **Age > 30 ans**
 - **Pas de contraception orale (pdt CT)**

AMENORRHEE INDUITE APRES CT LNH ET MALADIE DE HODGIN (2)

- **Expérience de l'Hôpital Saint Louis**
(FRANCHI-REZGUI P, The Hematol. Journal 2003, 4 : 116-20)
- **Analyse de 84 patientes (LNH : 42 ; MH : 42) traitées avant 1997, avec un âge médian de 27 ans et un suivi médian de 100 mois**
- **Multiple schémas de CT utilisés, surtout MOP / ABV Hybride, ACVBP + IFOSFAMIDE et CHOP**

RESULTATS

AMENORRHEE

FERTILITE
PRESERVEE

FERTILITE
RELATIVE

34

31

19

AGE MEDIAN

32

25

25

DUREE
(mois)

8

6

6

HAUTES DOSES

12

3

4

RECIDIVE

12

3

1

- **Au total : 31 patientes (37%) ont eu 40 grossesses (délai médian : 57 mois) :**

- **34 enfants bien portants**

- **1 mort né**

- **1 prématuré**

- **4 IVG**

TRAITEMENT POUR CANCER DU SEIN ET INFLUENCE D'UNE GROSSESSE ULTERIEURE SUR LE PRONOSTIC

- **Trois études cas-témoins anciennes :**
PETERS (1968), COOPER (1970), RIBEIRO (1977)
- **Pas d'influence défavorable de la grossesse sur le pronostic du cancer du sein**
- **Plusieurs autres études rétrospectives confirment cette notion :**
QUERLEU (1986), ARIEL (1989), SANKILA (1994)

ETUDES RECENTES (1)

- **Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence**
(BLAKELY L, CANCER 2004, 100 : 465-9)
- **Analyse de 383 patientes de moins de 35 ans traitées de 1974 à 1998 avec une CT à base d'Adriamycine avec 71% de pN+**
- **47 (12.3%) ont eu au moins une grossesse, (20.7% avant 30 ans et 8.3% après 30 ans)**
- **15 une IVG ou un avortement spontané**

- **Le risque de rechute a été de 23% chez les patientes ayant eu une grossesse versus 54% pour les autres (p=0.4)**

- **Commentaires :**

- **Biais de sélection +++ avec 53% de pN+ pour les femmes ayant développé une grossesse versus 65% pour les autres**

ETUDES RECENTES (2)

- **Effects of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer**

(GELBER S, JCO 2001, 19 : 1671-75)

- **Analyse de 94 patientes (ayant développé 137 grossesses) incluses dans divers essais de l'IBCSG, comparées à 188 témoins ayant les mêmes caractéristiques tumorales initiales**

(44% pN+ et 65% ER+ ; CT : 58%)

DELAI DE CONCEPTION APRES CANCER DU SEIN

- Environ 7% des femmes traitées pour un CS en âge de procréer entreprendront une grossesse, dont **70% dans les 5 ans**
- Nécessité d'évaluer le risque de rechute d'après les paramètres classiques : **pT, pN, SBR**

- **Time distribution of the recurrence risk for breast cancer patients undergoing mastectomy : further support about the concept of tumor dormancy**

DEMICHELI R Breast Cancer Res Treat 1996, 41 : 177-185

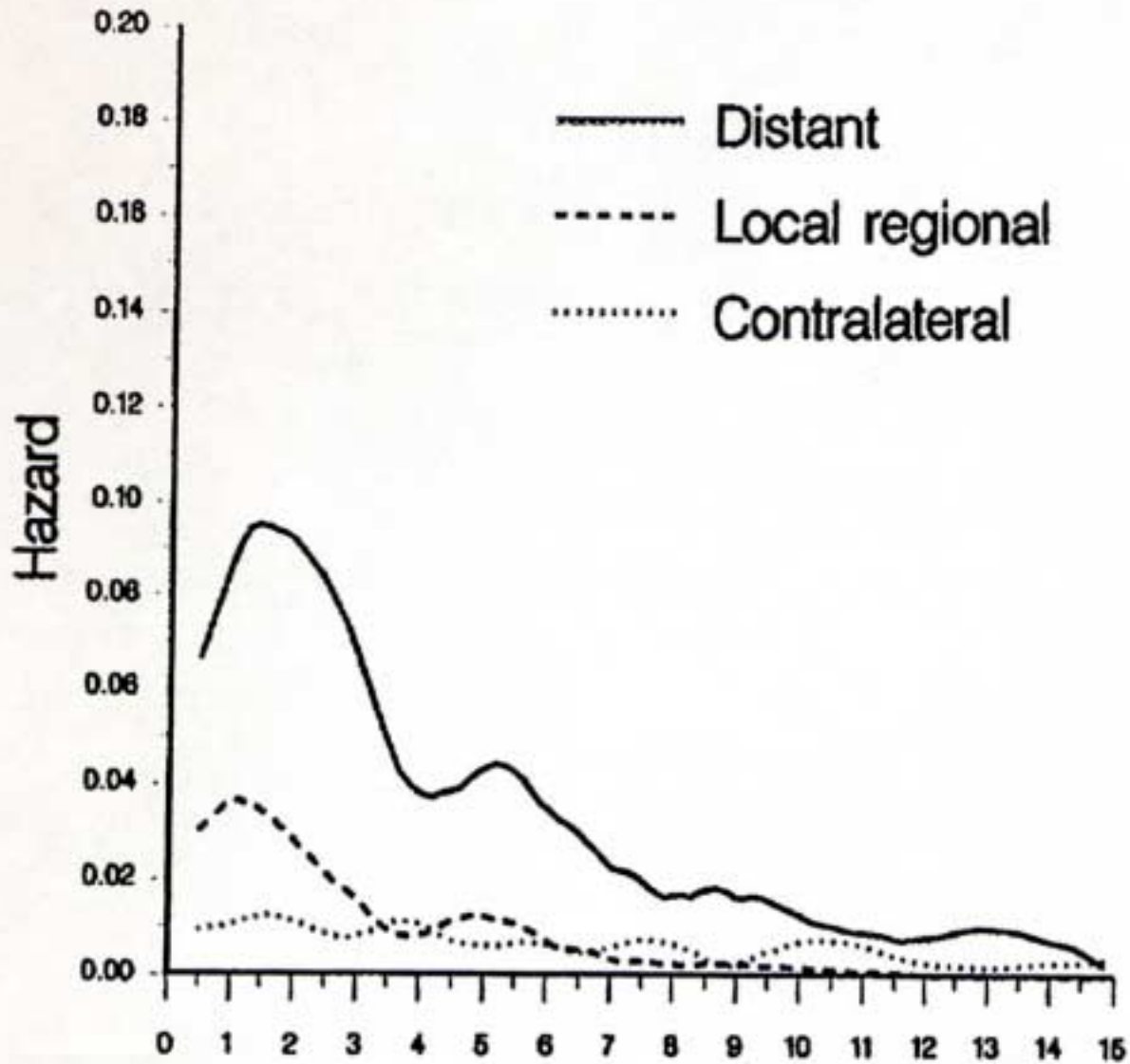
Analyse de 1179 patientes traitées de 1964 à 1980 par MR à l'INT de Milan (49% pN+)

- **2 pics de rechute : 18 mois et 60 mois RR de 4-5 pour les pN+ versus les pN0**

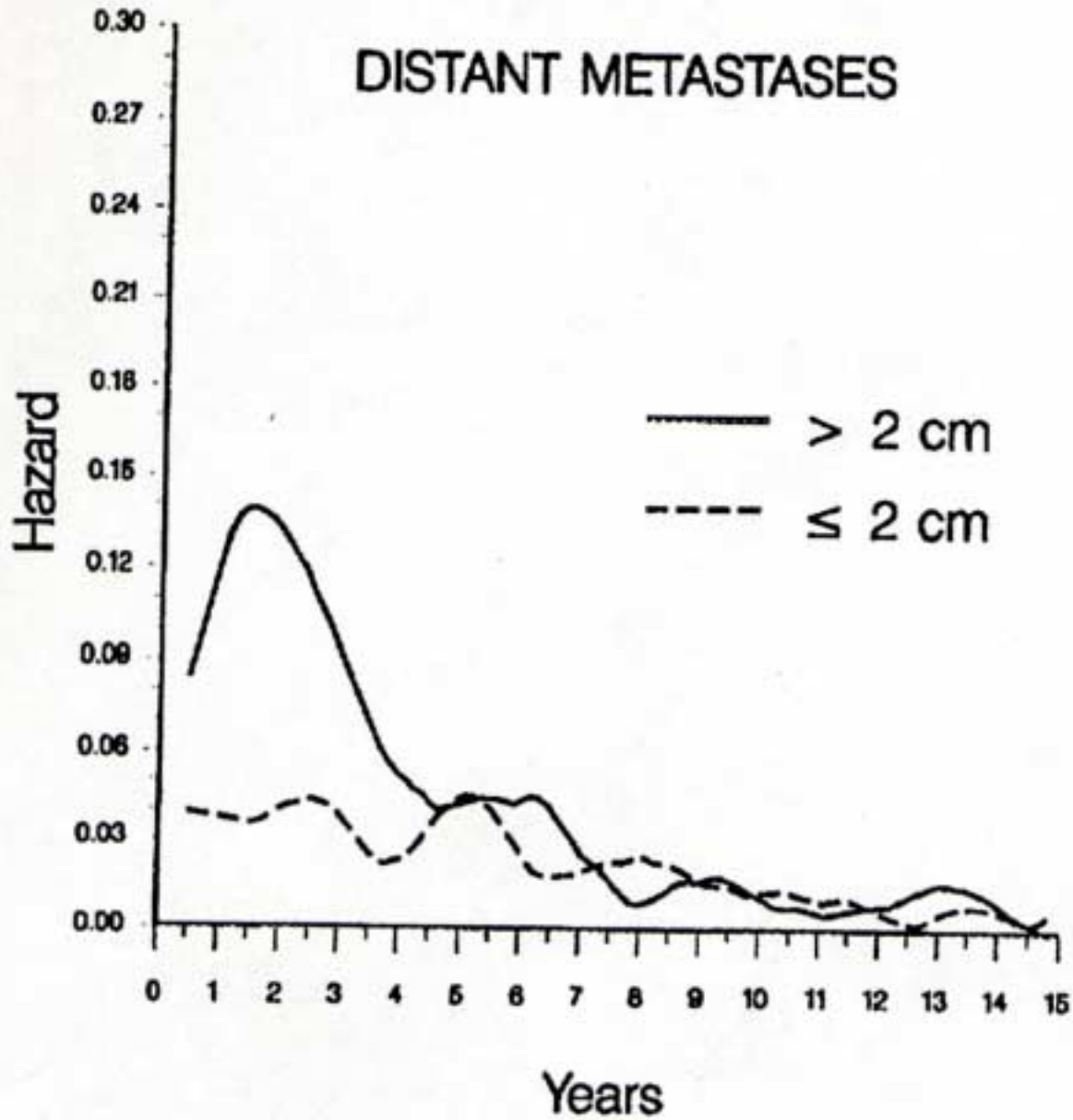
- **588 évènements à 15 ans**

RLR	119 (10%)	20.2%
METAS.	399 (33.8%)	67.8%
CS Cont.	70 (5.9%)	12%

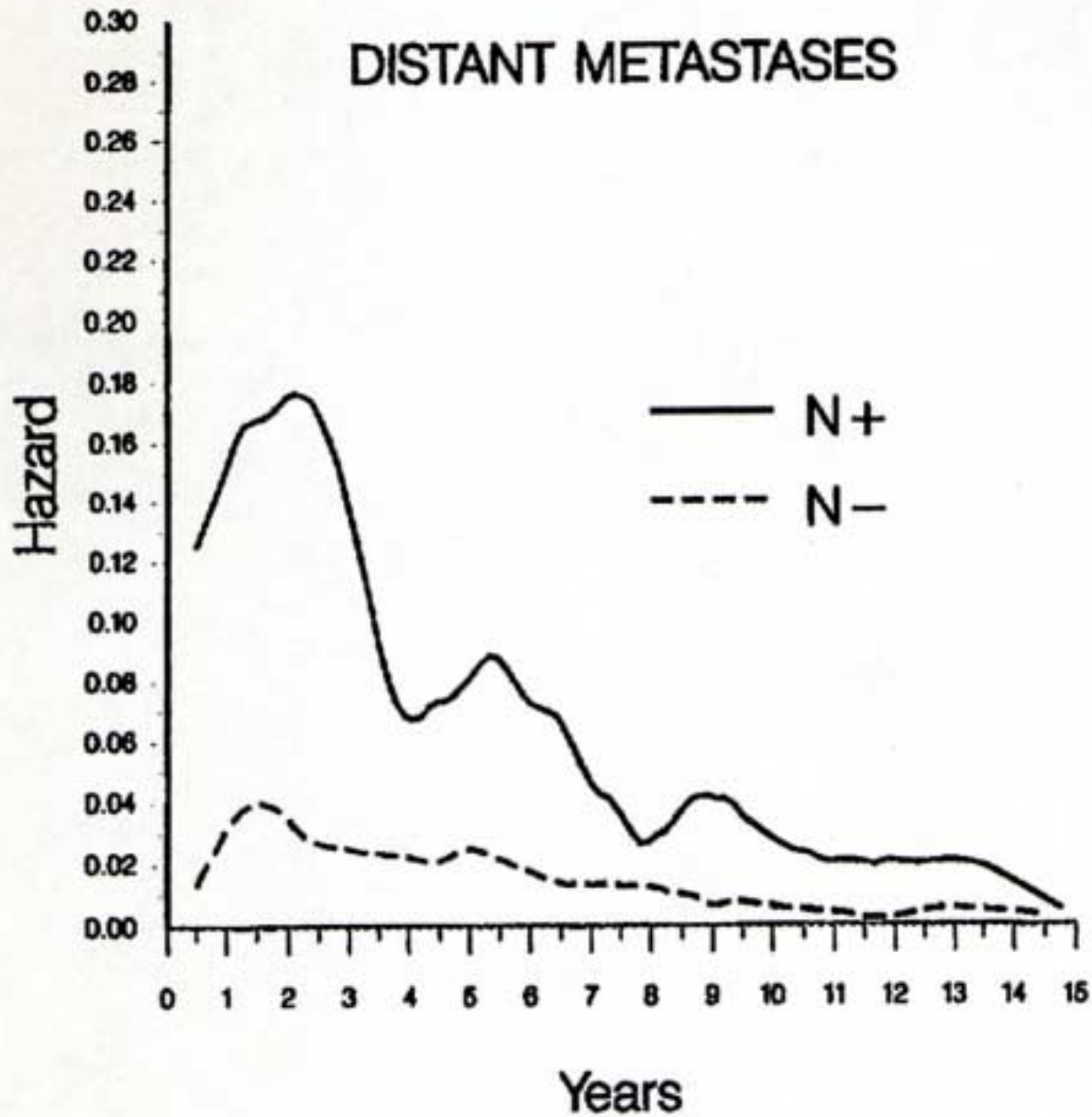
RISQUES D'EVENEMENTS EN FONCTION DU TEMPS



DISTANT METASTASES



DISTANT METASTASES



Habituellement, on conseille :

- 1 à 2 ans après les formes de bon pronostic
- 3 à 5 ans en cas de facteurs de risque de rechute :
pT>2 cm ; pN+ ; SBR III mais il n'y a aucune règle définie
- **Recommandation +++**
 - **discussion en RCP**
 - **évaluation de la situation familiale**
- **RAPPEL : la survenue d'une grossesse ultérieure ne modifie pas le pronostic**



Young Women United Against Breast Cancer™

**What Every
Young Woman
Needs to
Know About
Breast
Cancer...**



fertileHOPE

fertility resources for cancer patients

information

support

hope

a nonprofit organization



fertileHOPE

fertility resources for cancer patients

Childhood Cancer and Fertility: A Guide for Parents

a nonprofit organization



fertileHOPE

fertility resources for cancer patients

Gynecologic Cancers and Fertility

a nonprofit organization



fertileHOPE

fertility resources for cancer patients

Breast Cancer and Fertility

PREGNANCY AND CHILDREN AFTER BREAST CANCER

- **Is it safe for me to get pregnant after breast cancer ?**
- **Is it safe to get pregnant if I am taking Tamoxifen ?**
- **Will cancer treatments have negative effects on children born after my treatment ?**

- **Long-term outcomes of adult survivors of children cancer. Results from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)**

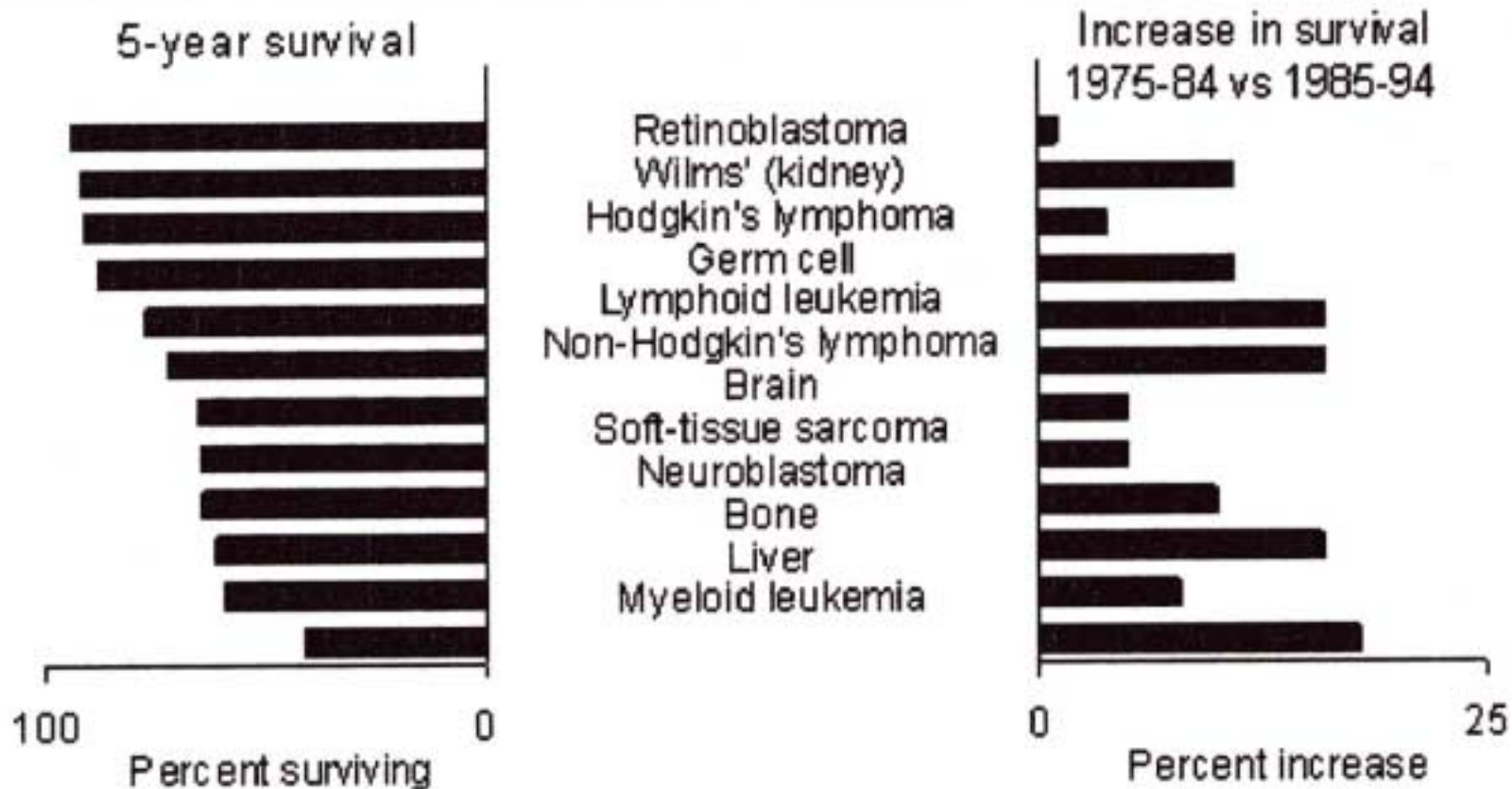
ROBINSON L. Cancer 2005, 104 (suppl 11) : 2557-64

- **Analyse d'une cohorte de 17 300 patients traités avant l'âge de 21 ans entre 1970 et 1986 et ayant au moins 5 ans de survie.**
- **Questionnaire de 24 pages, concernant les aspects médicaux, psychologiques et sociologiques après traitement d'un cancer.**

CHILDHOOD SURVIVAL

Childhood Cancer Survival Rates

(SEER Pediatric Monograph, 1999)



LOCALISATIONS TRAITÉES

LEUCEMIE	4830
HODGKIN	1926
SNC	1872
REIN	1255
SARCOMES (TM)	1245
SARCOMES (OS)	1189
LNH	1082
NEUROBLASTOME	953

TRAITEMENTS

CHIRURGIE	81.2%
CT	80.5%
RT	68%

(dont 44% C+CT+RT)

- **Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer : a report from the Childhood Cancer Survivor Study**

GREEN DM AM J Obst Gynecol 2002, 187 : 1070-80

- **Analyse de la cohorte du CCSS : 1915 patientes**
 - ➔ **4029 grossesses : 63% d'enfants vivants**
 - 1% de prématurés**
 - 15% de FC**
 - 17% d'avortements**
 - 3% en cours**

**Conclusion : légère augmentation du taux de FC chez les patientes ayant eu une RT ovarienne.
Pas d'effet délétère de la CT**

INFORMATION DES PATIENTES SUR L'INFERTILITE

- **Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer**
PARTRIDGE A, JCO 2004, 22 : 4174-83
- **Analyse d'une cohorte de 657 patientes de la Young Survival Coalition**
(www.youngsurvival.org)

CARACTERISTIQUES DES PATIENTES

- **Age moyen au diagnostic :** 33 a
- **Age moyen réponse questionnaire :** 36 a
- **Situation familiale :**
 - 62% mariées
 - 8% concubinage
 - 7% divorcées
 - 23% célibataires
- **Stades :**
 - 0 - 10%
 - I - 27%
 - II - 47%
 - III - 13%
 - NS - 3%
- **ATCD Fam. :** 41%
- **= 1 grossesse à terme (avant CS) :** 48%

**(NB : 13% difficultés de conception, 11% évaluation d'une infertilité
Et 8% traitement pour infertilité)**

RESULTATS

- **39% des patientes ont tenu compte des risques d'infertilité pour le choix du traitement**
- **72% des patientes ont parlé du risque d'infertilité avec leur oncologue et 17% avec un gynécologue spécialisé**
- **Un effort concernant les études sur les problèmes d'infertilité est demandé à la communauté médicale**

POSSIBILITES DE PREVENTION

- **Réduction des doses d'alkylants
(ou substitution si possible)**
- **Réduction des doses et des volumes d'irradiation**
- **Utilisation des agonistes de la LHRH**
- **Techniques de cryopréservation
(ovocytes etc.)**
- **Techniques de préservation du tissu ovarien**