



Cancer du sein de la femme jeune

Cancer du sein découvert pendant la grossesse

Breast cancer during pregnancy

Mots-clés : Grossesse - Cancer du sein.

Keywords: *Pregnancy - Breast cancer.*

D. Vinatier*, P. Collinet**

Lorsqu'on parle de cancer du sein et de grossesse, on se réfère au diagnostic d'un cancer du sein soit pendant la grossesse, soit durant l'année suivant l'accouchement.

Dix pour cent des patientes atteintes de cancer du sein ont moins de 40 ans et 3 % moins de 35 ans. L'âge de la première grossesse reculant, l'association cancer du sein et grossesse est rare mais non exceptionnelle. On recense un cancer du sein pour 2 000 à 3 000 grossesses environ ; 0,2 à 3,8 % des cancers du sein coïncident avec une grossesse ou une période d'allaitement [1]. Il est possible d'estimer entre 350 et 750 environ par an en France le nombre de femmes enceintes présentant un cancer du sein pendant leur grossesse.

Aspects histologiques

Les variétés histologiques rencontrées chez les femmes jeunes sont les mêmes pendant ou en dehors d'une grossesse. Le type canalaire invasif est le plus fréquent (75 à 90 % des cas). Les formes inflammatoires sont relativement rares (1,5 à 4 % des cas). Le grade histopronostique, souvent élevé, est une caractéristique des cancers des femmes jeunes [2].

* PU-PH au CHU de Lille, chef de service de chirurgie gynécologique, membre de la SFOG.

** PH au CHU de Lille, membre de la SFOG.

Les récepteurs hormonaux sont exprimés dans moins de 30 % des tumeurs [3]. Pour certains, cette faible expression serait spécifique des femmes enceintes : Ishida rapporte 70 % de tumeurs récepteurs-négatives chez la femme enceinte contre 39 % chez des témoins appariées [4]. Pour d'autres, il s'agirait d'une caractéristique des cancers des femmes jeunes [5]. Ces contradictions apparentes pourraient s'expliquer par des techniques de dosage différentes. Certaines tumeurs ER négatives selon les techniques du *ligand binding assay* seraient ainsi positives en immunofluorescence [6].

Vingt-huit à 58 % des tumeurs chez la femme enceinte surexpriment Her2/neu [7]. Peu d'études comparent cette expression tumorale au statut gravidique, mais la surexpression de Her2/neu concerne 10 à 25 % de tous les cancers du sein, 25 à 50 % des cancers chez la femme de moins de 35 ans, une incidence peu différente de celle observée chez la femme enceinte.

Pronostic de l'association cancer du sein et grossesse

Les métastases ganglionnaires seraient plus fréquentes chez la femme enceinte [8].

Dans une étude du Memorial Hospital de New York [9], les auteurs comparent 56 patientes avec un cancer diagnostiqué pendant la grossesse à des témoins du même âge présentant un cancer du sein diagnostiqué et traité durant la même période et par le même médecin. Soixante-deux pour cent des patientes enceintes avaient des ganglions positifs versus 39 % chez les malades non enceintes. Seulement 31 % des femmes enceintes avaient une tumeur de taille inférieure à 2 cm versus 50 % chez les femmes non enceintes.

La survie à 5 ans et à 10 ans des patientes du Memorial Hospital dont les ganglions sont indemnes est identique, que le cancer soit ou non associé à une grossesse [9].

Trois études comparatives, avec des patientes non enceintes, permettent d'apprécier l'influence de la grossesse sur le pronostic. En stratifiant sur l'âge, le stade, l'année du diagnostic, ces études montrent qu'en elle-même la grossesse n'aggrave pas le pronostic [10]. Dans une étude française, la différence de survie en est significative uniquement en cas de tumeur N+ [11].

Si certains travaux ne montrent pas de différence significative dans la survie entre les patientes enceintes et celles qui ne le sont pas lorsqu'elles sont stratifiées sur l'âge, le stade et l'année du diagnostic [12], la plupart d'entre eux soulignent que les cancers se présentent à un stade plus avancé lorsqu'ils sont associés à une grossesse. Le risque de présence d'une métastase au moment du diagnostic est 2,5 fois plus élevé [12].

Les cancers du sein découverts peu de temps après un accouchement ont un moins bon pronostic. La grossesse pourrait être un facteur de croissance de lésions qui lui seraient préexistantes.

Aucun effet néfaste direct du cancer sur le fœtus n'a été documenté. Aucun cas de transmission de la maladie au fœtus n'est rapporté. Soixante cas de métastases placentaires sont décrits sans retentissement fœtal [13]. Le taux de malformation est identique

à celui de la population générale (2 à 3 %) s'il n'y a pas eu exposition à la chimiothérapie au cours du premier trimestre.

Le diagnostic de cancer du sein pendant la grossesse

Les changements gravidiques des seins retardent le diagnostic de cancer. Un délai variant de 9 à 15 mois entre le début des symptômes et le diagnostic est observé [14]. La taille de la tumeur au moment du diagnostic est en moyenne de 3,5 cm au cours de la grossesse versus 2 cm à distance d'une grossesse [15]. Le meilleur moment pour un examen mammaire est le premier trimestre. Dans 90 % des cas, c'est l'attention de la patiente qui est attirée par l'un des deux signes d'appel les plus fréquents : l'apparition d'un nodule et/ou un écoulement mamelonnaire.

La grossesse ne doit pas faire différer la stratégie diagnostique qui est identique à celle réalisée pour la femme non enceinte. La mammographie, acceptable pour le fœtus sur le plan des doses de radiation (un examen mammographique irradie le fœtus de 0,004 Gy [16]), est moins fiable chez la femme enceinte [17]. L'échographie mammaire est utile pour distinguer les kystes liquidiens des tumeurs solides. La biopsie d'un nodule sera privilégiée, car la ponction cytologique est trop souvent faussement positive en raison de l'hyperplasie épithéliale physiologique [18]. Le pathologiste sera averti de la grossesse pour tenir compte des modifications histologiques de la grossesse dans son interprétation.

Le bilan d'extension sera limité à la radiographie de thorax et à l'échographie abdomino-pelvienne. Le cliché de thorax de face et de profil expose le fœtus à 0-0,0001 Gy. Les radiographies abdominales, les scintigraphies isotopiques seront évitées [5]. L'efficacité de l'IRM pour les cancers du sein, examen sensible et peu spécifique, a rarement été étudiée chez la femme enceinte.

Traitement

Le traitement ne doit pas être retardé par la grossesse. Le protocole de traitement du cancer du sein chez la femme enceinte doit être le plus proche possible de celui proposé aux femmes non enceintes. Le traitement sera individualisé en tenant compte de la durée de la grossesse au moment du diagnostic, des préférences de la patiente et du stade de la maladie.

Faut-il interrompre la grossesse ?

L'interruption de la grossesse a longtemps été considérée comme améliorant le pronostic [19]. Malgré plusieurs travaux récents ne confirmant pas cette hypothèse [20], une étude de la littérature montre que 50 % des grossesses, surtout au premier trimestre, sont interrompues. Cette interruption n'a pas de vertu thérapeutique. Elle reste cepen-

dant médicalement justifiée si la grossesse est une gêne à l'application sans risque des thérapeutiques indispensables.

Peut-on utiliser les méthodes thérapeutiques classiques du cancer du sein ?

- **La chirurgie.** La chirurgie peut être proposée après la douzième semaine. Longtemps la mastectomie partielle nécessitant une radiothérapie postopératoire a été rejetée. Il est maintenant admis qu'après une chirurgie conservatrice en fin de deuxième et troisième trimestre la radiothérapie peut être repoussée sans nuisance au postpartum [21]. Excepté au premier trimestre, la grossesse ne modifie pas les indications du type de chirurgie, mutilante ou conservatrice. Le prélèvement du ganglion sentinelle est contre-indiqué car le repérage par substance radioactive est interdit chez la femme enceinte [22].

- **La radiothérapie.** La radiothérapie doit attendre la fin de la grossesse pour être administrée. L'irradiation fœtale est évaluée comme allant de 0,2 à 2 % de la dose maternelle. Avec la dose habituelle de 50 Gy, le fœtus recevrait au minimum 0,15 Gy au premier trimestre et 2 Gy au dernier trimestre, alors que la dose supportable est fixée à 0,05 Gy [23].

- **La chimiothérapie.** L'administration d'une chimiothérapie à une femme enceinte a longtemps été interdite. L'effet tératogène des agents anticancéreux est majeur au premier trimestre. La chimiothérapie per gravidique est contre-indiquée pendant le premier trimestre de la grossesse [24]. Le MD Anderson Cancer Center a évalué prospectivement les effets d'un protocole FAC prescrit aux deuxième et troisième trimestres sur les enfants sans montrer de toxicité [25]. Une polychimiothérapie de type FAC ou FEC est possible aux deuxième et troisième trimestres de grossesse, sans risque majeur pour le fœtus, à condition d'effectuer le minimum de cures et d'éviter une aplasie médullaire en fin de grossesse [26]. Cependant, les conséquences à long terme, sur les plans de la génétique, du développement neurologique et de l'induction de cancer sont encore mal étudiées. Peu d'informations sont disponibles concernant l'utilisation des taxanes chez la femme enceinte [27, 28].

Le trastuzumab a été utilisé seulement dans quelques cas publiés, sans que soit mise en évidence une toxicité fœtale [29].

Une coordination minutieuse est importante, avec une communication permanente entre l'obstétricien, l'oncologue et le pédiatre. En programmant les cycles de chimiothérapie, plusieurs précautions sont à prendre :

- La dernière cure de chimiothérapie ne doit pas être administrée après la 34^e semaine.
- L'accouchement doit être évité entre le 1^{er} et le 14^e jour du dernier cycle, afin d'éviter la naissance d'un enfant neutropénique. Les adaptations métaboliques du nouveau-né – le métabolisme des médicaments passe d'un métabolisme placentaire à celui des reins et du foie – expliquent pourquoi, lorsque la naissance survient précocement après

une cure, les molécules administrées peuvent persister longtemps chez le fœtus [30]. Souvent, pour faciliter ces problèmes de programmation, un déclenchement ou une césarienne seront envisagés.

Les indications : deux situations

- T1–T4 a-c, N0, N1

La chirurgie est identique à celle de la femme non enceinte, excepté le prélèvement du ganglion sentinelle.

S'il y a une indication de chimiothérapie, selon la durée de la grossesse :

- Premier trimestre : interruption de la grossesse puis chimiothérapie.
- Deuxième trimestre :
 - › soit interruption de grossesse puis chimiothérapie ;
 - › soit chimiothérapie per gravidique selon le protocole FEC.
- Troisième trimestre : accouchement provoqué à maturité fœtale puis chimiothérapie.
S'il y a une indication de radiothérapie, il faut attendre l'accouchement pour la réaliser.
- T4d
- Premier trimestre : interruption de la grossesse puis chimiothérapie.
- Deuxième trimestre :
 - › soit interruption de grossesse puis chimiothérapie ;
 - › soit chimiothérapie per gravidique.
- Troisième trimestre : accouchement provoqué à maturité fœtale puis chimiothérapie, enfin, traitement locorégional.

Conclusion

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme enceinte. Le diagnostic est souvent retardé en raison des modifications physiologiques de la grossesse. Ce retard expliquerait le moins bon pronostic des cancers du sein diagnostiqués pendant une grossesse. Les méthodes diagnostiques doivent être mises en œuvre pendant la grossesse. Le traitement sera organisé selon les principes de la multidisciplinarité. L'interruption de grossesse n'améliore pas le pronostic et elle ne sera proposée médicalement que si la grossesse risque de retarder une thérapeutique souhaitable à risque important pour le fœtus. Si la chimiothérapie peut être prescrite dès le deuxième trimestre, la radiothérapie et l'hormonothérapie attendront l'accouchement.

Références bibliographiques

- [1] White TT. Carcinoma of the breast and pregnancy; analysis of 920 cases collected from the literature and 22 new cases. *Ann Surg* 1954;139(1):9-18.
- [2] Middleton LP, Amin M, Gwyn K et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98(5):1055-60.

- [3] Merkel DE. *Pregnancy and breast cancer. Semin Surg Oncol* 1996;12(5):370-5.
- [4] Ishida T, Yokoe T, Kasumi F et al. *Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. Jpn J Cancer Res* 1992;83(11):1143-9.
- [5] Pavlidis NA. *Coexistence of pregnancy and malignancy. Oncologist* 2002;7(4):279-87.
- [6] Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, McGuire WL. *Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. Cancer* 1993;71(8):2499-506.
- [7] Shousha S. *Breast carcinoma presenting during or shortly after pregnancy and lactation. Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):1053-60.
- [8] Bunker ML, Peters MV. *Breast cancer associated with pregnancy or lactation. Am J Obstet Gynecol* 1963;85:312-21.
- [9] Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. *Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. Cancer* 1991;67(4):869-72.
- [10] Peters BG, Bray JJ, Masidonski P, Mahon SM. *Issues surrounding adjuvant chemotherapy for breast cancer during pregnancy. Oncol Nurs Forum* 2001;28(4):639-42.
- [11] Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM et al. *Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. Société française de sénologie et de pathologie mammaire, Study Group. Int J Cancer* 1997;72(5):720-7.
- [12] Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al. *Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. Am J Obstet Gynecol* 1992;166(3):781-7.
- [13] Lehner R, Strohmmer H, Jirecek S et al. *Placental insufficiency and maternal death caused by advanced stage of breast cancer in third trimester. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;99(2):272-3.
- [14] Rugo HS. *Management of breast cancer diagnosed during pregnancy. Curr Treat Options Oncol* 2003;4(2):165-73.
- [15] Clark RM, Chua T. *Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989;1(1):11-8.
- [16] Nicklas AH, Baker ME. *Imaging strategies in the pregnant cancer patient. Semin Oncol* 2000;27(6):623-32.
- [17] Barnavon Y, Wallack MK. *Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet* 1990;171(4):347-52.
- [18] Novotny DB, Maygarden SJ, Shermer RW, Frable WJ. *Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. Acta Cytol* 1991;35(6):676-86.
- [19] Haagensen C, Stout A. *Carcinoma of the breast: criteria of operability. Ann Surg* 1943;118:859.
- [20] Holleb AI, Farrow JH. *Breast cancer and pregnancy. A report of 283 patients. Acta Unio Int Contra Cancrum* 1964;20:1480-2.
- [21] Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N et al. *Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. Eur J Surg Oncol* 2005;31(3):232-6.
- [22] Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. *Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer* 2002;94(10):2542-51.
- [23] Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J et al. *Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(2):386-91.
- [24] Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. *Antineoplastic agents and pregnancy. Semin Oncol* 1989;16(5):337-46.
- [25] Berry DL, Theriault RL, Holmes FA et al. *Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. J Clin Oncol* 1999;17(3):855-61.
- [26] Gwyn K, Theriault R. *Breast cancer during pregnancy. Oncology (Williston Park)* 2001;15(1):39-46; discussion, 9-51.

[27] Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ Jr et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5(4):317-9.

[28] De Santis M, Lucchese A, De Carolis S, Ferrazani S, Caruso A. Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2000;9(4):235-7.

[29] Waterston AM, Graham J. Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *J Clin Oncol* 2006;24(2):321-2.

[30] Buekers TE, Lallas TA. Chemotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25(2):323-9.