

CANCER PENDANT LA GROSSESSE : importance d'un registre national et européen

M. MHALLEM GZIRI (1), F. GOFFIN (2), F. DEBIEVE (3), F. AMANT (4)

RÉSUMÉ : Un cancer pendant la grossesse est une affection rare, mais dont la fréquence est en constante augmentation. La prise en charge adéquate des patientes enceintes nécessite la mise en place d'équipes multidisciplinaires expérimentées. Une étude européenne prospective et rétrospective a été lancée en Belgique en 2005, par F. Amant (KUL) afin d'enregistrer toutes les patientes présentant un cancer pendant la grossesse qu'elles aient bénéficié d'un traitement pendant ou après la grossesse (chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie) ou aient subi une interruption médicale de grossesse ou une fausse couche. Un suivi de tous les enfants nés après chimiothérapie et radiothérapie est également réalisé. Au niveau national, une étroite collaboration a été mise en place entre les hôpitaux néerlandophones et francophones. Ceci permet un suivi optimisé de toutes les patientes enceintes et de leurs enfants. Les résultats nationaux sont ainsi présentés dans cet article.

MOTS-CLÉS : *Cancer - Grossesse - Registre national*

INTRODUCTION

L'incidence du cancer pendant la grossesse est estimée à 1/1.000-2.000 grossesses (1). Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués sont les cancers mammaires, hématologiques, ou du col utérin et les mélanomes (2). Les options de traitement pouvant être administrés pendant la grossesse incluent la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie (3-5). Le choix thérapeutique doit tenir compte, à la fois, de l'impact sur le développement de l'embryon/foetus et du bénéfice maternel. Il dépend du type de cancer, du pronostic, de l'âge de grossesse et du désir du couple de maintenir ou non la grossesse. Afin d'informer au mieux ces patientes, le Professeur Frédéric Amant a lancé, en 2005, une étude européenne permettant l'enregistrement de toutes les patientes présentant un cancer pendant la grossesse (<http://www.cancerinpregnancy.org>).

Cette étude comprend également le suivi psychologique, neurologique et cardiologique de tous les enfants exposés à une chimiothérapie et/ou une radiothérapie *in utero*.

(1) Gynécologue chercheur, Dienst Gynaecologie en Verloskunde, KUL, UZ Leuven.

(2) Gynécologue oncologue, Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Régional de la Citadelle, Université de Liège.

(3) Gynécologue-obstétricien, Service d'Obstétrique, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain.

(4) Gynécologue oncologue, Dienst Gynaecologie en Verloskunde, KUL, UZ Leuven.

CANCER DIAGNOSIS DURING PREGNANCY :

IMPORTANCE OF A NATIONAL AND EUROPEAN REGISTRATION

SUMMARY : Cancer during pregnancy is relatively rare, but its incidence has been increasing over recent years. A European study has been launched in 2005 by F. Amant (KUL) to register all pregnant patients with a cancer diagnosis with or without treatment during pregnancy (surgery, chemotherapy and/or radiotherapy). All infants exposed to chemotherapy and/or radiotherapy are also followed up by pediatricians, neurologists, cardiologists and psychologists. In Belgium, French- and Dutch- language hospitals are working in close collaboration to follow these pregnant patients. The national results are summarized in this paper.

KEYWORDS : *Cancer - Pregnancy - National registration*

L'étude est également renforcée par la création d'une Task Force au sein de la Société Européenne de Gynécologie Oncologique (http://www.esgo.org/About_ESGO/Pages/TaskForceCancerinPregnancy.aspx).

Une étroite collaboration entre les hôpitaux francophones et néerlandophones est essentielle pour obtenir un suivi national optimal. Les résultats belges sont présentés dans ce document.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

La base de données regroupe un nombre important de patientes européennes ayant présenté un cancer pendant la grossesse depuis 1998 jusque fin juillet 2012. Les patientes enregistrées en Belgique ont fait l'objet d'une analyse plus détaillée afin d'évaluer et de comparer les différents types de cancer au Nord et au Sud du pays. Pour chaque patiente belge, les informations suivantes ont été recueillies : origine, âge, type de cancer, traitement réalisé pendant la grossesse, données relatives à l'accouchement. Le poids de naissance de chaque enfant est également exprimé en percentile selon le Gestation Related Optimal Weight (GROW) software mis en place par Gardosi et al. (6).

L'analyse statistique est réalisée grâce au logiciel Prism v.5 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA, USA). La comparaison entre les différents groupes est réalisée grâce au test de Student. Les résultats sont exprimés en médiane \pm intervalle. Une valeur de $P < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

CANCER ET GROSSESSE : ÉTUDE EUROPÉENNE

Depuis 2005, plusieurs pays ont rejoint l'étude "cancer et grossesse" afin d'enregistrer les patientes et d'optimiser les décisions multidisciplinaires, les traitements et le suivi maternel, foetal et pédiatrique. Actuellement, plusieurs pays dont les Pays-Bas, la République Tchèque, l'Italie, la Grèce, la Pologne, la Suisse et le Danemark, participent, en plus de la Belgique, à l'étude. La base de données actuelle (fin juillet 2012) regroupe 629 patientes atteintes de cancer pendant la grossesse.

Une étude préliminaire publiée en 2010 a permis de tirer certaines conclusions sur le suivi obstétrical et néonatal après un diagnostic de cancer pendant la grossesse (1) : le taux de prématurité est élevé (52,4%) et, particulièrement, le taux de prématurité iatrogène; le taux de retard de croissance intra-utérin est le plus élevé (> 10%) en cas de cancer hématologique, le risque de malformations n'est pas augmenté après traitement pendant la grossesse.

Ces observations ont permis de recommander une programmation de l'accouchement après 35 semaines, dans la mesure des possibilités obstétricales.

Une seconde étude a porté sur le suivi post-natal à long terme des enfants soumis à une chimiothérapie *in utero* (7). Septante enfants ont été examinés en Belgique, aux Pays-Bas et en République Tchèque par des pédiatres, cardiologues, psychologues et neurologues. Aucun trouble de la croissance et aucune augmentation des anomalies neurologiques, cardiaques et auditives n'ont été objectivés. La prématurité est associée à une diminution des fonctions cognitives.

Dès lors, toute prématurité iatrogène doit être évitée si la situation maternelle et oncologique permet la poursuite de la grossesse et le traitement du cancer pendant celle-ci.

CANCER ET GROSSESSE: RÉSULTATS NATIONAUX

Parmi les 629 cas rapportés dans le registre du «cancer et grossesse», on dénombre 345 patientes belges, soit 54,8%. Les patientes sont enregistrées soit directement sur le site online (<http://data.cancerinpregnancy.org/Login.aspx>), soit après avoir communiqué les informations nécessaires à l'un des membres du groupe «cancer et grossesse» basé à Leuven. L'enregistrement de patientes néerlandophones compte pour 63,2%; celui des patientes francophones pour 36,8%.

Données obstétricales (tableau I)

Parmi les 345 patientes belges enregistrées, on recense 4 grossesses gémellaires et une grossesse triple. Le risque de prématurité est estimé à 58,2% dans la population néerlandophone et à 59,2% dans la population francophone. Le risque de retard de croissance intra-utérin n'est pas différent entre les 2 groupes (9,6% au Nord et 7% au Sud du pays) et n'est également pas augmenté en cas de cancer hématologique. Les résultats obstétricaux ont été comparés entre les 2 groupes de patientes et aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

Données oncologiques (tableau II)

Des données complètes sont disponibles pour 327 cas, soit 94,8 %. Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués pendant la grossesse sont les cancers mammaires et les cancers hématologiques. La distribution des différents cancers est indiquée dans le tableau II.

Suite à un diagnostic de cancer pendant la grossesse, trois options sont envisagées :

- l'interruption médicale de grossesse,
- l'instauration d'un traitement oncologique pendant la grossesse,

TABLEAU I. DONNÉES OBSTÉTRICALES
(RÉSULTATS EXPRIMÉS EN MÉDIANE ET INTERVALLE)

	Patientes néerlandophones (218)	Patientes francophones (127)	P
Age maternel lors du diagnostic (années)	32,9 (21,4 à 51,2)	31,2 (19,7 à 46)	0,31
Age gestationnel lors du diagnostic (semaines de grossesse)	21 (1 à 39)	23 (2 à 40)	0,42
Age gestationnel au moment de l'accouchement (semaines de grossesse)	36 (3 à 41)	36 (6 à 41)	0,69
Poids du nouveau-né (grammes)	2.780 (36 à 4.390)	2.755 (48 à 4.200)	0,92
Percentile du poids de naissance	43,5 (0 à 100)	52,5 (0 à 100)	0,27
Apgar 1 minute	9 (2 à 10)	9 (0 à 10)	0,15
Apgar 5 minutes	9 (6 à 10)	9 (0 à 10)	0,10

TABLEAU II. RÉPARTITION DES DIFFÉRENTS CANCERS

	Population néerlandophone (203)	Population francophone (124)	P
Cancers mammaires	100 (49,3%)	57 (46%)	0,59
Cancers hématologiques	40 (19,7%)	28 (22,6%)	0,34
Cancers du col utérin	17 (8,4%)	9 (7,3%)	0,72
Cancers ovariens	11 (5,4%)	4 (3,2%)	0,36
Cancers cérébraux	7 (3,4%)	4 (3,2%)	0,92
Cancers dermatologiques	6 (3%)	5 (4%)	0,60
Cancers du nasopharynx	5 (2,4%)	4 (3,2%)	0,68
Autres cancers (hépatiques, pancréas, sarcomes, thyroïdiens, pulmonaires, côlon, rénaux, vésicaux, ouïraque, tumeur stromale gastro-intestinale (GIST))	17 (8,4%)	13 (10,5%)	0,52

- le report du traitement oncologique après l'accouchement.

L'instauration d'un traitement par chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie est l'option le plus fréquemment rencontrée. Dix traitements différents ont été ainsi répertoriés pendant la grossesse. Le nombre de patientes traitées par radiothérapie et chirurgie est significativement plus élevé dans la population néerlandophone.

Deux traitements particuliers (herceptine et tamoxifène) ont également été retrouvés dans la base de données. La première patiente, atteinte d'un cancer du sein, avait bénéficié d'un traitement chirurgical, complété par chimiothérapie et radiothérapie, et reçu 11 cures d'herceptine avant la grossesse. Six cures d'herceptine ont été administrées de la onzième à la vingt-sixième semaine de grossesse. Un oligoamnios a été objectivé à 26 semaines de grossesse, mais l'index de liquide amniotique s'est normalisé à 28 semaines. La seconde patiente a été traitée par tamoxifène au premier trimestre de la grossesse. Le tamoxifène a été interrompu à la huitième semaine lors du diagnostic de la grossesse. Les trois options thérapeutiques sont détaillées dans le tableau III.

TABLEAU III. OPTIONS THÉRAPEUTIQUES APPLIQUÉES APRÈS DIAGNOSTIC D'UN CANCER PENDANT LA GROSSESSE

	Population néerlandophone (206)	Population francophone (121)	P
Interruption de grossesse	12,1% (25)	14,9 % (18)	0,57
Instauration d'un traitement pendant la grossesse	56 % (115)	54,5% (66)	0,59
• Chimiothérapie seule	21,7% (25)	25,8% (17)	0,72
• Chimiothérapie + Chirurgie	21,7% (25)	28,8% (19)	0,44
• Chimiothérapie + Radiothérapie	0,9% (1)	0% (0)	0,13
• Chirurgie seule	33,9% (39)	34,8% (23)	0,88
• Radiothérapie	7,8% (9)	4,5% (3)	0,35
• Radiothérapie + Chirurgie	9,6% (11)	0% (0)	0,01
• Chimiothérapie + Chirurgie + Radiothérapie	2,6% (3)	0% (0)	0,07
• Interféron	0,9% (1)	4,5% (3)	0,35
• Tamoxifène	0% (0)	1,6% (1)	1
• Herceptine	0,9% (1)	0% (0)	1
Absence de traitement pendant la grossesse	31,9 % (66)	30,6% (37)	0,62
P<0,05 : statistiquement significatif			

DISCUSSION ET PERSPECTIVES D'AVENIR

Le diagnostic d'un cancer pendant la grossesse est un événement rare. L'absence de ligne de conduite consensuelle se traduit par une grande hétérogénéité des prises en charge, ce qui peut influencer les résultats oncologiques (sous-traitement maternel sous prétexte de la grossesse) et/ou obstétricaux (prématurité iatrogène).

Le traitement d'un cancer pendant la grossesse nécessite la collaboration du couple, des oncologues, obstétriciens, et pédiatres, mais également des psychologues et des assistants sociaux.

La mise en place de registres nationaux et internationaux permet l'évaluation de la pratique clinique dans le décours de ces pathologies et peut apporter des réponses aux interrogations des patientes et du personnel soignant (7-9, 11).

En Belgique, un tel registre existe depuis plus de 7 ans. Tout médecin (belge et également européen) peut y enregistrer ses patientes. Actuellement, le registre compte plus de 50 pour cent de patientes belges dont les 2/3 sont d'origine néerlandophone et 1/3 d'origine francophone. Les cancers le plus fréquemment rencontrés sont les cancers mammaires, hématologiques et du col utérin; ils sont habituellement diagnostiqués au cours du second trimestre de grossesse. La décision d'interruption de grossesse ou de traitement est discutée au cas par cas avec le couple et de manière multidisciplinaire. Les traitements instaurés doivent correspondre, si possible, au traitement administré chez une patiente non enceinte afin de ne pas modifier le pronostic maternel. La chirurgie est réalisable durant toute la grossesse; la chimiothérapie, par contre, peut être envisagée dès le deuxième trimestre et jusqu'à la 35^{ème} semaine de grossesse. La radiothérapie supra-diaphragmatique est possible aux deuxième et troisième trimestres après un calcul précis de l'exposition fœtale. Dès lors, interrompre le traitement maternel et/ou induire un accouchement prématuré vers 32 ou 34 semaines n'est pas justifié dans la grande majorité des cas. Un accouchement après 35-37 semaines est recommandé afin de réduire le taux de prématurité. Notre analyse n'objective aucune réelle différence obstétricale, oncologique et pédiatrique entre le nord et le sud du pays. Ceci permet de conclure que la prise en charge des patientes atteintes de cancer pendant la grossesse est relativement homogène dans toute la Belgique.

D'autres registres existent également dans les continents européen et américain (8); ils sont parfois ciblés sur les cancers les plus fréquents tels que le cancer du sein (9-11). Malheureusement, très peu d'études prospectives sont actuellement publiées dans la littérature et il est difficile d'en tirer des conclusions générales et de rédiger des guidelines (2, 12-15).

CONCLUSION

Le diagnostic d'un cancer pendant la grossesse est relativement rare. Afin de traiter correctement ces patientes, différents traitements peuvent être envisagés; ils doivent mettre en balance les risques maternels et fœtaux. Il faut également noter que la décision d'induire l'accouchement prématurément afin de traiter la patiente en post-partum n'améliore pas le pronostic maternel. Cela induit, par ailleurs, une prématurité iatrogène dont les risques sont nombreux. La mise en place d'équipes multidisciplinaires et de registres nationaux et internationaux est importante. Le Professeur Frédéric Amant et son équipe recommandent à tout praticien d'enregistrer ses patientes et de

demandeur un second avis oncologique si nécessaire. Ceci permet d'espérer, à court et à long terme, une meilleure connaissance du problème et un meilleur suivi maternel, fœtal et pédiatrique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al.— Cancer during pregnancy : an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 683-689.
2. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K.— Breast cancer in pregnancy. *Lancet*, 2012, **379**, 570-579.
3. Cardonick E, Iacobucci A.— Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*, 2004, **5**, 283-291.
4. Kal HB, Struikmans H.— Radiotherapy during pregnancy : fact and fiction. *Lancet Oncol*, 2005, **6**, 328-333.
5. Cohen SE.— Risk of abortion following general anesthesia for surgery during pregnancy : anesthetic or surgical procedure? *Anesthesiol*, 1986, **65**, 706-707.
6. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A.— An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995, **6**, 168-174.
7. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al.— Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol*, 2012, **13**, 256-264.
8. Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S.— Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am J Clin Oncol*, 2010, **33**, 221-228.
9. Mir O, Berveiller P, Rouzier R, et al.— Chemotherapy for breast cancer during pregnancy : is epirubicin safe? *Ann Oncol*, 2008, **19**, 1814-1815.
10. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al.— Breast cancer during pregnancy : maternal and fetal outcomes. *Cancer J*, 2010, **16**, 76-82.
11. Loibl S, von MG, Gwyn K, et al.— Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer*, 2006, **106**, 237-246.
12. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al.— Gynecologic cancers in pregnancy : guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, **19**, S1-12.
13. Aviles A, Neri N, Nambo MJ.— Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol*, 2006, **17**, 286-288.
14. Cardonick E.— Treatment of maternal cancer and fetal development. *Lancet Oncol*, 2012, **13**, 218-220.
15. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al.— Breast cancer during pregnancy : maternal and fetal outcomes. *Cancer J*, 2010, **16**, 76-82.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. M. Mhallem Gziri, Service de Gynécologie, KUL de Louvain, Belgique.
Email : mmhallem@hotmail.com