

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur M. Tournaire*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XXII
publié le 2.12.1998**



*VINGT-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1998*

CANCERS GYNÉCOLOGIQUES ET MAMMAIRES ASSOCIÉS À LA GROSSESSE

J. LEVEQUE* **, F. FOUCHER*, T. LESIMPLE**, J.-Y. GRALL*
Rennes

La définition du sujet la plus communément admise est l'existence d'un cancer invasif gynécologique ou mammaire diagnostiqué pendant la grossesse et durant une période d'un an de post-partum [63]. Il s'agit le plus souvent du reflet d'événements survenus avant la grossesse [44]. Deux éléments particuliers de cette association vont retentir sur le diagnostic, le traitement et éventuellement le pronostic : a) le jeune âge des patientes ; b) la présence du produit de conception dont l'exposition à la maladie et à ses traitements peut compromettre le devenir. La fréquence de l'association cancer gynécologique et grossesse est croissante dans les sociétés occidentales en raison de l'âge plus avancé des maternités et de l'augmentation de fréquence de ces cancers. Nous étudierons successivement les cancers invasifs mammaires (découverts pendant la grossesse, ainsi que le problème d'une possible maternité après traitement d'un cancer du sein), les cancers du col utérin, de l'ovaire, de l'endomètre, vaginaux et vulvaires en s'attachant aux aspects les plus utiles pour le clinicien.

* Service de Gynécologie B (Pr J.-Y. Grall) – CHU de Rennes
16 boulevard de Bulgarie – 35056 RENNES CEDEX

** Département d'Oncologie Médico-Chirurgicale
CRLCC E. Marquis (Dir. Pr J.-Y. Herry)
Rue de la Bataille Flandres-Dunkerque – 35060 RENNES CEDEX

CANCER DU SEIN LORS DE LA GROSSESSE.

L'association du cancer du sein à la grossesse domine le sujet par sa fréquence dans les pays industrialisés : en France, l'incidence de l'association est de 300 à 350 cancers du sein par an [28].

Épidémiologie

La fréquence du cancer du sein lors de la grossesse est de 0,2 % à 3,8 % [87] soit 1 à 3 cancers du sein découverts pour 10000 grossesses [21]. Chez une patiente de moins de 40 ans en âge de procréer, la prévalence du cancer du sein est d'environ 10 % [2, 69, 87], ce qui correspond aux 10 % du temps que deux maternités vont occuper entre 25 et 40 ans : l'association est donc temporelle et fortuite [61]. L'âge moyen de survenue est de 31 à 35 ans [87], soit l'âge où le nombre des grossesses diminue et où le nombre des cancers augmente. Enfin, les femmes les plus exposées à l'association sont celles qui ont le profil à risque épidémiologique [64].

Histoire naturelle

Plusieurs théories expliquent la plus grande fréquence des formes évoluées ou graves lors de la grossesse : a) La théorie anatomique fait intervenir la prolifération et la dilatation ductulolobulaire de la grossesse favorisant l'expansion cellulaire [44]; b) L'hypervascularisation artérioveineuse et lymphatique gravidique expliquerait la plus grande fréquence des métastases ganglionnaires et systémiques [2]; c) L'état de tolérance immunologique de la grossesse pourrait aussi s'appliquer à la prolifération cellulaire maligne [8]; d) Les hormones de la grossesse pourraient jouer un rôle : la prolactine a un effet promoteur mammaire chez le rongeur [24], les taux élevés d'estrogènes pourraient favoriser la croissance cellulaire [24, 44], quant aux hormones peptidiques ou apparentées, leur influence paracrine est largement méconnue [64]. Certains arguments s'opposent au rôle promoteur des estrogènes : de nombreuses tumeurs découvertes lors de la grossesse sont dépourvues de récepteurs estrogéniques [61], ou insensibles à la castration [11], des taux élevés d'estrogènes sont cytotoxiques [71], enfin l'estriol pourrait faire office d'antihormone en occupant les sites récepteurs de l'estradiol [12].

Le diagnostic clinique

Le moment du diagnostic

La période du post-partum où le sein est l'objet de beaucoup d'attention est la période privilégiée (Tableau I).

*Tableau I
Cancer du sein lors de la grossesse :
diagnostic selon le trimestre de grossesse*

		1 ^{er} T. (%)	2 ^e T. (%)	3 ^e T. (%)	Post-partum(%)
Giacalone	n : 178	24	21	19	42 (1 an)
Bonnier	n : 114	24	19	17	40 (6 mois)
Zemlickis	n : 115	16	34	50	

Les circonstances du diagnostic

L'existence d'une masse mammaire plus ou moins sensible est le principal signe d'alerte. Sa taille importante est souvent surévaluée : Giacalone [31] trouve une taille moyenne de 47 mm chez les patientes exposées contre 31 mm pour les témoins. D'autres signes peuvent être rencontrés : écoulement mamelonnaire sanglant, adénopathies axillaires [17, 21].

Le diagnostic clinique

L'examen clinique est difficile : en début de grossesse, les tumeurs mammaires sont difficilement perceptibles, puis se fondent dans le sein donnant l'impression faussement rassurante d'avoir disparu lorsque la grossesse avance [64]. Des obstacles psychologiques empêchent la patiente et le médecin de concevoir le diagnostic [2, 72] : l'attention est fixée sur le pelvis et les explorations complémentaires radiologiques sont peu demandées [44, 63].

Le délai diagnostique

Le retard diagnostique est une des causes possibles du moins bon pronostic des cancers du sein lors de la grossesse pour certains. Byrd [13] constate que les stades évolués ont un retard diagnostique moyen plus important (4 à 7 mois pour les N+) que les stades précoces (1 à 3 mois pour les N-). Cependant, dans la série française récente de Giacalone [31], il n'a pas été noté de différence de délai diagnostique entre les femmes exposées et les témoins (médianes respectives de 2,5 mois et de 2,85 mois). Ce retard est estimé préjudiciable s'il dépasse 4 mois [17]. Nettleton [56] a calculé que l'augmentation du risque métastatique était de 0,028 % par jour

de retard thérapeutique pour une tumeur ayant un temps de doublement de 130 jours.

Les examens complémentaires

La mammographie

Sa lecture est difficile : le contenu liquidien plus important augmente la densité, tandis que la raréfaction du contenu grasseux entraîne une baisse de définition des contours expliquant les 40 % de faux négatifs et la nécessité de ne considérer que les mammographies positives [41]. Son principal intérêt reste la recherche de microcalcifications dont la valeur sémiologique est inchangée lors de la grossesse [12]. L'irradiation pelvienne délivrée par une mammographie avec protection est inférieure à 100 mrad [8].

L'échographie mammaire

La grossesse semble renforcer ses atouts diagnostiques [8, 44] et son innocuité en fait un examen intéressant.

La cytologie mammaire

Sa réalisation technique est plus difficile lors de la grossesse et doit s'aider d'un repérage échographique si besoin [60]. Le pathologiste doit avoir les renseignements cliniques car il existe une tendance à l'hyperplasie concernant le sein normal et les tumeurs bénignes [52, 60]. Mitre [52] différencie cancer du sein et aspects normaux d'un sein gravide par le groupement et chevauchement des noyaux, la perte d'organisation des cellules les unes par rapport aux autres, le nombre important de mitoses, et l'existence de noyaux à chromatine épaissie et à contours irréguliers.

La biopsie chirurgicale

Elle reste souvent une nécessité en raison des incertitudes diagnostiques. Elle doit se pratiquer dans la mesure du possible sous anesthésie locale dont l'innocuité est établie [8, 41, 64]. La biopsie lors de la grossesse expose à plus de complications chirurgicales : hématomes, infections, fistules cutanées qui imposent un abord chirurgical loin du mamelon et l'arrêt de la lactation [64]. L'examen extemporané de la pièce biopsique n'est pas souhaitable : il est difficile (les pièges diagnostiques sont la nécrose de placards mastosiques ou de lésions bénignes [80]), et le court délai entre la biopsie et le traitement permet de préparer le couple et d'organiser la prise en charge multidisciplinaire [64]. La microbiopsie est un moyen diagnostique intéressant en raison de sa faible morbidité mais la lecture histologique, déjà plus difficile compte tenu de la petite taille du prélèvement, se trouve compliquée par la grossesse [8, 41].

Anatomie pathologique

Les formes histologiques

La répartition des principales formes histologiques est identique à celle observée en dehors de la grossesse [31, 64]. Les carcinomes médullaires sont observés plus fréquemment en cas de grossesse [63]. Pour la majorité des auteurs, la fréquence des formes inflammatoires est identique à celle des femmes jeunes (1,5 % à 5 %) [21, 72]. Giacalone [31] utilisant la classification en poussée évolutive retrouve 18 % de PEV₁, 15 % de PEV₂ et 7,5 % de PEV₃. La fréquence des formes multifocales (7 % [31]) et bilatérales (5 % [17]) n'est pas modifiée par l'état de grossesse.

La taille de la tumeur

Il existe un biais de recrutement puisque les petites tumeurs sont plus facilement méconnues : dans deux séries cas-témoins récentes [9, 31] est notée une surreprésentation des tumeurs de plus de 30 mm et des stades T₃ et T₄.

Le grade histo-pronostique de Scarff, Bloom et Richardson

La fréquence élevée des tumeurs de haut grade chez les femmes jeunes impose de se référer aux études cas-témoins correctement appariées : les 2 études françaises [9, 31] ne retrouvent pas de différence en termes de grade SBR entre les femmes exposées et les témoins.

L'expression des récepteurs d'hormones

Les tumeurs rencontrées chez les patientes jeunes sont souvent dépourvues de récepteurs hormonaux et plus encore pendant la grossesse (ce qui constitue un argument théorique pour penser que le pronostic du cancer est peu influencé par les événements hormonaux de la grossesse) (Tableau II). Le dosage des récepteurs hormonaux par méthode radio-immunologique est d'interprétation délicate : les quantités d'hormones circulantes diminuent le taux des

Tableau II
Cancer du sein lors de la grossesse :
expression des récepteurs hormonaux

	RE – (%)		RP – (%)	
	Cas	Témoins	Cas	Témoins
Giacalone	66,2	36,2*	65,5	34,1*
Bonnier	54,4	37,4*	54,6*	26,9*
* Différence statistiquement significative				

récepteurs et les saturer [41]. Ainsi Elledge [27], par la méthode radio-immunologique retrouve sur 12 tumeurs 6 cancers RE – : ces mêmes tumeurs sont considérées comme RE + en méthode immunohistochimique et expriment les protéines estrogéno-dépendantes pS₂ et hsp27. L'expression des récepteurs d'hormones par méthode immunohistochimique semble donc préférable [64].

L'envahissement ganglionnaire axillaire

La littérature montre une fréquence importante, et parfois supérieure à celle des patientes jeunes non enceintes, des formes avec métastases ganglionnaires, en raison d'une plus grande taille tumorale, des délais diagnostiques plus longs, et de la plus grande proportion de formes agressives (RH –, PEV, haut grade SBR) sans que l'on puisse écarter un facteur particulier lié à l'état de grossesse (Tableau III).

Tableau III
Cancer du sein lors de la grossesse :
envahissement ganglionnaire axillaire

		N + (%)	
		Cas	Témoins
Ribeiro	n : 69	89	
Nugent	n : 19/155	74	37*
Petrek	n : 56/166	62	39*
Giacalone	n : 178/120	44,1	53,5
Bonnier	n : 154/308	44,1	46

* Différence statistiquement significative

Les métastases viscérales

Les sites métastatiques sont comparables à ceux des femmes non enceintes mais leur fréquence serait plus importante pendant la grossesse, peut-être en raison de la fréquence des formes graves [31] (Tableau IV). Des métastases placentaires ont été décrites [68], sans conséquence sur le déroulement de la grossesse mais soulignant la nécessité d'un examen anatomopathologique du placenta. Le bilan d'extension pose surtout le problème de l'irradiation foetale [64]. La radiographie pulmonaire ne délivre que 2 rad sur le pelvis. L'appréciation de l'atteinte osseuse doit si possible être différée : la radiographie du bassin délivre 230 rad, la scintigraphie osseuse 194 rad même avec hyperdiurèse, et les phosphatases alcalines sont physiologiquement élevées. La biologie hépatique lors de la grossesse est modifiée (mais l'échographie reste utilisable) de même que les marqueurs sériques CA 15.3 et ACE. Dans quelques cas particuliers, une exploration

Tableau IV
Cancer du sein lors de la grossesse :
fréquence des formes d'emblée métastatiques

		M + (%)	
		Cas	Témoins
Zemlickis	n : 111/5115	9	3,9*
Giacalone	n : 178/120	10,6	2,5**
Bonnier	n : 114/280	3,5	2,1

* Différence statistiquement significative
** La différence significative disparaît en l'absence des cancers inflammatoires

par IRM peut être utilisée sans danger pour le fœtus (qui doit rester immobile pendant l'examen) [64].

Le retentissement du cancer sur la grossesse et le fœtus

La grossesse est à risque en raison du contexte psychologique et du retentissement du cancer sur le produit de conception. La prématurité est surtout induite pour permettre le traitement du cancer après vérification de la maturité fœtale (6 des 8 accouchements prématurés de la série de Giacalone [31]). Le risque lié au cancer semble être celui de retard de croissance et de mort in utero [89] : un phénomène lié à la pathologie maligne est évoqué en estimant le risque relatif de mort in utero chez une patiente ayant un cancer quelle qu'en soit l'origine à 4,23 par rapport à la population générale. Sur le plan psychologique, l'annonce du diagnostic et du plan thérapeutique doit être très prudente car elle va en partie conditionner le vécu de la maladie et des soins. La découverte de la maladie peut remettre en cause les choix de maternité du couple qui ont été décidés en dehors de la période critique et contribuer ainsi à déstabiliser la future mère [46]. Enfin les aspects thérapeutiques mutilants peuvent être perçus par la patiente ou le médecin comme futiles eu égard à la poursuite de la grossesse (le sein perdu est un sacrifice pour préserver l'enfant).

Les méthodes thérapeutiques

La chirurgie

La mammectomie avec curage axillaire reste le traitement le plus classique car le moins dangereux pour le fœtus. Elle est souvent imposée par

la taille importante de la tumeur, son siège central, ou l'impossibilité d'une radiothérapie adjuvante dans des délais raisonnables. Le traitement conservateur peut cependant légitimement être proposé puisque son pronostic semble identique à celui des traitements mutilants [44]. Compte tenu de la fréquence de l'envahissement axillaire, le curage doit intéresser les deux premiers étages de Berg et contenir en moyenne au moins 10 ganglions [70]. En fait la seule règle est que le traitement chirurgical ne doit pas être différent dans ses délais et modalités de celui qui serait proposé à la même patiente si elle n'était pas enceinte [64].

L'anesthésie générale

Elle doit tenir compte de l'effet de la grossesse sur les grandes fonctions [62]. Les drogues anesthésiques ne sont pas responsables de fœto-toxicité en l'absence d'hypoxie fœtale (en cas d'utilisation de protoxyde d'azote, une prescription de folates est toutefois recommandée). Enfin, les risques de menace d'accouchement prématuré bien que faibles dans la chirurgie de surface doivent être prévenus par une tocolyse.

La radiothérapie.

a. Sa technique vise à réduire l'irradiation fœtale qui est fonction de la distance entre le fœtus et le centre du champ, de la taille du champ, et de la source d'énergie employée. Des précautions sont à prendre [64] : utilisation d'une source de faible énergie, choix judicieux des champs, en particulier mammaires internes, dosimétrie informatisée avant chaque séance sans excéder une dose totale de 50 Gy sur le thorax et les aires ganglionnaires, et radioprotection pelvienne. Dans ces conditions, à 12 semaines d'aménorrhée (distance fœtus-champ de 40 cm), avec un champ de 10×10 cm, en utilisant un accélérateur de 4 MeV, en délivrant une dose totale de 50 grays, l'irradiation fœtale sera de 10 à 15 cGy (soit 0,2 à 0,3 % de la dose totale). En fin de grossesse (où la distance fœtus-champ est de 10 cm) dans les mêmes conditions, l'enfant recevra 200 cGy [64].

b. Les risques radiques fœtaux sont fonction de la dose reçue et du terme de la grossesse [85]. La période de conception-implantation (allant de 0 à 9 jours) obéit à la loi du tout ou rien avec une dose léthale de 10 à 15 cGy. La période d'organogenèse va de 10 à 41 jours et ses risques sont la mort fœtale, le retard de croissance intra-utérin et la tératogenèse. Les organes les plus sensibles sont le système nerveux central, l'œil, le squelette. Le risque tératogène est nul pour une dose inférieure à 10 cGy, et obligatoire pour une dose reçue de plus de 50 cGy. La période fœtale vient ensuite, où les complications sont le retard de croissance intra-utérin, les anomalies fonctionnelles (en particulier du développement sensoriel et psychomoteur) et les cancers postnataux (leucé-

mies plus que tumeurs solides). Il n'y a, semble-t-il, pas de risque génétique dans la descendance future de l'enfant. Il faut souligner, d'une part, que l'impact de la radiothérapie est difficile à apprécier, en raison des nombreux facteurs de risque intercurrents (âge maternel, pathologies de la grossesse, toxiques associés...), et d'autre part, que la surveillance à long terme de l'enfant qui va naître est indispensable [64, 85].

La chimiothérapie.

a. Ses modalités d'administration visent à obtenir une efficacité antitumorale sans effets délétères fœtaux [23]. La pharmacologie des drogues chez la femme enceinte est mal connue, et de nombreux phénomènes vont intervenir (troubles digestifs et augmentation du cycle entéro-hépatique, modifications du volume de distribution et de la fraction des drogues liée aux protéines plasmatiques, augmentation des clairances hépatique et rénale). Le passage transplacentaire est observé pour de nombreuses drogues (antimétaboliques, cis-platine, alkylants et anthracyclines) avec un métabolisme fœtal. En pratique, si une chimiothérapie est décidée pendant la grossesse, il faut s'assurer de l'absence de complications digestives (transit régulier, pas de vomissements gravidiques, hygiène bucco-dentaire), surveiller les constantes hématologiques et la crase sanguine, de même que les risques infectieux. En post-partum, l'allaitement maternel est contre-indiqué, et une surveillance fœtale hématologique (lignée blanche et plaquettes) et endocrinienne (hormones thyroïdiennes et surrénaliennes) est indispensable [64].

b. Les risques fœtaux de la chimiothérapie sont mal connus, dépendant de l'âge de la grossesse, de la nature et des doses des médicaments. Les premiers jours de conception obéissent à la loi du tout ou rien. En période d'organogénèse, le risque malformatif grave est de 10 % à 16 % [23, 82]. Ces malformations sont observées notamment avec le 5-fluoro-uracile et le cyclophosphamide. Aux deuxième et troisième trimestres, les principaux risques sont le retard de croissance intra-utérin, la prématurité (jusqu'à 40 % pour Murray [55]) et la toxicité d'organe [47] (moelle osseuse, système nerveux central et système cardio-pulmonaire). Les drogues les plus incriminées sont le méthotrexate et le cyclophosphamide [26]. Les conséquences à long terme de la chimiothérapie ont été étudiées chez l'animal et dans le cadre des maladies hématologiques : carcinogénèse, retard psychomoteur, stérilité, et mutations génétiques de deuxième génération [23, 26].

L'hormonothérapie

Elle est peu étudiée dans la littérature et peu utilisée en pratique clinique. La castration semble peu efficace [11] et le tamoxifène est contre-indiqué durant la grossesse en raison de ses effets léthaux et tératogènes.

La conduite à tenir obstétricale

a. L'interruption de grossesse n'apporte pas de bénéfice thérapeutique [40], mais permet la mise en route des traitements adjuvants. Les techniques utilisées sont classiques, et la procédure administrative d'interruption médicale de grossesse doit être respectée, avec obtention du consentement de la mère et nomination de deux médecins dont un expert près des tribunaux.

b. Le déclenchement de l'accouchement prend le pas sur la césarienne programmée et doit tenir compte des risques liés à une chimiothérapie (troubles de la crase sanguine et risques infectieux). Le même risque infectieux doit faire différer de quelques semaines la chimiothérapie en post-partum [26, 64].

Les indications thérapeutiques

Au premier trimestre

Le seul traitement curatif local est la mammectomie avec curage axillaire qui réunit les deux conditions d'efficacité thérapeutique et d'absence de toxicité fœtale : pour la majorité des auteurs [8, 21, 41], la radiothérapie complémentaire à un geste conservateur chirurgical ne doit pas excéder 8 semaines. En présence d'éléments de mauvais pronostic, la chimiothérapie adjuvante ne doit pas être retardée de plus de 4 semaines [8] : il peut donc y avoir une indication à une interruption médicale de grossesse. Enfin, certains auteurs recommandent une interruption médicale de grossesse au premier trimestre devant une tumeur possédant des récepteurs d'hormones arguant d'un possible effet promoteur des estrogènes [64].

Au deuxième trimestre

Les problèmes thérapeutiques doivent être réglés au cas par cas selon la gravité de la maladie, le terme, et le désir du couple dûment informé [64]. La chirurgie est toujours possible, avec les mêmes réserves quant au traitement conservateur qu'au premier trimestre (les doses reçues par le fœtus ne devant pas excéder 10 cGy). La chimiothérapie (et notamment les protocoles FAC ou FEC) peut être prescrite [40]. Les interruptions médicales de grossesse doivent être discutées pour raisons humanitaires (formes inflammatoires et métastatiques).

Au troisième trimestre

Le problème est celui de la maturité fœtale. La chirurgie reste possible mais la radiothérapie est contre-indiquée [40] : en accord avec le couple il est possible d'envisager un traitement conservateur chirurgical, la radiothérapie

adjuvante étant réalisée en post-partum si le délai n'excède pas 8 semaines. La chimiothérapie est possible sous réserve d'accepter un délai d'un mois entre la cure et la naissance pour permettre une récupération médullaire [64].

En post-partum

Toutes les armes thérapeutiques sont utilisables sous réserve que l'état infectieux et hématologique maternel le permette, et que l'allaitement maternel soit suspendu en cas de chimiothérapie [40].

Le pronostic du cancer du sein

Le pronostic maternel a longtemps été jugé mauvais dans la littérature, en raison du jeune âge des patientes, de la taille tumorale plus importante, de la plus grande fréquence des formes métastatiques ganglionnaires ou systémiques. Il convient de se baser sur les études cas-témoins avec appariement ajusté selon l'âge et le stade : dans ces conditions, la grossesse ne semble pas néfaste (Tableau V). Cependant, une analyse plus

Tableau V
Cancer du sein lors de la grossesse : survie globale

		SG ₅ (%)		SG ₁₀ (%)	
		Cas	Témoins	Cas	Témoins
Querleu	n : 56/56	32,1	46,4*	25,5	30,6*
Nugent	n : 19/155	57	56*		
Petrek	n : 56/161	61	73*	45	62*
Giacalone	n : 178/120	50	67*		
Zemlickis	n : 102/269	57	61*	45	48*

* Statistiquement non significatif

fine montre une surmortalité des formes avec envahissement ganglionnaire lors de la grossesse par rapport aux témoins (Tableau VI). Le travail de Bonnier [9] confirme ces données. En analyse univariée, il retrouve une plus grande proportion des éléments de mauvais pronostic chez les patientes exposées par rapport aux témoins et dans l'analyse multifactorielle, la grossesse apparaît comme un facteur pronostique indépendant. Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer ceci : l'augmentation de la sécrétion de facteurs de croissance, le contexte génétique particulier de ces femmes jeunes et la plus grande fréquence des formes de présentation clinique agressive pendant la grossesse.

Tableau VI
Cancer du sein lors de la grossesse :
survie globale selon l'envahissement ganglionnaire axillaire

	SG ₅ (%)				SG ₁₀ (%)			
	Cas		Témoins		Cas		Témoins	
	N -	N +	N -	N +	N -	N +	N -	N +
Querleu	48,5	17,4	42,4	43,5*	33,3	14,3	28,6	33,3*
Petrek	82	47	82	59*	77	25	75	41*
* Différence statistiquement significative								

MATERNITÉ CHEZ UNE FEMME ANTÉRIEUREMENT TRAITÉE POUR CANCER DU SEIN.

Les cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans représentent 10 à 20 % de ces cancers et touchent 2 500 femmes par an en France [51]. Seulement 7 % des femmes traitées pour un cancer du sein vont débuter une grossesse, ceci dans les 5 ans suivant le cancer pour 70 % d'entre elles [24].

Les arguments médicaux

Ils représentent ce que les médecins savent des risques de la grossesse succédant à un cancer du sein et constituent un des éléments de la nécessaire information due aux patientes.

La survie

Les études cas-témoins permettent de comparer la survie de patientes appariées selon certains critères pronostiques (âge, stade, statut ganglionnaire) et d'écarter ainsi les biais de recrutement (Tableau VII) : quatre études ne mettent pas en évidence d'effet de la grossesse [3, 18, 36, 51], tandis que deux autres remarquent un effet favorable [66, 75]. Sankila [75] parle « d'effet protecteur de la maternité » attribué plutôt à un biais de sélection qu'à un profil biologique particulier des patientes débutant une maternité. L'étude du *Danish Breast Cancer Cooperative Group* [43] montre également un bénéfice de la maternité sur la survie seulement après cancer du sein de bon pronostic.

Tableau VII
Grossesse après cancer du sein : survie globale

		SG ₅ (%)		SG ₁₀ (%)		SG ₁₅ (%)	
		Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins
Danforth	n : 465	71,5		60,9			
Peters	n : 96/96	72	50				
Cooper	n : 32/64	75	73				
Mignot	n : 68/136	96	90	71	78		
Ariel	n : 46/960			70	60		
Sankila	n : 91/471	92	69*	92	60*	79	55*

* Différence statistiquement significative

Le stade et le statut ganglionnaire

Les études où le stade (Tableau VIIIa) du cancer et le statut ganglionnaire (Tableau VIIIb) sont mentionnés ne montrent pas de différence en termes de survie par rapport aux chiffres de référence des patientes non enceintes [37] et par rapport aux témoins [3, 51]. Enfin, le statut ganglionnaire est le seul élément pronostique de l'étude multivariée réalisée par Ribeiro [72].

Tableau VIIIa
Grossesse après cancer du sein : survie globale selon le stade

	Stade	SG ₅ (%)		SG ₁₀ (%)		SG ₁₅ (%)	
		Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins
Henderson	I		80 à 95				
	II		60				
	III		40				
	IV		0 à 20				
Cooper	I n : 24	91,7					
	II n : 7	26,6					
	III n : 1	0					
Peters	I n : 28	82					
	II n : 23	74					
	III n : 9	44					
Sankila	Localisé n : 61/310	96	77	96	67	84	60
	Étendu n : 24/133	79	49	79	42	79	42

Tableau VIIIb

Grossesse après cancer du sein : survie globale à 5 et 10 ans selon le statut ganglionnaire axillaire

		SG ₅ (%)		SG ₁₀ (%)	
		Cas	Témoins	Cas	Témoins
Henderson	N -		78,1		
	N + 1 à 3		62,2		
	N + > 3		32		
Ribeiro	N - n : 22			64	
	N + n : 29			26	
Peters	N - n : 20	70			
	N + n : 13	85			
Ariel	N - n : 30			77	
	N + n : 16			56	
Cooper	N - n : 19	95			
	N + n : 13	46			
Mignot	N - n : 49	97	id.	90	id.
	N + n : 19	92	id.	53	id.

Le délai entre le cancer du sein et la grossesse

Il s'agit d'un biais d'étude majeur : plus le délai est prolongé, meilleure est la survie des patientes du fait de la disparition des patientes ayant des récurrences précoces dont on connaît le mauvais pronostic [17]. Sankila [75] retrouve un risque relatif de décès de 11,3 et de 2,6 selon des délais respectifs de 10 à 24 mois et de 25 à 60 mois en insistant sur le fait que ce phénomène est d'autant plus marqué que la maladie était évoluée.

Le nombre de grossesses

Là encore, il s'agit d'un biais de sélection, les patientes ayant pu débuter plusieurs grossesses étant celles dont la maladie est la moins agressive. C'est aussi un argument indirect excitant de l'absence de retentissement de la maternité sur le cours de la maladie cancéreuse. Les 34 % des patientes de Cooper [18] ayant eu plusieurs grossesses présentent une survie globale à 5 ans de 72,7 % comparable à celle des patientes n'ayant eu qu'une maternité après leur cancer (76,2 %).

La place de l'interruption médicale de grossesse

La poursuite de la grossesse ne semble pas influencer sur le pronostic de la maladie. Inversement l'interruption de la grossesse n'apporte aucun bénéfice de survie [36, 51] voire même obère le pronostic [17].

Conséquences du cancer sur la grossesse et l'enfant

La chimiothérapie administrée après cancer du sein à distance d'une grossesse n'est pas responsable d'une augmentation des malformations fœtales : Sutton [83], sur 19 patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante de type FAC, n'a pas observé de malformations fœtales. Certains auteurs [54] ont retrouvé lors de grossesses succédant à une polychimiothérapie pour lymphome une plus grande fréquence de retard de croissance et de fausse couche que dans la population générale, peut-être par les effets utérins de la privation hormonale chimio-induite [20].

L'allaitement

Les lésions radio-induites mammaires comportent un rétrécissement des canaux galactophoriques, une atrophie des lobules, une fibrose péricanalaire et périlobulaire et des anomalies nucléo-cytoplasmiques des cellules épithéliales [77]. Malgré ces effets, l'allaitement semble possible dans 40 % des cas, avec une compensation controlatérale, si la région aréolo-mamelonnaire est respectée, et ne semble pas avoir d'effets délétères sur la survie, de même que le délai séparant le traitement du cancer et l'allaitement [38].

La critique de la littérature

Il s'agit d'études rétrospectives, au mieux cas-témoins, avec peu de patientes, différentes par leurs critères de sélection et à bon pronostic. Enfin, ces femmes ne sont pas représentatives de la population générale : leur taux de grossesses est plus faible, témoignant d'un choix délibéré [43].

La grossesse après cancer du sein : aspects psychosociaux

Un travail du *Joint Center for Radiation Therapy* de la *Harvard Medical School* [25] a évalué par questionnaire les conditions psychologiques, sociales et familiales de 27 patientes exposées, comparées à des témoins.

La qualité de vie et l'adaptation psychosociale à la maladie cancéreuse

Elles sont bonnes et identiques dans les 2 groupes mais les items renseignant la qualité de la vie de famille chez les femmes exposées pèsent d'un poids notablement lourd.

Le stress parental

Deux patientes sur 14 femmes exposées ayant rempli le questionnaire avaient franchi le seuil de dangerosité potentielle en exprimant une diminution des qualités de patience à l'égard de l'enfant, une fatigabilité avec impossibilité d'accomplir les tâches routinières dans un climat de tension familiale.

Conclusions

Il semble exister en pratique un fossé entre les médecins et les patientes lorsqu'une grossesse est envisagée après cancer du sein. Les médecins portent leur attention principalement sur les risques potentiels de la grossesse. À l'opposé, les patientes ont une vision positive de la grossesse. Par ailleurs, elles estiment que le choix de la maternité leur revient tout entier. Très souvent la maladie les rend hypervigilantes, très attachées aux petits riens qui font une famille, et beaucoup estiment que la conjonction de la maladie et du désir réalisé de maternité en fait des femmes plus accomplies.

CANCER DU COL UTÉRIN LORS DE LA GROSSESSE

Le conflit entre les intérêts obstétricaux et néo-nataux et les impératifs cancérologiques est, dans ce cas, majeur puisque le traitement est incompatible avec la poursuite de la grossesse.

Épidémiologie

L'incidence de l'association est estimée à 1 cas pour 2205 grossesses [34], soit 1 cancer du col lors de la grossesse pour 34 cancers survenant en dehors de celle-ci. L'âge des patientes est de 34 ans en moyenne soit 15 à 18 ans de plus qu'avec les grossesses non compliquées [57]. La parité des patientes est plus élevée (parité de 4,5 [34]) ce qui s'explique par l'âge de survenue et l'épidémiologie analytique. Les facteurs de risque restent en effet classiques, avec la notion de cancer HPV induit. La prévalence de

l'infection HPV chez les femmes enceintes est identique aux témoins (respectivement 13,9 % et 15,1 % pour Chang-Claude [15]) voire supérieure : Fife [29] a mis en évidence un HPV chez 31 % des 245 femmes enceintes examinées contre 17,7 % et 18,6 % chez 248 femmes hospitalisées pour MST et 246 témoins, sans différence de typage HPV entre les 3 populations. La grossesse pourrait être selon cet auteur un état favorisant la réplication virale.

Aspects cliniques

Les circonstances de découverte

Lorsque le cancer est symptomatique, il se manifeste par des saignements génitaux spontanés (63 %), des douleurs pelviennes (15 %), et des saignements post-coïtaux dans 4 % des cas [34, 50, 59]. Ces symptômes

Tableau IX
Cancer du col pendant la grossesse : moment du diagnostic

		1 ^{er} T. (%)	2 ^e T. (%)	3 ^e T. (%)	Post-partum(%)
Hacker	n : 1657		33,5	14,9	51,6
Baltzer	n : 40	25	25	10	40
Zemlickis	n : 40	20	22,5	15	42,5
Jones	n : 130	31	34	35	
Norström	n : 33		36,4	36,4	27,3
Manuel-Limson	n : 98	13,3	18,5	12,2	56

sont d'interprétation difficile lors de la grossesse ou lors du post-partum, ce qui explique un délai diagnostique moyen de 4 à 5 mois [34, 33, 58] dans environ 60 % des cas [33]. Le cancer est découvert par un frottis cervico-vaginal systématique dans 20 à 50 % des cas [34, 58].

La période de la grossesse où le cancer est découvert

Dans la majorité des séries, la période du post-partum est la plus propice à la découverte de la maladie probablement à cause des examens plus systématiques du col utérin (Tableau IX).

L'examen clinique et le frottis cervical

L'éversion et l'hypertrophie gravidiques du col facilitent le diagnostic clinique [45]. À l'examen, l'hyperlaxité ligamentaire conduit à sous-estimer le stade lésionnel [34] et l'enquête de l'*American College of Surgeons*

[42] met en évidence une proportion de « gros cols » (> 4 cm) de 37 %, soit supérieure à ce qui est attendu chez les femmes jeunes. Le frottis cervical lors de la grossesse doit faire partie de l'examen de toute femme enceinte, idéalement lors des premières consultations prénatales où les phénomènes congestifs et d'hyperplasie glandulaire restent encore modérés : Baldauf [6] retrouve une cytologie concordante avec l'histologie définitive dans 55,5 % de ses 117 cas de patientes enceintes, comparable aux chiffres observés chez les témoins. Dans la même étude, les frottis sous-estiment les lésions dans 20,5 % des cas et les surestiment dans 24 % des cas, comme chez les témoins.

Les moyens du diagnostic

La biopsie permet le diagnostic dans la majorité des cas [42] avec un taux de complications (essentiellement hémorragiques) de 0,6 % [7]. Les biopsies systématiques ont un taux de faux négatifs de 8 à 40 % [34]. La colposcopie donne des résultats comparables à ceux obtenus en dehors de la grossesse : dans les mains d'un praticien expert, le taux de concordance histologique est de 72,6 % avec une sous-estimation de 9,8 % et une sur-estimation de 17,6 %, avec une fiabilité augmentant avec la gravité des lésions [6]. Son principal intérêt reste de guider les biopsies assurant ainsi une sécurité diagnostique dans 99,5 % des cas [34]. La conisation diagnostique voit ses indications réduites lors de la grossesse en raison de ses risques hémorragiques (9,4 %), infectieux, fœtaux de prématurité ou de fausse couche (25 %), et obstétricaux [4] : elle doit être réservée aux lésions micro-invasives, ou non explorables en totalité par colposcopie (en particulier les adénocarcinomes). La résection à l'anse diathermique ne semble pas apporter de bénéfice lors de la grossesse par rapport à la conisation au bistouri froid [74].

Les aspects histologiques

Les différentes formes histologiques de cancer du col sont identiques à celles retrouvées chez les patientes non enceintes [34]. Une forme particulière en raison de son agressivité, le « *glassy cell carcinoma* », est plus fréquente chez les patientes enceintes [78]. Sur les pièces histologiques, des emboles vasculolymphatiques sont retrouvés avec une fréquence élevée (jusqu'à 45 % pour Sivanesaratnam [79]), sans doute compte tenu du jeune âge et de la vascularisation utérine exagérée lors de la grossesse [45, 58]. Cependant, la fréquence de l'atteinte ganglionnaire pelvienne dans les stades précoces chirurgicaux, comparativement à des témoins appariés, est identique (Tableau X).

Tableau X
Cancer du col pendant la grossesse :
fréquence de l'atteinte ganglionnaire

		N + (%)	
		Grossesse	Pas de grossesse
Sivanesaratnam	n : 18/379 (Stades I + IIa)	16,6	16
Manuel-Limson	(Stades I + II)	42,8	37,4
Baltzer	n : 37/386 (Stades Ib)	35	33,5
Nisker	n : 49/191 (Stades Ib)	25	9,4*

* Différence statistiquement significative

Les éléments pronostiques particuliers à la grossesse

Le stade

Tous les auteurs rapportent une proportion plus importante de stades précoces lors de l'association cancer et grossesse [34, 50, 57, 88] : Zemlickis [88] estime qu'une femme enceinte ayant un cancer du col a 3,1 fois plus de chances que ce soit un stade I qu'une patiente non enceinte. Ce fait semble traduire un diagnostic de la maladie à un stade plus précoce (du fait de la surveillance accrue, des conséquences sur la stérilité des formes évoluées) plutôt qu'un bénéfice propre de la grossesse. Le stade de la maladie est l'élément ayant le plus de poids dans la survie : l'impression qui se dégage de la littérature est une absence d'impact de la grossesse sur la survie. Tout au plus, Hacker [34] retrouve une survie diminuée pour les stades évolués dans sa compilation comparée aux données de l'*Annual Report* : ceci peut être le reflet de la complexité du traitement des stades évolués lors de la grossesse qui va pénaliser les patientes enceintes. Les séries cas-témoins qui sont les plus intéressantes [7, 42, 50, 57, 88] ne retrouvent pas de différence de survie et après 3 ans, les courbes de survie sont en plateau comme observé en dehors de la grossesse.

Le moment de la grossesse où est découvert le cancer

Il est classique de dire que plus le diagnostic de cancer du col est porté tôt dans la grossesse, meilleur est le pronostic [57]. Cette affirmation ancienne doit être nuancée par l'observation d'un plus grand nombre de formes évoluées au troisième trimestre et lors du post-partum : Nevin [57] constate significativement plus de formes précoces en période anténatale que dans le post-partum (62,5 % versus 39,2 %). Plusieurs explications sont possibles : a) le retard diagnostique lié à

l'état de grossesse; b) la mauvaise interprétation des saignements en période de post-partum; c) la présence plus ancienne du cancer; d) la moindre fertilité des patientes ayant une maladie évoluée; e) la sous-estimation du stade; f) le moins bon suivi des patientes avec une maladie évoluée en post-partum. Ainsi, à stade égal, la survie est identique chez les patientes indépendamment de la période de la grossesse où a été découverte la maladie. Toutefois en post-partum, il a été retrouvé une invasion lymphatique plus fréquente [45, 58] dont l'impact est corrigé par une meilleure application des traitements en particulier radiques sur un utérus non gravide [34, 58].

Les délais thérapeutiques

Le sujet a été longtemps dominé par le dogme de la perte de 15 % de survie par mois de délai [84]. Les publications qui ont contesté cette affirmation restent peu nombreuses, contiennent peu de patientes [45], ou n'ont qu'un délai de traitement court et ne concernent que les patientes ayant un stade débutant ou au troisième trimestre [42] : elles ne montrent pas d'évolution péjorative, les taux de survie étant comparables, à stade égal, à ceux des patientes ayant bénéficié d'un traitement sans retard. La tendance est donc à accorder un délai thérapeutique en jugeant au cas par cas de sa durée selon des critères cliniques (taille et évolutivité de la maladie jugée par un examen physique et IRM mensuel [48]) et histologiques (invasion stromale, forme histologique [57]). La progression de la maladie lors de la grossesse paraît peu fréquente : 3,7 % sur les 60 cas réunis par Magrina [48].

Le mode d'accouchement

Des réserves pèsent sur la voie vaginale, accusée d'augmenter la dissémination hématogène et lymphatique (outre les complications purement obstétricales) sur des arguments plutôt théoriques [34]. Le stade de la maladie va influencer le choix du mode d'accouchement et introduire ainsi un biais pronostique si l'on veut juger de l'impact carcinologique du mode d'accouchement : Manuel-Limson [50] retrouve un taux de survie 2 fois supérieur en cas de césarienne mais cette donnée disparaît si un ajustement selon le stade est effectué. Des observations isolées de greffe métastatique sur une cicatrice d'épisiotomie ont été rapportées et peuvent constituer un argument en faveur d'une césarienne mais des localisations pariétales ont été aussi décrites après césarienne [79]. Enfin, de nombreux auteurs proposent d'effectuer le traitement chirurgical à l'occasion de la césarienne, tant pour ne pas différer le traitement, que pour des raisons psychologiques. Au total, la littérature penche plutôt vers la césarienne [33, 48, 57], tout en estimant que le risque carcinologique de la voie basse est faible [45].

Les modalités thérapeutiques

Il n'y a pas de différence en termes de survie entre les traitements chirurgicaux ou radiothérapeutiques comme ce qui est observé en dehors de la grossesse, comme en témoignent les travaux de Hacker et Lee [34, 45].

Le retentissement fœto-maternel du cancer

Dans la série cas-témoins de Zemlickis [88], la prématurité est identique dans les 2 groupes, et le décès néo-natal comparable à celui retrouvé dans la population de l'Ontario, et, si les patientes suivies pour un cancer du col donnent naissance dans cette étude à des enfants ayant un poids de naissance inférieur aux témoins, il n'y a pas de plus grande proportion de retards de croissance intra-utérins. La principale menace semble être représentée par la plus grande fréquence des infections materno-fœtales d'origine cervicale [57]. Les complications maternelles sont principalement rencontrées lors de l'accouchement par voie basse : infection, dystocie cervicale avec lacération possible, hémorragie et risque de dissémination métastatique [7, 34].

La prise en charge

Les méthodes thérapeutiques

La chirurgie la plus communément réalisée est la colpohystérectomie élargie avec lymphadénectomie iliopelvienne. L'imprégnation gravidique favorise la dissection chirurgicale [79]. L'intervention offre plus de complications pour la majorité des auteurs : hémorragies peropératoires (perte sanguine moyenne de 1,4 litre pour Sivanesaratnam 93 [79]), temps d'intervention prolongé (pour Lee [45] le temps moyen d'une césarienne suivie de CHL est de 6,7 heures), et taux de fistules et d'infections majoré [34, 58]. Sur le plan de la tactique chirurgicale, il est conseillé de réaliser la CHL avec fœtus in situ pour diminuer les pertes sanguines [57] jusqu'à 20 semaines de grossesse. Son principal atout chez des patientes jeunes et sexuellement actives est un meilleur confort par la conservation ovarienne et un meilleur respect de l'anatomie vaginale [88]. La radiothérapie a fait la preuve de son intérêt dans les formes localement évoluées au prix de complications plus fréquentes que celles observées en dehors de la grossesse [34] : l'infection, notamment après curiethérapie, favorisée par la nécrose tumorale, de même que les hémorragies liées à l'hypervascularisation gravidique. Nisker [58] observe un taux élevé de complications en particulier digestives radiques qu'il attribue à la diffi-

culté de réaliser une dosimétrie correcte lors de la grossesse. Une étude récente concernant des cancers du col traités en début de grossesse par radiothérapie exclusive (22 stades I et IIa et 4 stades IIb et III) n'a pas retrouvé de différence entre les cas et les témoins en terme de complications à court et long terme [81]. Le même auteur [81] recommande de laisser le fœtus in utero pour éviter la morbidité infectieuse de l'évacuation utérine. La radiothérapie au premier trimestre est en effet responsable d'avortement spontané pour une dose seuil de 34 Gy [34, 81] dans un délai moyen de 32,7 jours [34]. Enfin, il semble important pour la définition des champs d'effectuer un prélèvement ganglionnaire iliaque voire lombo-aortique lors de la césarienne [42].

La décision thérapeutique

Le traitement du cancer doit être semblable dans ses intentions et indications à celui que l'on proposerait à la patiente si elle n'était pas enceinte : le stade de la maladie va être l'élément majeur qui va déterminer les modalités

Tableau XI
Cancer du col pendant la grossesse : modalités thérapeutiques

	Stades I et IIa	Stades IIb, III et IV
Avant 20 SG	CHL avec fœtus in situ	Radiothérapie
Après 20 SG	Délai possible (surveillance) À la maturité : césarienne et CHL	Délai possible plus court À la maturité : césarienne et radiothérapie

thérapeutiques. L'état de grossesse par son terme va principalement influencer sur les délais thérapeutiques. Une information claire et objective doit être fournie au couple dont l'avis est déterminant. Deux éléments décisionnels se dégagent de la littérature : le terme de plus ou moins 20 semaines de gestation et les stades « chirurgicaux » (I et IIa) par opposition aux stades IIb ou plus qui relèvent d'une radiothérapie (Tableau XI). À côté de ces deux arguments, des faits particuliers vont moduler l'indication thérapeutique : a) la petite taille de la lésion : les stades Ia1 autorisent des délais thérapeutiques prolongés sous couvert d'une surveillance ainsi qu'un accouchement par les voies naturelles; b) les tumeurs de plus de 4 cm, agressives histologiquement (sous-type histologique, embolus vasculo-lymphatiques) ou très évolutives imposent un traitement sans délai avec un accouchement par césarienne.

CANCER DE L'OVAIRE ET GROSSESSE

Le jeune âge de la population concernée explique la rareté de l'association, et la fréquence des tumeurs non épithéliales ainsi que la fréquence des stades précoces.

Épidémiologie

L'incidence des cancers ovariens associés à la grossesse est de 1/12000 à 1/25000 [1] naissances. Il est rencontré environ 1 kyste ovarien pour 1000 grossesses [16], dont 2 à 5 % seulement sont des cancers [86], soit beaucoup moins que ce qui est observé chez les patientes non enceintes (18 à 20 % de cancers [19]).

Diagnostic

Clinique

25 à 50 % des tumeurs ovariennes lors de la grossesse sont asymptomatiques [22], découvertes lors d'un examen systématique clinique ou échographique ou lors d'une césarienne. Les douleurs abdominales non spécifiques sont la principale plainte des patientes, un syndrome de masse avec retentissement urinaire ou digestif ou une distension abdominale par l'ascite sont plus rarement rencontrés [22]. Une complication peut être inaugurale, obstétricale par obstacle praevia de la tumeur, ou chirurgicale : la rupture et principalement la torsion, facilitée par la plus grande mobilité des ovaires en relation avec leur situation abdominale, la plus grande longueur des pédicules [1] et une histologie particulière (les dysgerminomes dont la propension à la torsion est importante [32]). La période de découverte privilégiée est le premier trimestre de la grossesse et le post-partum lorsque les ovaires sont accessibles à un examen physique ou échographique de routine [5, 22]. L'âge des patientes atteintes est là aussi plus élevé [16, 86]. Enfin, les auteurs retrouvent une parité moyenne plus basse chez les patientes ayant un cancer, explicable peut-être par l'épidémiologie analytique des cancers ovariens [19, 22].

L'échographie

Les critères échographiques classiques de malignité ne sont pas modifiés par l'état de grossesse [10]. La taille importante (plus de 4 ou 6 cm) et la persistance des lésions au-delà du premier trimestre sont plutôt des arguments en faveur de l'organocité des kystes [10, 67].

Les marqueurs

Les marqueurs (CA 125, ACE, α -fœto protéine, β hCG) ont des taux physiologiquement augmentés durant la grossesse [32, 35] rendant leur interprétation plus délicate.

Tableau XII

Cancer ovarien et grossesse : répartition des sous-types histologiques

		T. épithéliales (%)		T. à cellules germinales (%)	T. des cordons sexuels (%)	Autres (%)
		T. malignes	T. <i>borderline</i>			
Dgani	n : 23	30	35	17	13	5
Creasman	n : 17		53	29	13	
Antonelli	n : 45		33	40	9	18

Tableau XIII

Cancer ovarien et grossesse : distribution selon les stades FIGO

		I (%)			II (%)	III et IV (%)
		a	b	c		
Dgani	n : 23	56,5	4,3	13,1	8,6	17,5
Creasman	n : 17	59			12,8	28,2

Anatomie pathologique

Les formes histologiques de cancer ovarien rencontrées pendant la grossesse sont celles des femmes jeunes et donc différent de celles observées dans une population générale : les tumeurs épithéliales sont moins fréquentes (avec une plus grande proportion des formes à malignité limitée) au profit des autres sous-types histologiques, en particulier les tumeurs à cellules germinales et des cordons sexuels (Tableau XII). En conséquence, le pronostic global est meilleur par une plus grande proportion des formes histologiquement peu agressives ou curables, et un stade moins évolué (Tableau XIII). Il a été décrit des syndromes de virilisation de fœtus de sexe féminin devant de rares tumeurs androgéno-sécrétantes de Krukenberg [30].

Le pronostic

Il n'y a pas d'arguments pour penser que l'état de grossesse exerce une quelconque influence sur la maladie cancéreuse ovarienne [1]. Le pronostic pendant la grossesse comme en dehors de la grossesse reste principalement lié au stade de la maladie et au type histologique de la tumeur [19, 22, 32].

Le traitement

Les méthodes thérapeutiques sont celles utilisées en dehors de la grossesse : chirurgie de stadification et de réduction tumorale, et chimiothérapie utilisant un sel de platine. La chirurgie pose plusieurs types de problèmes liés à l'état de grossesse.

Les taux de pertes fœtales

Estimés entre 10 et 25 %, ce sont ceux rencontrés lors de toute chirurgie pelvienne pendant la grossesse [1]. Deux facteurs vont influencer sur le risque fœtal : l'importance du geste chirurgical [67] et le contexte d'urgence [19].

La conservation de la fertilité

Un consensus déjà ancien précise les indications d'une chirurgie conservatrice chez les femmes le désirant [16] : tumeur localisée de stade FIGO Ia₁, ou tumeur de bon pronostic histologique (soit tumeur épithéliale de bas grade, soit tumeur non épithéliale curable). Au-delà de ces conditions, la chirurgie usuelle est de mise, comportant au minimum une hystérectomie totale non conservatrice avec omentectomie.

L'exploration chirurgicale

Aux premier et deuxième trimestres, une exploration chirurgicale est nécessaire devant une tumeur suspecte, sans délai en raison du pronostic des cancers ovariens, en vue de déterminer le type histologique et de stadifier le cancer. Cette exploration chirurgicale peut se pratiquer par médiane [32], ou cœlioscopie avec ensachage pour limiter les risques de greffe pariétale et dissémination jusqu'à 20 semaines d'aménorrhée [53]. Une tocolyse semble bénéfique [67] et, si la chirurgie a lieu avant 12 semaines d'aménorrhée, une supplémentation progestative est indiquée sous la forme d'une prescription de 100 mg de progestérone par voie vaginale toutes les 12 heures [32]. Au troisième trimestre, il semble possible d'attendre la viabilité fœtale dans la majorité des cas.

Le traitement chirurgical proprement dit

Classiquement, devant des tumeurs évoluées, la grossesse est sacrifiée [5]. Il convient de souligner ici la difficulté du diagnostic anatomopathologique dans certains cas : il vaut alors peut-être mieux surseoir à tout geste radical et consacrer les quelques jours nécessaires à l'obtention d'une histologie fiable à une discussion pluridisciplinaire du dossier. De plus, on observe dans la littérature une tendance à proposer lors des deuxième et troisième trimestres une chimiothérapie utilisant des sels de platine adjuvante à une chirurgie conservatrice avec de bons résultats maternels et fœtaux [49].

CANCER DE L'ENDOMETRE ET GROSSESSE

L'association d'un cancer de l'endomètre et d'une grossesse reste une rareté (environ 20 cas décrits dans la littérature) du fait du jeune âge des patientes et du contexte d'infertilité associé aux cancers endométriaux. Les mécanismes physiopathologiques invoqués sont l'impact de forts taux circulants d'œstrogènes sur certaines zones de l'endomètre résistantes aux progestatifs, induisant leur transformation [73].

Le diagnostic se pose le plus souvent chez des patientes âgées de plus de 35 ans, en début de grossesse, devant des saignements vaginaux ; néanmoins les formes asymptomatiques découvertes sur un produit de curetage ne sont pas rares [76]. Quelques cas de grossesses ayant évolué jusqu'au terme sont décrits avec un diagnostic porté dans le post-partum [1].

Sur le plan anatomopathologique, en règle, les lésions sont bien différenciées, superficielles et restent localisées au corps utérin [76]. Les principales lésions associées sont l'hyperplasie atypique [14] et les tumeurs endométrioïdes ovariennes [39].

Le traitement n'offre pas de différence par rapport à celui des cancers de l'endomètre en dehors de la grossesse.

CANCER DU VAGIN ET GROSSESSE

Le cancer du vagin associé à la grossesse est exceptionnel concernant 1 grossesse sur 37000 [90]. Compte tenu du jeune âge de survenue, des tumeurs non épithéliales sont décrites : d'origine embryonnaire [91], sarcomateuses [92]. Les tumeurs épithéliales sont comparables aux tumeurs cervicales en termes de pronostic et la grossesse ne semble pas aggraver le pronostic des tumeurs sarcomateuses [93]. Le traitement des cancers épithéliaux du tiers supérieur du vagin est assimilable à celui des cancers du col, tandis que les lésions plus bas situées doivent bénéficier de la radiothérapie incompatible avec la poursuite de la grossesse. Les risques de dystocie vaginale sont réels et imposent souvent une césarienne prophylactique [92]. Les tumeurs non épithéliales tirent bénéfice de la chimiothérapie avec des taux de réponse supérieurs à 75 % permettant d'éviter des exentérations mutilantes [93].

CANCER VULVAIRE ET GROSSESSE

La littérature rapporte moins de 20 cas de cancer vulvaire associé à la grossesse [94, 95]. Les cancers vulvaires chez la femme jeune sont plus volontiers multifocaux avec une invasion elle aussi multifocale, avec des conséquences diagnostiques et thérapeutiques [94]. Le pronostic lors de la grossesse semble plus péjoratif en raison de l'hypervascularisation lymphatique et sanguine [94], et des complications post-thérapeutiques plus fréquentes [94, 95, 96]. La morbidité post-opératoire est en effet accrue du fait de la grossesse en raison de la plus grande fréquence des complications locales [95] (infectieuses au niveau du périnée et du curage inguinal, lymphorrhée inguinale) et surtout thromboemboliques [95, 96] (le risque thromboembolique est multiplié par 3 à 4 en fin de grossesse et se normalise à environ 1 semaine de post-partum). Le mode d'accouchement doit être choisi selon l'état du périnée : Moore [96] recommande une césarienne prophylactique en raison du risque cutané et de la possibilité théorique de facilitation d'embolies lymphatiques, tandis que d'autres [94] ont choisi la voie basse, même après vulvectomie [95]. Le traitement doit être individualisé selon l'âge de la grossesse, le stade, la taille et le siège des lésions [96] : des signes d'extension lymphatique pousseront à interrompre la grossesse pour traiter [94]. Un traitement en 2 temps est recommandé [94, 95, 96] du fait de la forte morbidité du curage inguinal lors de la grossesse avec réalisa-

tion de la vulvectomie pendant la grossesse, et curage inguinal suivi éventuellement d'irradiation après transposition ovarienne en post-partum.

CONCLUSION

Les cancers gynécologiques et mammaires ne sont pas une rareté lors de la grossesse. Leur pronostic ne s'en trouve guère affecté dans la majorité des cas et, à l'inverse, le cancer influe peu sur la maternité. La difficulté vient de ce que la maternité modifie nos comportements diagnostiques : les visites prénatales sont centrées sur le fœtus, alors qu'elles sont aussi un moment privilégié pour le dépistage et l'information des femmes qui sont particulièrement réceptives au discours médical (sans obligatoirement se limiter au champ gynécologique). La participation des patientes aux choix thérapeutiques est nécessaire et passe par une information claire qui doit tenir compte du contexte psychologique cruel. Le traitement des cancers lors de la grossesse est en effet plus que jamais multidisciplinaire : une concertation médicale doit permettre une approche personnalisée, en l'absence de comportements standardisés validés par l'expérience de nombreux essais thérapeutiques.

Résumé

Les cancers gynécologiques ou mammaires survenant lors de la grossesse sont particuliers par le jeune âge des patientes atteintes et la présence du produit de conception. Le cancer du sein (1 à 3 cancers pour 10 000 grossesses) est de survenue fortuite lors de la grossesse, et ne semble pas la compliquer, tandis que la grossesse exerce un effet délétère seulement chez les patientes avec envahissement ganglionnaire. Les constatations histologiques sont identiques à celles faites chez les patientes jeunes non enceintes et peuvent imposer des traitements adjuvants. La chirurgie radicale est souvent indiquée en raison de la fœto-toxicité des rayons qui ne peuvent être différés de plus de 2 mois. La chimiothérapie est contre-indiquée au 1^{er} trimestre et à proximité de l'accouchement. L'interruption médicale de grossesse n'apporte pas de bénéfice pronostique. La survenue d'une grossesse après cancer du sein n'expose pas la patiente à plus de complications : le pronostic est celui du cancer initial et un délai de 2 ans est recommandé. Le cancer du col utérin est aussi fréquent, d'étiologie virale. La découverte du cancer à un stade précoce est habituelle, avec des conséquences pronostiques favorables. La seule influence du cancer est le choix

CANCERS GYNÉCOLOGIQUES ET MAMMAIRES ASSOCIÉS À LA GROSSESSE

de la césarienne comme mode d'accouchement pour la majorité des auteurs. Le traitement comprend une association radio-chirurgicale pour les stades précoces et une radiothérapie pour les formes évoluées. Les formes découvertes après 20 semaines de grossesse peuvent être traitées dès atteinte de la maturité fœtale. Le cancer ovarien est beaucoup plus rare, de découverte échographique souvent. Son pronostic global est meilleur en raison de la plus grande fréquence des formes histologiques non épithéliales curables et des stades débutants. Les traitements conservateurs sont admis dans les stades Ia₁ et dans les formes histologiquement peu agressives. Les cancers endométriaux sont exceptionnels se révélant par des saignements du premier trimestre, et de bon pronostic : les stades I bien différenciés sont la règle. Les cancers du tiers supérieur du vagin doivent être traités comme des cancers du col, les cancers vaginaux bas situés relèvent de la radiothérapie. Les rares cancers vulvaires seront traités en deux temps : vulvectomy pendant la grossesse et traitement de la région inguinale en post-partum. Il convient enfin de souligner que la grossesse est une période favorable pour une éducation sanitaire des patientes ayant trait en particulier aux attitudes de prévention et de dépistage systématique.

Bibliographie

1. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA. Cancer in pregnancy: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*, 1996; 51: 125-134.
2. Applewhite R, Smith L, Divincenti F. Carcinoma of the breast associated with pregnancy and lactation. *Am Surg*, 1973; 39: 101-104.
3. Ariel I, Kempner R. The prognosis of patients who become pregnant after mastectomy for breast cancer. *Int Surg*, 1989; 74: 185-187.
4. Averette HE, Nasser N, Yankow SL, Little WA. Cervical conization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1970; 106: 543-549.
5. Ayoubi J, Elghaoui A, Ko Kivok-Yun P, Fournié A, Monrozies X, Rème JM. Cancer de l'ovaire et grossesse. *Rev Fr Gynécol Obstét*, 1995; 90: 335-341.
6. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1995; 62: 31-36.
7. Baltzer J, Regenbrecht M, Kopcke W, Zander J. Carcinoma of the cervix and pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*, 1990; 31: 317-323.
8. Barnavon Y, Wallack M. Management of the pregnant patient with a carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*, 1990; 171: 347-352.
9. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, Bonichon F, Julien JP, Charpin C, Lejeune C, Martin PM, Piana L, on behalf of the Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Int J Cancer*, 1997; 72: 720-727.
10. Bromley B, Benacerraf B. Adnexal masses during pregnancy: accuracy of sonographic diagnosis and outcome. *J Ultrasound Med*, 1997; 16: 447-452.
11. Bunker ML, Peters MV. Breast cancer associated with pregnancy or lactation. *Am J Obstet Gynecol*, 1963; 85: 312-321.
12. Burrow G, Ferris T. Carcinoma of the breast. Medical complications during pregnancy, Saunders ed. London, 1982.
13. Byrd BF, Bayer DS, Robertson JC, Stephenson SE. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation. *Ann Surg*, 1962; 155: 940-947.
14. Carinelli SG, Cefis F, Merlo D. Epithelial neoplasia of the endometrium in pregnancy. A case report. *Tumori*, 1987; 73: 175-180.
15. Chang-Claude J, Schneider A, Smith E, Blettner M, Wahrendorf J, Turek L. Longitudinal study of the effects of pregnancy and others factors on detection of HPV. *Gynecol Oncol*, 1996; 60: 355-362.
16. Chung A, Birnbaum SJ. Ovarian cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1973; 41: 211-214.
17. Clark RM, Reid J. Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1978; 4: 693-698.
18. Cooper DR, Butterfield J. Pregnancy subsequent to mastectomy for cancer of the breast. *Ann Surg*, 1970; 171: 429-433.
19. Creasman WT, Rutledge F, Smith JP. Carcinoma of the ovary associated with pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1971; 38: 111-116.
20. Danforth DN. How subsequent pregnancy affects outcome in women with a prior breast cancer. *Oncology*, 1991; 5: 23-30.
21. Dargent D. Cancer du sein et grossesse. *Traité d'obstétrique: pathologie médico-chirurgicale de la grossesse*, Masson ed. Paris, 1986.
22. Dgani R, Shoham Z, Atar E, Zosmer A, Lancet M. Ovarian carcinoma during pregnancy: a study of 23 cases in Israel between the years 1960 and 1984. *Gynecol Oncol*, 1989; 33: 326-331.
23. Doll D, Ringenberg S, Yarbro J. Antineoplastic agents and pregnancy. *Sem Oncol*, 1989; 16: 337-346.
24. Donegan WL. Breast cancer and pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1975; 50: 244-252.
25. Dow KH, Harris JR, Roy C. Pregnancy after breast-conserving surgery and radiation therapy for breast cancer. *Mongr Natl Cancer Inst*, 1994; 16: 131-137.
26. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther*, 1997; 74: 207-220.

27. Elledge RM, Ciocca RD, Langone G, MC Guire WL. Estrogen receptor, progesterone receptor and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer*, 1993; 71: 2491-2506.
28. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. *Cancer et grossesse. Cancers du sein non métastatiques. Standarts, options et recommandations.* Arnette Blackwell ed. Paris, 1996.
29. Fife KH, Katz BP, Roush J Handy VD, Bron DR Hansell R. Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174: 1487-1493.
30. Fung MFK, Vadas G, Lotocki R, Heywood M, Krepart G. Tubular Krukenberg tumor in pregnancy with virilization. *Gynecol Oncol*, 1991; 41: 81-84.
31. Giacalone PL, Bonnier P, Laffargue F, Dilhuydy MH, Piana L. Cancer du sein pendant la grossesse: étude multicentrique à propos de 178 cas. *Pathologie du sein de la femme jeune, XVIèmes journées nationales de la société française de sénologie et pathologie mammaire*, Masson ed. Paris, 1994.
32. Grendys EC, Barnes WA. Ovarian cancer in pregnancy. *Surg Clin North Am*, 1995; 75: 1-14.
33. Guttilla J, Querleu D. Cancers gynécologiques et grossesse. *Cancer du sein excepté.* *Rev Fr Gynécol Obstét*, 1993; 88: 538-543.
34. Hacker NF, Bereck JS, Lagasse LD, Elsworth HC, Savage EW, Moore JG. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1982; 59: 735-746.
35. Halila H, Stenman UK, Seppata M. Ovarian cancer antigen CA 125 level in pelvic inflammatory disease and pregnancy. *Cancer*, 1986; 57: 1327-1329.
36. Harvey JC, Rosen PP, Ashikari R, Robbins JF, Kinne DW. The effect of pregnancy on the prognosis of carcinoma of the breast following radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet*, 1981; 153: 723-725.
37. Henderson IC, Canellos GP. Cancer of the breast: the past decade. *New Engl J Med*, 1980; 302: 17-30.
38. Higgins S, Haffty BG. Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer*, 1994; 73: 2175-2180.
39. Hoffman MS, Cavanagh D, Walter TS, Ionata F, Ruffolo EH. Adenocarcinoma of the endometrium and endometrioid carcinoma of the ovary associated with pregnancy. *Gynecol Oncol*, 1989; 32: 82-85.
40. Holmes FA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer Bull*, 1994; 46: 400-411.
41. Hoover H. Breast cancer during pregnancy and lactation. *Surg Clin North Am*, 1990; 70: 1151-1163.
42. Jones WB, Shingleton HM, Russell A, Fremgen AM, Clive RE, Winchester DP, Chmiel JS. Cervical carcinoma and pregnancy. A national patterns of care study of the american college of surgeons. *Cancer*, 1996; 77: 1479-1488.
43. Kroman N, Jensen MJ, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet*, 1997; 350: 319-322.
44. Kuerer HM, Cunningham JD, Brower ST, Tartter PI. Breast carcinoma associated with pregnancy and lactation. *Surg Oncol*, 1997; 6: 93-98.
45. Lee R, Neglia M, Park R. Cervical carcinoma in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1981; 58: 584-589.
46. Lehmann A. *Cancer du sein. Incidences psychologiques de la chirurgie du sein.* Medsi McGraw-Hill ed. Paris, 1991.
47. Lipschultz SE, Colan SD. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *New Engl J Med*, 1991; 324: 808-815.
48. Magrina J F. Primary surgery for stage IB-IIA cervical cancer, including short-term and long-term morbidity and treatment in pregnancy. *Monogr Natl Cancer Inst*, 1996; 21: 53-59.
49. Malfetano JH, Goldkrand JW. Cis-platinum combination chemotherapy during pregnancy for advanced epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol*, 1990; 75: 545-547.
50. Manuel-Limson GA, Ladines-Llave CA, Sotto LS, Manalo AM. Cancer of the cervix in pregnancy: a 31-year experience at the Philippine general hospital. *J Obstet Gynaecol Res*, 1997; 23: 503-509.
51. Mignot L, Morvan F, Berdah J, Querleu D, Laurent JC, Verhaeghe M, Fontaine F, Ma-

- rin JL, Gorins A, Marty M. Grossesses après cancer du sein traité. Résultats d'une étude cas-témoins. *Presse Méd*, 1986; 15: 1961-1964.
52. Mitre BK, Kanbour AI, Mauser N. Fine needle aspiration biopsy of breast carcinoma in pregnancy and lactation. *Acta Cytol*, 1997; 41: 1121-1130.
53. Morice P, Louis-Sylvestre C, Chapron C, Dubuisson JB. Cœliochirurgie des tumeurs ovariennes pendant la grossesse. *Contracept Fertil Sex*, 1997; 25: 375-379.
54. Mulvihill JJ, Mac Keen, Rosner F, Ziegler JL. Pregnancy outcome in cancer patients. Experience of a large cooperative group. *Cancer*, 1987; 6: 1143-1150.
55. Murray C, Reichert J, Anderson J, Twigg L. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. *JAMA*, 1984; 252: 2607-2608.
56. Nettleton J, Long J, Kuban D, Wu R, Shaeffer J, El-Mahdi A. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol*, 1996; 87: 414-418.
57. Nevin J, Soeters R, Dehaeck K, Bloch B, van Wyk L. Cervical carcinoma associated with pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 1995; 50: 228-239.
58. Nisker JA, Shubat M. Stage IB cervical carcinoma and pregnancy: report of 49 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1983; 145: 203-206.
59. Norström A, Jansson I, Andersson H. Carcinoma of the uterine cervix in pregnancy. A study of the incidence and treatment in the Western region of Sweden 1973 to 1992. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1997; 76: 583-589.
60. Novotny DB, Maygarden SJ, Shermer RW. Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. *Acta Cytol*, 1991; 35: 676-686.
61. Nugent P, O'Connell T. Breast cancer in pregnancy. *Arch Surg*, 1985; 120: 1221-1224.
62. Pedersen H, Finster M. Anesthetic risks in the pregnant surgical patient. *Anesthesiology*, 1979; 51: 439-451.
63. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy associated with breast cancer. *Cancer*, 1991; 67: 869-872.
64. Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer*, 1994; 74: 518-527.
65. Petrek JA. Pregnancy safety after breast cancer. *Cancer*, 1994; 74: 528-531.
66. Peters MV. The effect of pregnancy in breast cancer. Prognostic factors in breast cancer, Forrest APM, Kunkler PB eds. Baltimore, 1968.
67. Platek DN, Henderson CE, Goldberg GL. The management of a persistent adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173: 1236-1240.
68. Potter JF, Schoeneman M. Metastasis of maternal cancer to the placenta and fetus. *Cancer*, 1970; 25: 380-388.
69. Querleu D, Crepin G, Verhaeghe M, Laurent JC, Demaille MC, Lesoin A, Evain P. Cancer du sein et grossesse: quelle attitude adopter en 1985 ? Les maladies du sein en 1985, Masson ed. Paris, 1985.
70. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. *Cancer*, 1995; 46: 1491-1512.
71. Reddel RR, Sutherland RL. Effects of pharmacologic concentrations of estrogens on proliferation and cell cycle kinetics of human breast cancer lines in vitro. *Cancer Res*, 1987; 47: 5323-5329.
72. Ribeiro G, Jones DA, Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg*, 1986; 73: 607-609.
73. Risberg B, Grontoft O, Wetholm B. Origin of the carcinoma in secretory endometrium: a study using a whole-organ sectioning technique. *Gynecol Oncol*, 1983; 15: 32-41.
74. Robinson WR, Webb S, Tirpack J, Degefu S, O'Quinn AG. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. *Gynecol Oncol*, 1997; 64: 153-155.
75. Sankila R, Heinävaara S, Hakulinene T. Survival of breast cancer after subsequent term pregnancy: «Healthy mother effect». *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 170: 818-823.
76. Schneller JA, Nicastrì AD. Intrauterine pregnancy coincident with endometrial carcinoma: a case study and review of the literature. *Gynecol Oncol*, 1994; 54: 87-90.
77. Schnitt SJ, Connolly JL, Hellman S, Piro A, Cohen RB. Radiation induced changes in the breast. *Hum Pathol*, 1984; 15: 545-550.
78. Seltzer V, Sall S, Castadot MJ, Muradian-Davidian M, Sedlis A. Glassy cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1979; 8: 141-151.

79. Sivanesaratnam V, Jayalakshmi P, Loo C. Surgical management of early invasive cancer of the cervix associated with pregnancy. *Gynecol Oncol*, 1993; 48: 68-75.
80. Slavin JL, Billson VR, Ostor AG. Nodular breast lesions during pregnancy and lactation. *Histopathology*, 1993; 22: 481-485.
81. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, Krogman S, Anderson B, Buller RE, Hussey DH. Radiotherapeutic management of cervical carcinoma that complicates pregnancy. *Cancer*, 1997; 80: 1073-1078.
82. Sutcliffe S. Treatment of neoplastic disease during pregnancy: maternal and fetal effects. *Clin Invest Med*, 1985; 8: 333-338.
83. Sutton R, Busdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer*, 1990; 65: 847-850.
84. Todd OE. Cancer of the cervix: time wasted. *J Mich Med Soc*, 1941; 40: 191-196.
85. Tubiana M. Problèmes posés par l'irradiation des femmes enceintes. Effets des radiations ionisantes sur l'embryon et le fœtus. *Bull Cancer*, 1979; 66: 155-164.
86. Ueda M, Ueki M. Ovarian tumors associated with pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*, 1996; 55: 59-65.
87. Wallack MK, Wolf JA, Bedwinek J, Denes AE, Glasgow G, Kumar B. Gestational carcinoma of the female breast. *Curr Probl Cancer*, 1983; 7: 1-58.
88. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol*, 1991; 9: 1956-1961.
89. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Burke B, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1992; 166: 781-787.
90. Lutz MH, Underwood PB, Rozier JC, Putney FW. Genital malignancy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1977; 129: 536-41.
91. Mashkar R, Takkar D, Bijlani L, Mala-Rath G. embryonal rhabdomyosarcoma of the vagina associated with pregnancy; a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1989; 30: 95-8.
92. Sadan O, Kruger S, van Iddekinge B. Vaginal tumors in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1987; 66: 559-62.
93. Hays DM. Pelvic rhabdomyosarcomas in childhood. Diagnosis and concepts of management reviewed. *Cancer*, 1980; 45: 1810-5.
94. Gitsch G, Van Eijkeren M, Hacker NF. Surgical therapy of vulvar cancer in pregnancy. *Gynecol Oncol*, 1995; 56: 312-5.
95. Del Priore G, Schink JC, Lurain JR. A two-step approach to the treatment of invasive vulvar cancer in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*, 1992; 39: 335-6.
96. Moore DH, Fowler WC, Currie JL, Walton LA. Squamous cell carcinoma of the vulva in pregnancy. *Gynecol Oncol*, 1991; 41: 74-7.