

Les recommandations actuelles pour les grossesses survenant après un cancer du sein

C. LEFEBVRE-LACOEUILLE, V. COMBAUD, L. CATALA, L. SENTILHES,
P. DESCAMPS *
(Angers)

Résumé

Devant l'augmentation de l'incidence des cancers du sein chez les femmes jeunes, l'amélioration du pronostic ainsi que l'avancée de l'âge de la première grossesse, il devient de plus en plus fréquent d'être confronté à une patiente désirant une grossesse après le traitement d'un cancer du sein.

Comment guider et informer une patiente dans son désir de grossesse et assurer au mieux son suivi après avoir vécu un cancer du sein ? Les recommandations actuelles ne contre-indiquent pas la grossesse lorsqu'elle est souhaitée par une patiente dont le cancer mammaire est en rémission complète. De nombreuses études montrent que la grossesse n'a pas d'influence sur le pronostic de la maladie et le délai à respecter après un cancer du sein pour démarrer une grossesse doit tenir compte essentiellement des risques de récurrences et de localisations secondaires de la tumeur initiale.

* CHU Angers - Pôle de gynécologie-obstétrique médecine fœtale, reproduction humaine et orthogénie - 4 rue Larrey - 49933 Angers cedex 9

Correspondance : PhDescamps@chu-angers.fr

L'éventualité d'une maladie évolutive doit être bien évaluée avant d'autoriser une grossesse avec des examens cliniques réguliers lors du suivi.

Les traitements anticancéreux (chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie) peuvent entraîner des infertilités mais les données actuelles ne permettent pas de prédire quelle sera la fertilité après traitement.

La surveillance fœtale est habituelle pour ces patientes ainsi que les modalités d'accouchement et l'allaitement autorisé.

Mots clés : cancer du sein, grossesse

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Philippe Descamps, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté sur le suivi d'une grossesse après cancer du sein.

Avec 52 600 nouveaux cas en 2010 en France, le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme. Il survient chez des patientes de moins de 40 ans dans 5 % des cas et chez des patientes de moins de 35 ans dans 1,8 % des cas [1]. L'âge au moment de la première grossesse reculant, le désir de grossesse ou la grossesse après cancer du sein est une situation de plus en plus fréquente.

Cette situation suscite de nombreuses questions :

- quel est l'impact des traitements du cancer du sein sur la fertilité et les chances d'obtenir une grossesse ultérieure ? ;
- quelle est l'influence de la grossesse sur le pronostic du cancer du sein ? ;
- quelles sont les conséquences du cancer du sein et de son traitement sur le déroulement d'une grossesse ultérieure ?

I. FERTILITÉ APRÈS LE TRAITEMENT D'UN CANCER DU SEIN

Il est décrit parmi les patientes en âge de procréer (≤ 45 ans) ayant été traitées pour un cancer du sein des taux de grossesse spontanée allant de 3 à 9 % [2, 3]. Ces taux particulièrement faibles résultent pour partie des répercussions des traitements du cancer sur la fertilité. La chimiothérapie peut entraîner une destruction des follicules en croissance et des follicules primordiaux et avoir ainsi un effet délétère sur la fertilité. L'altération de la fonction ovarienne varie en fonction de l'âge de la patiente, du type et des doses de chimiothérapie utilisés (Tableau 1). Elle est, dans la plupart des études, évaluée par le taux d'aménorrhée observé après traitement. Chez les patientes de moins de 40 ans, ce taux est de 18 à 61 % en cas d'utilisation de cyclophosphamide, de 30 à 60 % avec les anthracyclines et de 15 % après administration séquentielle d'une anthracycline et d'un taxane [4, 5]. Ce seul critère d'évolution des menstruations (maintien, suspension ou réapparition des règles) est cependant insuffisant pour évaluer la fertilité. Récemment, certains auteurs ont proposé, pour évaluer l'altération de la fonction ovarienne après chimiothérapie, l'utilisation de marqueurs de la réserve ovarienne tels que les dosages de FSH, d'inhibine B, d'œstradiol, d'AMH (Anti-Mullerian Hormon) et le compte échographique des follicules antraux. Les taux d'inhibine B et d'AMH préthérapeutique semblent pouvoir être prédictifs d'une défaillance chimio-induite de la fonction ovarienne [6]. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de pouvoir prédire avec précision quelle sera la fertilité d'une patiente après chimiothérapie.

Tableau 1 - Agents cytotoxiques classés suivant leur degré de toxicité sur la fonction ovarienne [7]

Risque élevé	Risque modéré	Risque faible
Busulfan	Adriamycine	Actinomycine D
Chlorambucil	Carboplatine	Bléomycine
Cyclophosphamide		5-Fluorouracil
Dacarbazine		Méthotrexate
Melphalan		Vincristine

Malgré cette imprécision rendant l'information des patientes difficile, les conséquences de la chimiothérapie doivent être expliquées et envisagées avant l'initialisation du traitement. Différentes méthodes de préservation de la fertilité ont été étudiées. Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse que des ovaires mis au repos seraient moins vulnérables à l'action des cytotoxiques [8]. Cette mise au repos peut être obtenue par l'administration d'analogues de la GnRH (aGnRH) qui, en freinant la sécrétion des gonadotrophines, entraînent une forte diminution de la sécrétion ovarienne des œstrogènes et de la progestérone. Cinq essais randomisés ont évalué l'intérêt des aGnRH pour la prévention de la toxicité ovarienne chimio-induite dans les cancers du sein [9-13]. Dans l'essai PROMISE-GIM 6 (Prevention of menopause induced by chemotherapy: a study in early breast cancer patients. Gruppo Italiano Mammella 6) publié en 2011 par Del Mastro *et al.*, 281 patientes de moins de 45 ans ont été randomisées pour recevoir une chimiothérapie combinée ou non à l'administration triptoréline [13]. L'incidence de ménopause précoce, définie par l'absence de menstruations et des taux postménopausiques de FSH et d'œstradiol au-delà d'un an après la fin de la chimiothérapie, est significativement plus faible chez les femmes ayant reçu une chimiothérapie avec de la triptoréline (8,9 %) que chez celles traitées par chimiothérapie seule (25,9 %). Dans l'étude de Badawy *et al.*, 78 patientes âgées de 18 à 40 ans ont été randomisées pour recevoir une chimiothérapie seule ou en association avec de la goséréline [12]. Une réapparition des menstruations dans les 8 mois suivant la fin du traitement était observée chez 89,6 % des femmes ayant reçu de la goséréline et chez seulement 33 % des femmes traitées par chimiothérapie seule. L'effet protecteur des aGnRH est cependant controversé. Dans l'essai GBG 37 ZORO (German Breast Group - Zoladex Rescue of Ovarian Function), 60 patientes ont été randomisées pour recevoir une chimiothérapie associée ou non à l'administration de goséréline [11]. Alors que le taux global de retour des cycles menstruels à 6 mois de la fin du traitement était de 63 %, ils n'ont pas observé de différence significative entre les deux groupes de patientes. Ces résultats ainsi que le manque de données sur l'innocuité carcinologique de leur utilisation dans cette indication notamment chez les patientes dont la tumeur exprime des récepteurs hormonaux ne permettent pas de recommander l'utilisation des aGnRH pour la préservation de la fertilité sous chimiothérapie.

Trois techniques d'assistance médicale à la procréation peuvent permettre une préservation de la fertilité avant traitement : la préservation d'embryons, d'ovocytes matures ou de cortex ovarien. La cryopréservation d'embryons impose que la patiente soit en couple.

Elle implique, en raison de la stimulation ovarienne, un délai d'au moins un mois souvent inacceptable dans le traitement du cancer. Avec les protocoles classiques, l'hyperstimulation ovarienne peut entraîner une augmentation importante des taux d'œstradiol et être ainsi délétère chez les patientes prises en charge pour des tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux. Dans le but de diminuer cette augmentation, différents protocoles de stimulation notamment par tamoxifène et par létrozole ont été proposés mais restent actuellement à l'étude [14, 15]. Ces molécules n'ont pas l'AMM en France dans cette indication. La cryopréservation d'ovocytes matures nécessite une stimulation ovarienne et tout comme la congélation embryonnaire se pose le problème de l'urgence thérapeutique et de l'hormonosensibilité du cancer. Le taux de naissances vivantes obtenues par cette technique, quand le processus de congélation utilisé est la vitrification, est estimé entre 1,6 et 2 % par ovocyte décongelé [16]. La cryopréservation de cortex ovarien après prélèvement d'un fragment ou de la totalité de l'ovaire sous cœlioscopie ne nécessite pas de stimulation de l'ovulation et peut donc s'organiser rapidement avant la mise en route d'un traitement gonadotoxique. À l'heure actuelle, seules 11 naissances vivantes ont été rapportées grâce à l'utilisation de cette technique [17]. Au vu des résultats en termes de grossesse de cette technique, il est primordial de peser les indications de sa réalisation notamment en cas de chimiothérapie n'étant pas jugée totalement gonadotoxique. La réalisation d'une ovariectomie chez ces patientes en vue d'une cryopréservation pourrait en effet être plus délétère sur leur fertilité que bénéfique. Ces techniques d'assistance médicale à la procréation apportent des solutions, leurs indications doivent être soumises à une concertation pluridisciplinaire et tenir compte d'une évaluation bénéfice-risque pour la fonction ovarienne.

II. INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LE CANCER DU SEIN

II.1. Effet de la grossesse sur la survie globale après cancer du sein

Pendant longtemps, la survenue d'une grossesse avec ses conséquences hormonales après un cancer du sein a été redoutée pour son effet potentiel sur le risque de récurrence. Cet effet néfaste de la

grossesse est cependant mis en cause par les résultats de nombreuses études. Quatorze d'entre elles, menées entre 1970 et 2009, ont récemment été incluses dans une méta-analyse [18]. Un groupe de 1 244 patientes ayant présenté une grossesse après leur prise en charge pour cancer du sein est comparé à un groupe contrôle de 18 145 patientes traitées pour cancer du sein et n'ayant pas eu de grossesse consécutive. L'étude comparative de ces deux groupes conclut à une survie globale significativement meilleure des femmes enceintes après leur cancer du sein. Ce résultat est en faveur d'un effet protecteur de la grossesse. Les auteurs ont cependant pris en considération un biais probable de sélection nommé par Sankila en 1994 « healthy mother effect » basé sur le fait que les grossesses après cancer du sein surviennent chez les patientes qui ont le meilleur pronostic [19]. Ils ont donc comparé la survie globale des femmes enceintes après cancer du sein avec celle des femmes n'ayant pas eu de grossesse tout en étant indemnes de récurrence. La survie globale des femmes enceintes a tendance à être meilleure que celle des femmes du groupe contrôle sans cependant de différence significative. Ces résultats confirment l'innocuité de la grossesse après cancer du sein.

II.2. Le délai entre le cancer et la grossesse

Dans leur méta-analyse, Azim *et al.* ont utilisé les résultats de 5 études incluant 187 femmes ayant débuté une grossesse 6 à 24 mois après leur diagnostic de cancer du sein et 353 femmes ayant débuté une grossesse plus de 2 ans après ce diagnostic [18]. La comparaison de ces deux groupes suivis pendant au moins 10 ans ne met pas en évidence de différence significative en termes de survie globale. Selon ce résultat, une grossesse pourrait être envisagée précocement après cancer du sein. Cependant, les études épidémiologiques réalisées dans la population générale ont montré que si la grossesse a un effet protecteur sur le risque ultérieur de cancer du sein à long terme, elle est à court terme associée à une augmentation transitoire de l'incidence de ce cancer [20, 21]. Différents processus sont incriminés pour expliquer cette augmentation transitoire : l'expansion pendant la grossesse du contingent de cellules souches épithéliales proliférantes cibles d'agents carcinogènes et qui ont peut-être initié une transformation néoplasique, l'augmentation de l'angiogenèse et l'altération, lors de l'involution mammaire, de la matrice extracellulaire susceptible d'entraîner des lésions de la membrane basale et ainsi de promouvoir la progression, l'invasion et l'essaimage métastatique [22, 23]. Ces données, alors que

par ailleurs le suivi des patientes enceintes après un délai de deux ans suivant leur diagnostic de cancer du sein est rassurant, motivent de recommander un délai de prudence minimum de deux ans entre le traitement d'un cancer du sein et une grossesse.

Les conseils sur ce délai doivent être adaptés au cas par cas et prendre en compte la sévérité de la maladie initiale, son pronostic propre et le délai naturel d'apparition des récurrences et des métastases. Après un carcinome *in situ*, on peut conseiller à la patiente un délai de deux ans. En cas de cancer du sein invasif n'exprimant pas de récepteurs hormonaux, les rechutes surviennent le plus souvent dans les deux ou trois ans suivant le diagnostic et 95 % des rechutes surviennent dans les 5 premières années [24]. En l'absence d'atteinte ganglionnaire initiale, on peut proposer un délai de prudence de 2 à 3 ans. En cas d'atteinte ganglionnaire initiale, le délai proposé sera plus long d'une durée minimum de 4 ans. En cas de cancer du sein invasif exprimant des récepteurs hormonaux, 50 % des rechutes surviennent dans les 5 premières années et 50 % ultérieurement [25]. Alors qu'il reste incertain que des récepteurs hormonaux positifs soient gages de bon pronostic chez les femmes jeunes, l'hormonothérapie représente une part essentielle du traitement et doit selon les recommandations être suivie pendant 5 ans [26]. Écourter le traitement implique une diminution de son bénéfice [27]. Suivi pendant 5 ans, le traitement diminue le risque relatif de récurrence de 25 à 30 %. Cette diminution n'est que de 10 à 15 % si le traitement est interrompu au bout de 2 ou 3 ans. La meilleure option chez ces patientes est de conseiller d'attendre la fin des 5 ans d'hormonothérapie avant d'envisager une grossesse. La décision d'écourter ce délai implique une information sur les risques encourus et relève d'une concertation pluridisciplinaire.

II.3. Le bilan préconceptionnel

L'éventualité d'une maladie évolutive doit être évaluée avant le début d'une éventuelle grossesse. On réalisera pour cette évaluation :

- un examen mammaire clinique ;
- une mammographie associée à une échographie mammaire ;
- une IRM mammaire est recommandée chez les patientes porteuses d'une mutation germinale des gènes BRCA-1 ou BRCA-2. Elle peut être envisagée pour les autres patientes ;
- une échographie pelvienne est recommandée chez les patientes porteuses d'une mutation germinale des gènes BRCA-1 ou BRCA-2 ;

- une vérification du bilan d'extension doit être réalisée avec au minimum une échographie abdominale, une scintigraphie osseuse et une radiologie pulmonaire. Une tomographie par émission de positons au [18F]-FDG peut être discutée.

En cas d'antécédents de chimiothérapie à base d'anthracyclines, une évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche par échographie cardiaque doit être réalisée en préconceptionnelle.

II.4. Le suivi carcinologique pendant la grossesse

Un examen mammaire clinique doit être réalisé très régulièrement. Chez ces patientes à risque, un suivi complémentaire par échographie mammaire peut être recommandé.

III. CONSÉQUENCES DU CANCER DU SEIN ET DE SON TRAITEMENT SUR L'ÉVOLUTION DE LA GROSSESSE ULTÉRIEURE

III.1. Les risques de complications obstétricales et les risques fœtaux

Si les études concernant l'influence de la grossesse sur le pronostic du cancer sont nombreuses, celles relatant les issues de ces grossesses sont rares.

Le risque de fausses couches spontanées en cas de grossesse après cancer du sein semble augmenté [28].

Le traitement par tamoxifène a une tératogénicité documentée comparable à celle du diéthylstilbestrol (DES) [29]. Après son arrêt, le respect d'une fenêtre thérapeutique de 3 mois avant le début d'une grossesse est recommandé.

Comparant 216 nouveau-nés de mères ayant été traitées avant la grossesse pour un cancer du sein à 33 443 nouveau-nés de mères ne présentant pas cet antécédent, Langagergaard *et al.* n'ont pas mis en évidence de différence significative en termes de risque d'accouchements prématurés, de retards de croissance, de morts *in utero* ou d'anomalies congénitales [30]. Sur une série de 331 grossesses après cancer du sein, Dalberg *et al.* rapportent une tendance à un excès

d'accouchements avant 32 SA (risque relatif : 3,2), de poids de naissance inférieur à 1 500 g (risque relatif : 2,86) et de malformations (risque relatif : 1,68) [31]. Malgré ces résultats, il n'y a pas lieu de proposer à titre systématique, pour les grossesses survenant après cancer du sein, de caryotype fœtal. Il est recommandé de prévoir un suivi échographique habituel. Un dépistage combiné pour évaluation du risque d'aneuploïdie peut être proposé.

III.2. L'allaitement

L'allaitement ne semble pas être délétère sur le pronostic après cancer du sein [32, 33]. Il n'est pas contre-indiqué sur le sein traité et le sein controlatéral. La chirurgie conservatrice peut diminuer la lactation par ligature partielle ou totale des galactophores. La radiothérapie peut diminuer le potentiel fonctionnel du sein traité en raison de la fibrose et de la sténose des canaux galactophores induites.

CONCLUSION

Les données actuelles de la littérature ne démontrent pas d'effets délétères de la grossesse sur le pronostic de cancer du sein et ne décrivent pas d'augmentation significative des risques obstétrical et fœtal après cancer du sein. On peut donc être rassurant vis-à-vis d'une femme souhaitant une grossesse après cancer du sein.

Ce choix d'une grossesse après cancer du sein :

- doit être abordé en amont de la prise en charge thérapeutique du cancer. La patiente doit être prévenue des impacts éventuels de sa prise en charge sur sa fertilité ultérieure. La nécessité et la possibilité d'une préservation de la fertilité doivent être évaluées avant traitement ;
- impose une information répétée du couple définissant notamment un délai de prudence entre le traitement du cancer et le début d'une grossesse défini au cas par cas en fonction du type de cancer et de ses facteurs pronostiques.

Bibliographie

- [1] Belot A, Grosclaude P, Bossard N. Incidence et mortalité des cancers en France durant la période 1980-2005. Institut de veille sanitaire. Institut de veille sanitaire. Décembre 2008.
- [2] Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007 Jan 27;334(7586):194.
- [3] Gerber B, Dieterich M, Müller H, Reimer T. Controversies in preservation of ovary function and fertility in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Mar;108(1):1-7.
- [4] Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005 Oct. 15;104(8):1575-1579.
- [5] Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006 Dec 20;24(36):5769-5779.
- [6] Anders C, Marcom PK, Peterson B, Gu L, Unruhe S, Welch R *et al.* A pilot study of predictive markers of chemotherapy-related amenorrhea among premenopausal women with early stage breast cancer. *Cancer Invest* 2008 Mar;26(3):286-295.
- [7] Dolmans M. Cryopreservation du tissu ovarien chez des patientes devant bénéficier d'une chimiothérapie. *Louvain Médical* 2007,vol.126,9(S106-S112).
- [8] Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Aug;122(3):803-811.
- [9] Ismail-Khan R, Minton S, Cox C, Sims I, Lacey M. Preservation of ovarian function in young women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a randomized trial using the GnRH agonist (Triptorelin) during chemotherapy. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008 May;26(15) Suppl 524.
- [10] Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009 Oct;117(3):561-567.
- [11] Gerber B, Minckwitz von G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N *et al.* Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol* 2011 Jun 10;29(17):2334-2341.
- [12] Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009 Mar;91(3):694-7.
- [13] Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S *et al.* Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2011 Jul 20;306(3):269-276.
- [14] Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A *et al.* Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Oct;91(10):3885-3890.
- [15] Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veeck L, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod* 2003 Jan;18(1):90-95.
- [16] Gook DA, Edgar DH. Human oocyte cryopreservation. *Hum Reprod Update* 2007 Oct;13(6):591-605.
- [17] Wolff von M, Donnez J, Hovatta O, Keros V, Maltaris L, Montag M *et al.* Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy--a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer* 2009 Jun;45(9):1547-1553.
- [18] Azim HA, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H *et al.* Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011 Jan;47(1):74-83.

- [19] Sankila R, Heinävaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: « healthy mother effect ». *Am J Obstet Gynecol* 1994 Mar;170(3): 818-823.
- [20] Liu Q, Wu J, Lambe M, Hsieh S, Ekblom A. Transient increase in breast cancer risk after giving birth: postpartum period with the highest risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2002 May;13(4):299-305.
- [21] Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvåle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer* 2005 Jan 17;92(1):167-175.
- [22] Asselin-Labat M-L, Vaillant F, Sheridan JM, Pal B, Wu D, Simpson ER *et al.* Control of mammary stem cell function by steroid hormone signalling. *Nature* 2010 Jun 10;465(7299):798-802.
- [23] Polyak K. Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin. *Cancer Cell* 2006 Mar;9(3):151-153.
- [24] Averette HE, Mirhashemi R, Moffat FL. Pregnancy after breast carcinoma: the ultimate medical challenge. *Cancer* 1999 Jun 1;85(11): 2301-2304.
- [25] CTSU R. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.
- [26] Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Orlando L, Ghisini R *et al.* Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease. *Ann Oncol* 2006 Oct;17(10):1497-1503.
- [27] Chlebowski RT, Col N, Winer EP, Collyar DE, Cummings SR, Vogel VG *et al.* American Society of Clinical Oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition. *J Clin Oncol* 2002 Aug 1;20(15):3328-3343.
- [28] Velentgas P, Daling JR, Malone KE, Weiss NS, Williams MA, Self SG *et al.* Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999 Jun 1;85(11):2424-2432.
- [29] Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast* 2004 Dec;13(6):446-451.
- [30] Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, Nørgård B, Lash TL, Rothman KJ *et al.* Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2006 Jan 16;94(1):142-146.
- [31] Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer—a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med* 2006 Sep;3(9):e336.
- [32] Azim HA, Bellettini G, Liptrott SJ, Armeni ME, Dell'Acqua V, Torti F *et al.* Breastfeeding in breast cancer survivors: pattern, behaviour and effect on breast cancer outcome. *Breast* 2010 Dec;19(6):527-531.
- [33] Azim HA, Bellettini G, Gelber S, Peccatori FA. Breast-feeding after breast cancer: if you wish, madam. *Breast Cancer Res Treat* 2009 Mar;114(1):7-12.

