

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

Deuxième partie
Onco-fertilité



*35^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2011*

Recommandations actuelles pour la prise en charge du cancer du sein associé à la grossesse

Recommendations for pregnancy- associated breast cancer

O. GRAESSLIN¹*, M.E. EMERIAU¹, L. SELLERET^{3b, 4}, R. ROUZIER^{2, 3a, 3b}
(Reims, Paris)

Résumé

Traiter efficacement le cancer du sein associé à la grossesse, évènement qui bouleverse aussi bien la patiente et son entourage que les professionnels de santé, est possible. Un plan de traitement doit être discuté et mis en place en tenant compte des besoins physiques et émotionnels de la mère et du bien-être fœtal. La prise en charge de cette situation clinique doit être la plus standardisée possible et similaire à celle qui serait proposée en dehors d'une grossesse, discutée par un comité multidisciplinaire. L'interruption de

- 1 - CHU - Institut mère-enfant Alix de Champagne - Service de gynécologie-obstétrique - 45 rue Cognacq-Jay - 51092 Reims
- 2 - Faculté de médecine Pierre et Marie Curie - INSERM-UMR-S 938 (Rôle du système immunitaire dans les maladies conformationnelles, et des cellules souches fœtales dans la réparation des tissus et le développement des tumeurs) - Université Pierre et Marie Curie (Paris VI) - Site Saint-Antoine - 27 rue de Chaligny - 75012 Paris
- 3 - Hôpital Tenon - APHP - 4 rue de la Chine - 75020 Paris
 - a - Réseau cancers associés à la grossesse (cancer.grossesse@tnn.aphp.fr - www.cancer-et-grossesse.fr)
 - b - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction
- 4 - Hôpital Cochin - APHP - Pharmacologie clinique - Unité de recherche clinique - 75014 Paris

* Correspondance : ograesslin@chu-reims.fr

grossesse n'est pas justifiée par le cancer lui-même, car celle-ci n'améliore pas le pronostic. La chimiothérapie au 1^{er} trimestre, l'hormonothérapie, les thérapeutiques ciblées et la radiothérapie mammaire au 3^e trimestre sont contre-indiquées. Par contre, la prise en charge aux 2^e et 3^e trimestres va suivre autant que possible les recommandations habituelles avec chirurgie et potentiellement procédure du ganglion sentinelle à l'isotope seul, chimiothérapie à base d'anthracycline et éventuellement de taxanes. La date de l'accouchement dépend de la date de découverte du cancer et se fait au-delà de 35 semaines d'aménorrhée dans la majorité des cas. Elle est programmée de concert entre l'oncologue et l'obstétricien pour minimiser les risques fœtaux ou obstétricaux. Il est nécessaire de poursuivre l'enregistrement des données et les travaux de recherche sur les cancers associés à la grossesse et en particulier les CSAG.

Mots clés : cancer, sein, grossesse, chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, recommandations

Abstract

Efficient treatment of breast cancer during pregnancy is possible. A plan of care that integrates the physical and emotional well being of the mother with the health of the fetus should be discussed. Management of this condition should also be standardised and adhere as closely as possible to the strategies discussed by multidisciplinary approach for non-pregnant patients. Pregnancy interruption is not justified as it doesn't improve the prognosis. Treatment modalities should be applied taking into account their respective contra-indications according to the gestational age. Delivery should not be induced before the 35-37th week and discussion between oncologist and obstetrician is crucial. Patients that are diagnosed with cancer during pregnancy should be registered and included in studies that will increase the knowledge.

Keywords: cancer, breast, pregnancy, surgery, chemotherapy, radiotherapy, recommendations

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Olivier Graesslin, 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 traité.

INTRODUCTION

L'association cancer du sein et grossesse (CSAG), définie comme la découverte d'un cancer du sein pendant la grossesse ou dans l'année qui suit l'accouchement, est une situation de plus en plus fréquente car les grossesses « tardives » sont de plus en plus fréquentes. Les publications scientifiques sur ce sujet sont de plus en plus nombreuses. La prise en charge thérapeutique des cancers du sein diagnostiqués pendant la grossesse devrait être idéalement la plus proche possible de celle dont bénéficierait la patiente si elle n'était pas enceinte. Cependant, certains traitements sont contre-indiqués pendant toute ou partie de la grossesse, imposant des « aménagements » dans les protocoles thérapeutiques, le but étant de concilier poursuite de la grossesse et traitement anti-tumoral en minimisant les risques fœtaux d'une part et en évitant une prise en charge carcinologique retardée ou sub-optimale d'autre part.

Elle doit être réalisée par des équipes ayant l'expérience de ces situations, en collaboration multidisciplinaire (cancérologue, gynécologue, obstétricien, pédiatre, anesthésiste, radiothérapeute, radiologue). Le pronostic de ces patientes est équivalent à celui observé en dehors de la grossesse à âge et stades égaux.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS DU SEIN ASSOCIÉS À LA GROSSESSE (CSAG)

En France, en 2005, 5 % des patientes présentant un cancer du sein avaient moins de 40 ans et 1,8 % avaient moins de 35 ans [1]. On recense environ un cancer du sein pour 3 000 grossesses, et ainsi chaque année en France, on dénombre entre 350 et 750 CSAG en tenant compte des cancers diagnostiqués pendant la grossesse ou dans l'année qui suit l'accouchement [2-4]. Il s'agit de l'un des cancers les plus fréquemment associés à la grossesse (10 %) avec les mélanomes (27,3 %) et les cancers du col (18,2 %) comme le montre l'étude norvégienne de Stensheim *et al.* portant sur une cohorte de 42 511 femmes de 16 à 49 ans atteintes de cancer [5]. L'âge des maternités dans les populations occidentales ne cesse d'augmenter (de 24 à 29 ans entre 1970 et 2006 en Suède, aux États-Unis) avec en parallèle une

augmentation des primipares de plus de 40 ans de 70 % entre 1991 et 2001.

Ainsi, l'augmentation actuelle du nombre de CSAG serait due à la conjonction de deux phénomènes : 1) l'augmentation globale d'incidence des cancers du sein et 2) l'âge plus élevé des femmes enceintes. L'association cancer du sein et grossesse ne serait que « fortuite ». Dans le registre européen, l'âge moyen au diagnostic pour les CSAG est de 33 ans [24-43] avec un âge gestationnel (AG) moyen de 21 semaines d'aménorrhée (SA) [6]. Le diagnostic est posé dans 22 % des cas au 1^{er} trimestre, 43 % des cas au cours du 2^e trimestre et 35 % des cas au cours du 3^e trimestre avec une taille moyenne de tumeur de 3,5 cm (contre 2 cm en dehors de la grossesse).

II. ASPECTS DIAGNOSTIQUES

Similaire à la stratégie utilisée pour les patientes non enceintes, le diagnostic du cancer du sein au cours de la grossesse est basé sur l'examen clinique, la mammographie et l'échographie au besoin complétés par l'IRM, et sur l'analyse histologique. Le diagnostic est difficile, en particulier du fait des modifications physiologiques induites par la grossesse. Un examen mammaire de référence est conseillé au cours de la première consultation prénatale [7].

Les facteurs de risque doivent être recensés à l'interrogatoire ; le jeune âge de ces patientes les situe à un niveau de risque significatif de prédisposition génétique avec mutations BRCA évalué entre 5 et 25 % légitimant une consultation d'oncogénétique [8].

II.1. Diagnostic clinique

Il est difficile lors de la grossesse ou de l'allaitement et donc souvent tardif. Le délai diagnostique varie de 2 à 15 mois. Ainsi, les CSAG ont un risque 2,5 fois plus élevé d'être à un stade avancé (40 % des CSAG) par rapport aux femmes non enceintes [9]. Dans 90 % des cas, il est fait par autopalpation [10]. Une masse plus ou moins sensible, une atteinte cutanée, un écoulement a fortiori uni-canaulaire et sanglant doivent faire suspecter le diagnostic. Des adénopathies axillaires, à ne pas confondre avec des glandes mammaires accessoires, peuvent être à

l'origine du diagnostic. Les formes bilatérales (4,6 %) et multifocales sont fréquentes mais les formes inflammatoires (1,5 à 4 %) ne sont pas plus fréquentes qu'en dehors de la grossesse [11].

II.2. Diagnostic radiologique

La mammographie est à la base du diagnostic mais sa lecture nécessite une bonne expertise du fait des modifications vasculaires et de densité imprimées par la grossesse. Elle n'est pas contre-indiquée pendant la grossesse (doses d'irradiation du fœtus d'environ 0,004 Gy), mais doit être réalisée avec une protection plombée abdominale. Du fait de l'augmentation de la densité mammaire, la sensibilité de la mammographie est diminuée (70 %) pendant la grossesse et doit alors être systématiquement complétée par une échographie qui est l'outil de référence pendant la grossesse. Pendant la lactation, mammographie et échographie conservent les mêmes performances diagnostiques qu'habituellement [11]. L'imagerie par résonance magnétique sans injection peut être utile. L'IRM peut être réalisée en cas de suspicion de multifocalité sur l'imagerie conventionnelle, avant de choisir entre une chimiothérapie néo-adjuvante ou une chirurgie. Elle n'est pas recommandée de façon systématique et doit être évitée dans la mesure du possible au 1^{er} trimestre. L'IRM avec injection de gadolinium, bien que ce produit traverse le placenta, est envisageable selon les recommandations de la Société européenne de radiologie urogénitale. L'injection de gadolinium n'est associée à aucune complication référencée au cours de la grossesse [12, 13].

II.3. Diagnostic anatomopathologique

La cytologie par ponction à l'aiguille fine a un intérêt très limité du fait des risques de faux positifs et de faux négatifs en rapport avec la fréquence de l'hyperplasie lobulaire physiologique observée au cours de la grossesse [14]. Le diagnostic histologique par microbiopsie doit absolument être privilégié et a une sensibilité et une spécificité de plus de 90 %. Pour les femmes qui allaitent, l'arrêt de l'allaitement avant la biopsie permet de réduire le risque d'hématome et de fistule. La majorité des CSAG sont des carcinomes canaux infiltrants (80 à 90 % des cas) et les autres formes histologiques sont plus rares, représentées en même proportion qu'en dehors de la grossesse [15]. La majorité des CSAG sont de grade élevé avec une fréquence élevée

d'emboles lymphovasculaires et l'expression des récepteurs hormonaux est plus rare (moins de 30 % des cas) qu'en dehors de la grossesse. L'amplification d'HER2 est présente dans près de 30 % des cas. Ceci signifie que les CSAG sont des cancers proliférants dans la majorité des cas et leur profil biologique est surtout lié à l'âge des patientes plus qu'à la grossesse elle-même [4, 13, 16].

III. STADIFICATION

Les examens permettant de stadifier la maladie n'ont d'intérêt que s'ils modifient la stratégie thérapeutique. Il convient de différencier les bilans systématiques effectués à la recherche de localisation secondaire ou les examens orientés par l'existence de signes évocateurs de métastases. La radiographie de thorax (avec tablier de plomb), l'échographie abdominale et le bilan biologique (dont l'enzymologie hépatique et le dosage du CA 15,3) seront réalisés en intégrant, dans l'interprétation des résultats, les modifications induites par la grossesse. On évitera la scintigraphie osseuse. La concertation pluridisciplinaire doit permettre d'établir pour chaque cas de CSAG et en fonction du niveau de risque de maladie métastatique le bilan d'extension légitime en tenant compte des doses d'irradiation générées par les examens radiographiques envisagés et le calcul des doses administrées en fonction du terme de la grossesse. Les effets déterministes des radiations liés à l'altération directe de l'ADN ou à la production de radicaux libres ne sont cependant observés qu'à partir de doses seuil de 0,1-0,2 Gy, doses bien supérieures à ce qui est administré par des examens radiologiques conventionnels [17]. Il n'y a pas à l'heure actuelle d'indications spécifiques au PET-scan dans les cas de CSAG [13].

IV. INTERRUPTION THÉRAPEUTIQUE DE GROSSESSE

Elle peut être proposée dans les cas découverts au premier trimestre de la grossesse pour lesquels la poursuite de la grossesse induirait un retard de prise en charge carcinologique théoriquement préjudiciable au pronostic maternel. Ceci concerne essentiellement les patientes devant bénéficier d'une chimiothérapie (contre-indiquée au

premier trimestre en raison des risques tératogènes), soit une grande proportion des patientes (âge souvent inférieur à 35 ans, tumeur plus fréquemment localement avancée, caractéristiques immuno-histologiques fréquemment « agressives »).

Dans les cas diagnostiqués aux deuxième et troisième trimestres, l'interruption thérapeutique de grossesse n'est pas justifiée puisqu'elle n'entraîne aucune amélioration du pronostic maternel et qu'une prise en charge carcinologique satisfaisante est possible dans la majorité des cas. Il existe cependant certaines situations où la problématique de l'interruption de la grossesse se pose, comme un cancer métastatique surexprimant HER2 par exemple. Une réflexion pluridisciplinaire et éthique s'impose alors pour ces patientes.

V. CHIRURGIE

La chirurgie, et l'anesthésie qui lui est associée, est tout à fait possible pendant la grossesse, quel que soit l'âge gestationnel.

V.1. Particularités liées à la grossesse

En per-opératoire : les modifications hémodynamiques maternelles secondaires à l'anesthésie et au geste chirurgical peuvent avoir un retentissement sur le bien-être fœtal. Ceci peut être surveillé par un enregistrement du rythme cardiaque fœtal pendant l'intervention, à partir de 24-26 semaines d'aménorrhée.

En postopératoire : on contrôle l'absence de contractions par tocométrie externe, l'utilisation des analgésiques pouvant masquer des douleurs de contractions et donc retarder une tocolyse. La prévention thrombotique par héparine de bas poids moléculaire est nécessaire en raison du risque accru de thrombose veineuse (stase veineuse post-opératoire, terrain d'hypercoagulabilité sanguine dû à la grossesse ainsi qu'au cancer).

V.2. Les options chirurgicales

Chirurgie mammaire

La mastectomie a longtemps été considérée comme la seule chirurgie possible, le traitement conservateur (tumorectomie) étant refusé en raison des contre-indications aux traitements qui lui sont associés (radiothérapie mammaire, chimiothérapie néo- ou adjuvante). Ceci n'est plus le cas aujourd'hui. La tumorectomie peut être réalisée dans les mêmes indications que chez une patiente non enceinte. Elle est compliquée par l'hyper-vascularisation mammaire secondaire à la grossesse, qui impose une hémostase soigneuse et limite les possibilités d'oncoplastie. Le traitement complémentaire par radiothérapie externe peut théoriquement être effectué aux premier et deuxième trimestres (cf. paragraphe radiothérapie) mais est décalé en post-partum dans la majorité des cas, la chimiothérapie adjuvante étant réalisée dans cet intervalle. Certaines réserves sont à signaler : le risque de rechute locale, théoriquement fréquent dans cette population jeune, doit avoir été bien estimé et explicité à la patiente. Cependant, la seule série étudiant spécifiquement cette question ne retrouve pas un taux de récidence locale augmenté [18].

En cas de mastectomie, la reconstruction mammaire aura lieu dans un second temps en raison de l'augmentation de volume du sein controlatéral secondaire à la grossesse.

Chirurgie axillaire

Elle obéit aux mêmes indications que pour les patientes non enceintes.

La technique du ganglion sentinelle n'est plus contre-indiquée chez la femme enceinte et doit être réalisée uniquement par isotope radioactif (technétium 99m) car le bleu patenté ou le bleu isosulfan n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché chez la femme enceinte. Les doses de radioactivité reçue par le fœtus sont en effet de l'ordre de l'exposition journalière [19-21], bien inférieures aux seuils considérés dangereux pour le fœtus [22, 23]. Il est recommandé de réaliser l'injection et l'intervention le même jour. Aucun cas d'échec de procédure n'a, à notre connaissance, été décrit à ce jour.

Néanmoins, en raison des caractéristiques épidémiologiques des cancers du sein découverts lors de la grossesse (taille supérieure à 20 mm dans 75 à 80 % des cas, envahissement ganglionnaire axillaire retrouvé chez plus de la moitié des patientes), le curage axillaire est souvent le traitement indiqué [24].

VI. RADIOTHÉRAPIE

D'après les « International Recommendations from an Expert Meeting » publiées en 2006, la radiothérapie externe nécessaire au traitement curatif du cancer du sein était contre-indiquée pendant la grossesse compte tenu des risques fœtaux de l'irradiation [7]. Ainsi, elle devait être reportée après l'accouchement. Cependant, il existe une controverse quant aux risques fœtaux durant l'irradiation mammaire.

De manière générale, l'exposition fœtale aux radiations dépend de plusieurs facteurs : la dose totale d'irradiation, la taille du champ d'irradiation et la distance fœtus-champs d'irradiation.

Les données les plus anciennes sur le risque malformatif post-irradiation fœtale résultent des observations ayant suivi Hiroshima et Nagasaki. Si les conséquences sont importantes avant 8 semaines d'aménorrhée (arrêt de la grossesse, microcéphalie, autres malformations...), de 8 semaines jusqu'au terme, les malformations congénitales sont moins nombreuses : les déficits congénitaux radio-induits sont rarissimes après 30 semaines et aucune anomalie n'est rapportée pour des doses reçues par l'embryon inférieures à 0,3 Gy.

Dans les années 90, différents auteurs ont réévalué la dose d'irradiation reçue par le fœtus. L'irradiation du sein maternel ou de la paroi thoracique au premier trimestre de grossesse va exposer le fœtus à 0,1-0,3 % de la dose totale soit 0,05-0,15 Gy pour une irradiation classique de 50 Gy [25]. À la fin de la grossesse, le fœtus se rapproche du champ d'irradiation et peut recevoir jusqu'à 2 Gy [26]. Pour 6-25 MV de rayon X, la dose maximale de radiations reçues par le fœtus va varier en fonction de l'âge gestationnel : 0,03 Gy à 8 semaines d'aménorrhée (SA), 0,20 Gy à 24 SA et 1,43 Gy à 36 SA [17, 27, 28]. Toutefois, ces estimations sont fondées sur l'hypothèse que le fœtus est représenté par un seul point [27]. Cette hypothèse peut être justifiée dans les premières semaines post-conceptionnelles lorsque la taille de l'embryon est minime, mais l'augmentation de la taille du fœtus au cours de la gestation va entraîner des variations considérables de la dose de photons dispersés à travers le fœtus.

Mazonakis *et al.* ont étudié la dose de rayons reçus par le fœtus pendant l'irradiation mammaire à l'aide de fantômes anthropomorphiques simulant la morphologie d'une femme enceinte au cours des premier, deuxième et troisième trimestres de grossesse [28]. Comme prévu, la dose fœtale augmente avec l'avancement de la grossesse, compte tenu de la diminution de la distance fœtus-champ d'irradiation. Ils concluent que, aux premier et deuxième trimestres de

grossesse, la dose d'irradiation reçue par le fœtus est considérablement inférieure à la dose seuil des effets nocifs. Au cours du troisième trimestre, par contre, la dose fœtale semble dépasser ce seuil. Ils ont également remarqué que l'irradiation *in utero*, à tout âge gestationnel, pourrait augmenter le risque cancer radio-induit pendant l'enfance. D'après ces résultats, la radiothérapie pourrait être utilisée en toute sécurité aux premier et deuxième trimestres de grossesse, mais doit être évitée au troisième trimestre.

Dans la littérature, plusieurs cas de naissance d'enfants en bonne santé malgré une irradiation mammaire en cours de grossesse ont été rapportés [29, 30]. Dans ces cas, les doses reçues par le fœtus allaient de 0,039 Gy à 0,18 Gy grâce à l'utilisation de boucliers de plomb. Sans l'utilisation de bouclier, la dose reçue aurait été de 0,28 Gy. Peu d'études ont établi les effets à long terme chez des enfants ayant été exposés *in utero* à une radiothérapie utilisée lors du traitement du cancer du sein de leur mère même si les doses reçues par le fœtus sont en réalité faibles [17].

Ces données théoriques et ces observations sont susceptibles de remettre en cause le dogme « pas d'irradiation pendant la grossesse ». En pratique, les traitements adjuvants ou néo-adjuvants étant de plus en plus longs, l'irradiation mammaire peut le plus souvent être réalisée après l'accouchement.

Il n'y a aucune donnée sur l'utilisation de la curiethérapie intra-opératoire dans le traitement du cancer du sein en cours de grossesse.

VII. CHIMIOTHÉRAPIE

VII.1. Les agents cytotoxiques

L'effet de la chimiothérapie sur le fœtus semble dépendre du type, de la durée et des doses de drogues cytotoxiques utilisées, ainsi que de l'âge gestationnel.

Pendant les 4 premières semaines post-conceptionnelles, la différenciation cellulaire et l'organogénèse sont minimales. La cytotoxicité de la chimiothérapie va donc entraîner soit l'arrêt spontané de la grossesse soit aucun effet (loi du tout ou rien). Lors des semaines ultérieures du 1^{er} trimestre, la chimiothérapie peut interférer avec l'organogénèse avec un risque tératogène important, c'est la phase la plus vulnérable de la gestation. Aux deuxième et troisième trimestres,

l'organogénèse est complète à l'exception du système nerveux central et des gonades. Des effets secondaires de la chimiothérapie sont rarement observés : retard de croissance intra-utérin, mort fœtale *in utero*, accouchement prématuré, une myélosuppression transitoire maternelle et fœtale. Les malformations sont rares avec une fréquence similaire à celle de la population générale (2-3 %) ; stérilité, défaut de maturation du système nerveux central ou une diminution de QI peuvent être observés ultérieurement mais le taux ne semble pas être majoré par rapport à la population générale non exposée [31].

Les traitements les plus documentés sont la doxorubicine, le cyclophosphamide et le 5-fluorouracile administrés dans le cadre du traitement des cancers du sein.

Deux séries importantes dans la littérature rapportent chacune 24 patientes traitées par doxorubicine lorsqu'elles étaient enceintes [16]. Malgré une prééclampsie et deux accouchements prématurés sans cause retrouvée, aucune complication pendant la grossesse ne pouvait être attribuée à la chimiothérapie. En ce qui concerne le risque cardiotoxique, aucune insuffisance cardiaque n'a jamais été rapportée chez les enfants exposés *in utero* aux **anthracyclines**. Dans ces études nord-américaine et anglaise, l'anthracycline administrée était la doxorubicine et les doses étaient de 50 mg/m². En France, l'anthracycline utilisée est plus volontiers l'épirubicine et les doses sont de 100 mg/m². En l'absence d'effet délétère démontré de l'épirubicine par rapport à la doxorubicine et de toxicité liée à la dose, il pourrait être recommandé de favoriser l'utilisation de l'épirubicine à la dose de 100 mg/m² [32].

Plus récemment, l'exposition *in utero* aux **taxanes** a été rapportée. Mir *et al.* en 2009 ont effectué une revue systématique de la littérature pour colliger l'utilisation des taxanes pendant la grossesse [33]. La démonstration de l'innocuité sur le fœtus des taxanes administrés chez une femme enceinte est importante car les taxanes sont maintenant un élément incontournable du traitement adjuvant des cancers du sein avec envahissement ganglionnaire. Aucun avortement spontané, ni mort fœtale *in utero* n'a été rapporté. La toxicité maternelle des deux médicaments est tolérable. Un hydramnios a été décrit chez une jeune femme recevant du paclitaxel. Aucune malformation n'a été rapportée en dehors d'un cas de sténose du pylore chez le nouveau-né d'une patiente ayant reçu une polychimiothérapie (doxorubicine, cyclophosphamide, le paclitaxel et le docétaxel) pendant la grossesse. Tous les enfants se portent bien après 18 mois de recul (9-28 mois).

L'utilisation de navelbine a été rapportée dans 6 cas : aucune toxicité materno-fœtale n'a été rapportée, et les enfants se portent bien avec 23 mois de recul (6-35 mois).

Les données des effets à long terme de l'exposition *in utero* à la chimiothérapie sont dans l'ensemble rassurantes, mais elles restent insuffisantes en ce qui concerne le risque de survenue d'un cancer chimio-induit, la fertilité et l'intégrité des cellules germinales chez ces enfants. Néanmoins, il n'existe aucune évidence qui suggère un risque carcinologique ou d'infertilité chez ces enfants par rapport à la population générale.

Les recommandations internationales préconisent le même protocole de chimiothérapie pour cancer du sein associé à la grossesse que celui appliqué au cancer du sein en dehors de toute grossesse, bien que ceux-ci présentent des caractéristiques différentes. Se pose donc la question de l'efficacité de la chimiothérapie « classique » sur ce type de cancer. Rouzier *et al.*, en 2009, démontrent à l'aide d'un nomogramme que les cancers du sein associés à la grossesse sont aussi chimio-sensibles que les cancers du sein classique [34].

Au total, la chimiothérapie peut être utilisée après le 1^{er} trimestre (> 14 SA). Il semble optimal de réaliser une chimiothérapie pendant la grossesse type 5-fluorouracile, épirubicine (100 mg/m²), cyclophosphamide (FEC 100) et de la mettre en route dans les 3 semaines qui suivent la chirurgie, délai paraissant important surtout dans les CSAG n'exprimant pas les RH. Compte tenu de l'absence d'effet délétère démontré, les taxanes, devenus incontournables dans le traitement adjuvant des cancers du sein avec envahissement ganglionnaire, pourraient être utilisés. Peu d'études pharmacodynamiques rapportent l'administration de cytotoxiques chez la femme enceinte mais les recommandations des experts sont d'administrer les agents cytotoxiques aux mêmes doses que chez les femmes non enceintes ayant un cancer du sein [13, 35]. Il en est de même pour la chimiothérapie hebdomadaire non évaluée mais théoriquement intéressante car elle permet d'obtenir de faibles variations de la concentration plasmatique des drogues et limite leur toxicité, mais il y a trop peu de données sur l'efficacité d'un tel mode d'administration.

Pour les cancers du sein de stade précoce, il a été montré que l'initiation de la chimiothérapie pouvait se faire dans un délai de 2 à 3 mois après la chirurgie sans impact sur la survie des patientes [36]. Toutes ces données rendent assez logique l'idée d'introduire la chimiothérapie en cours de grossesse sauf si la naissance est possible au-delà de 36-37 SA moins de 4 à 6 semaines après le diagnostic du cancer. L'une des questions qui se pose également encore est celle de différer éventuellement la chimiothérapie au-delà de la grossesse chez les femmes ayant un CSAG RH+ opérable, c'est-à-dire au final appartenant à une « meilleure » catégorie pronostique.

L'impact de ces chimiothérapies réalisées en cours de grossesse (et donc sur un ovaire inactif) sur la fertilité des femmes n'a pas été évalué.

VII.2. L'hormonothérapie : le tamoxifène

Le tamoxifène est un inhibiteur sélectif du récepteur aux œstrogènes. Il est utilisé comme traitement adjuvant des cancers du sein hormono-sensibles de la femme non ménopausée.

Une revue de la littérature rapportant les grossesses menées sous tamoxifène pendant le premier trimestre ou plus a été réalisée en 2004 [37]. Il est décrit 1 cas d'ambiguïté sexuelle et plusieurs cas de malformations cranio-faciales (dont 1 cas de syndrome de Goldenhar) et en 2008 un cas de syndrome de Pierre Robin suite à une exposition *in utero* au premier trimestre de grossesse au tamoxifène.

Le tamoxifène présente une structure chimique proche de celle du diéthylstilbestrol. Chez l'animal, l'exposition *in utero* serait responsable de malformations similaires (cancers et malformations gynécologiques chez les filles). Il n'y a pas de données à long terme sur des enfants ayant été exposés au tamoxifène pendant leur développement fœtal, ce qui pourrait être particulièrement important en raison des similitudes avec le diéthylstilbestrol.

L'ensemble de ces données indique qu'il est prudent d'arrêter le tamoxifène avant de tenter une grossesse. Cependant, la découverte inattendue d'une grossesse sous tamoxifène ne pose pas d'indication absolue à une interruption médicale de grossesse. Les parents doivent être informés qu'il est décrit quelques cas de malformations congénitales mais que la majorité des enfants sont en bonne santé. De même, ils doivent être avisés de l'absence de données sur l'évolution à long terme des enfants ayant été exposés au tamoxifène pendant leur développement fœtal et des similitudes entre le tamoxifène et le distilbène.

VII.3. Thérapeutique ciblée : le trastuzumab

Les cancers du sein associés à la grossesse présentent une amplification HER2 dans une grande proportion et sont donc susceptibles d'être traités par trastuzumab (Herceptin®), anticorps monoclonal dirigé contre HER2. Cependant, le trastuzumab traverse la barrière placentaire et l'expression d'HER2 est importante dans les tissus embryonnaires. Plusieurs publications rapportent l'apparition d'un oligo-anamnios lors de l'exposition au trastuzumab [38]. L'expression

de HER2 par les cellules épithéliales du tubule rénal fœtal (et non dans le rein adulte) pourrait expliquer ce phénomène. Aucun cas de malformation fœtale n'a été rapporté et les enfants semblent en bonne santé avec 2 à 18 mois de recul (médiane 6 mois). L'altération de la fonction rénale fœtale et l'impact à long terme encore inconnu suggèrent de limiter l'utilisation du trastuzumab pendant la grossesse. Une évaluation des mécanismes d'action de HER2 dans le développement fœtal est encore nécessaire avant l'utilisation du trastuzumab pendant la grossesse.

L'emploi du trastuzumab ne peut être recommandé aujourd'hui du fait du peu de données disponibles. Le bénéfice du trastuzumab et son effet synergique avec les taxanes doivent être pris en compte en cas de tumeurs avec amplification HER2 survenant tôt durant la grossesse, mais il reste nécessaire de retarder sa mise en route si la grossesse est conservée.

VII.4. Les médicaments de soutien

Il n'y a pas de contre-indications aux antalgiques ou aux corticoïdes [16]. Par contre, l'utilisation des AINS devra être limitée (contre-indiqués aux premier et troisième trimestres).

Les biphosphonates traversent la barrière placentaire et sont responsables d'anomalies du développement osseux chez l'animal et de troubles du métabolisme calcique chez l'animal et chez l'homme, leur utilisation est donc contre-indiquée pendant la grossesse.

L'utilisation d'anti-émétiques (ondansetron et métoclopramide) est possible durant la grossesse, aucun effet sur le fœtus n'a été rapporté.

L'utilisation de facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (GCSF) ainsi que l'érythropoïétine semblent être sans danger : leur utilisation est donc possible si nécessaire.

VIII. MONITORAGE FŒTAL ET ORGANISATION DE LA NAISSANCE

L'utilisation de la chimiothérapie pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse est associée à un risque de retard de croissance intra-utérin et de faible poids de naissance [3, 35, 39]. Ce risque, néanmoins faible et également lié au cancer et à son activité catabolique, justifie une surveillance obstétricale renforcée avec une

échographie de croissance et une évaluation vélocimétrique Doppler régulières, échographie dont l'impact psychologique sur la mère est sans nul doute bénéfique.

Les taux de prématurité observés dans les séries de grossesses exposées à la chimiothérapie varient entre 10 et 13 % mais sont essentiellement liés à la prématurité provoquée (décision de déclencher l'accouchement du fait du diagnostic de cancer) [3]. Il est souhaitable d'observer un délai de 15 jours à 3 semaines entre la dernière cure de chimiothérapie et la naissance chaque fois que possible, permettant l'élimination des drogues métabolisées par le foie et les reins du fœtus via le placenta et limitant le risque de neutropénie pour le nouveau-né. L'utilisation de la corticothérapie de maturation pulmonaire s'impose en cas de décision de naissance prématurée.

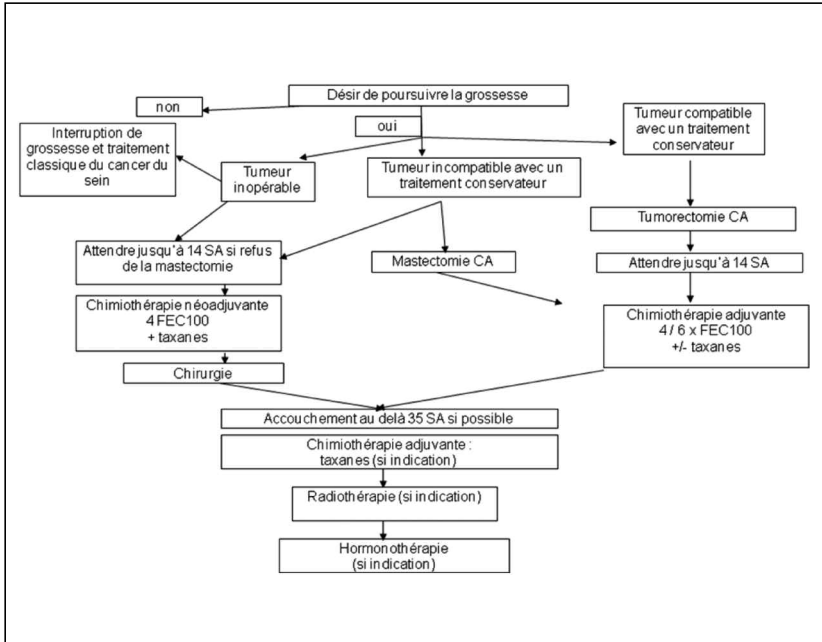
L'accouchement par voie vaginale au-delà de 35-37 SA devrait être privilégié car il permet une reprise plus précoce des traitements par rapport à la césarienne [7]. En outre, la morbidité liée à la prématurité n'est pas négligeable même entre 34 et 37 SA avec un retentissement possible sur les fonctions cognitives et les comportements [40]. Même si les métastases placentaires sont rares, le placenta doit être systématiquement envoyé au laboratoire d'anatomie pathologique [41, 42]. L'allaitement n'est pas envisageable en cas de chimiothérapie ou d'hormonothérapie administrées après la naissance.

En fonction des traitements autorisés, des arbres décisionnels ont été proposés récemment ; ils tiennent compte du terme de découverte du cancer et du stade de découverte de la tumeur (Tableau 1, Figures 1 et 2).

Tableau 1 - Principes de base du management d'un cancer durant la grossesse

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Nécessité d'une approche multidisciplinaire. - Information des patientes sur les risques et bénéfices des traitements, pour elles-mêmes et pour le fœtus. - Examens et traitements proposés doivent tenir compte des modifications physiologiques induites par la grossesse. - Les examens radiologiques ne sont, pour la plupart, pas contre-indiqués et peuvent être réalisés en protégeant le pelvis. - L'anesthésie et la chirurgie sont possibles tout au long de la grossesse. - La chimiothérapie ne doit pas être utilisée au premier trimestre de la grossesse, mais peut être utilisée aux deuxième et troisième trimestres. - L'usage des thérapies ciblées au cours de la grossesse n'est pas documenté et doit être évité. - La radiothérapie doit être administrée, chaque fois que possible, après la grossesse. - L'interruption de la grossesse n'améliore pas le pronostic. |
|---|

Figure 1 - Prise en charge d'un cancer du sein diagnostiqué avant 14 SA

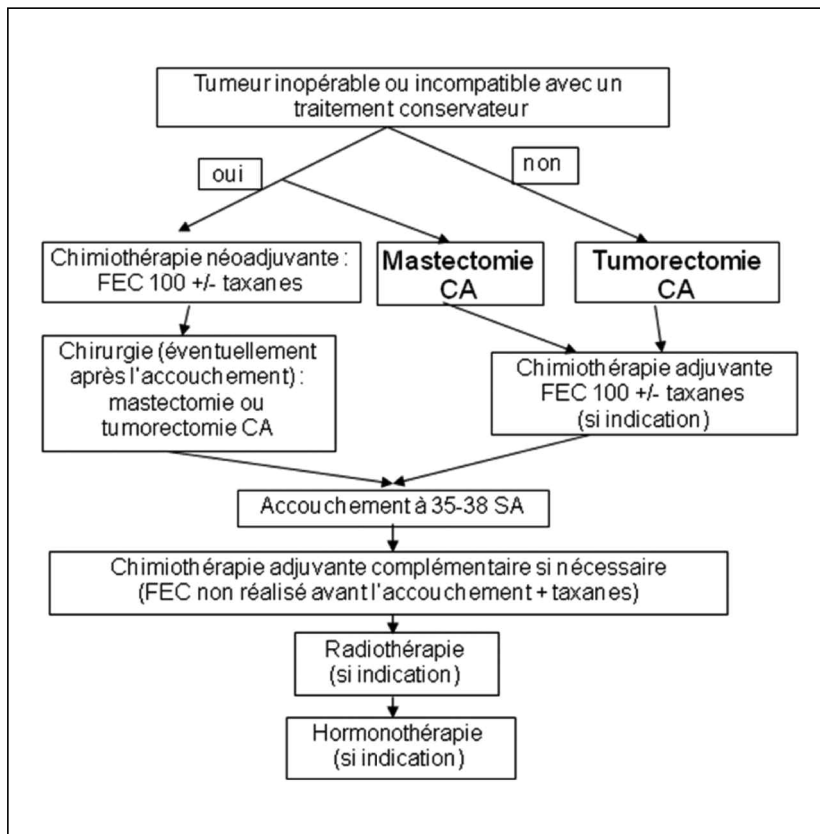


CONCLUSION

Le CSAG reste une situation rare mais non exceptionnelle posant des problématiques singulières. Même si les données restent limitées, les séquences thérapeutiques sont aujourd'hui mieux appréhendées et les effets des traitements au cours de la grossesse mieux connus. La stratégie de prise en charge des CSAG, adaptée à chaque cas, va être fonction du terme de découverte du cancer, du stade de la maladie, de la biologie tumorale et des risques maternels et fœtaux encourus.

L'intérêt de tenir des registres prospectifs paraît évident, aussi bien au niveau national (<http://www.cancer-et-grossesse.fr>) qu'aux niveaux européen et international (registre européen et Breast International Group, <http://www.cancerinpregnancy.org>). L'analyse des données accumulées permettra alors de conforter la validité des stratégies proposées dans ces situations toujours très chargées sur le plan émotionnel, aussi bien pour les patientes que pour les équipes médicales.

Figure 2 - Prise en charge d'un cancer du sein diagnostiqué après 14 SA



Bibliographie

- [1] Belot A, Grosclaude P, Bossart N *et al.* Incidence et mortalité des cancers en France durant la période 1980-2005. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2008;56:159-75.
- [2] Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol* 2009;114:568-72.
- [3] Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, Halaska M, Vergote I, Ottevanger N, Amant F. *Cancer During Pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes.* *J Clin Oncol* 2010 Feb 1;28(4):683-9. Epub 2009 Oct 19.
- [4] Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, Collinet P, Vinatier D. Breast cancer and pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37:495-503.
- [5] Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27:45-51.
- [6] Aebi S, Loibl S. Breast cancer during pregnancy: medical therapy and prognosis. *Recent Results Cancer Res* 2008;178:45-55.
- [7] Loibl S, Von Minckwitz G, Gwyn K *et al.* Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006;106:237-46.
- [8] Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E *et al.* Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *Am J Surg* 2009;198:538-43.
- [9] Barrat J, Marpeau L, Demuynck B. Breast cancer and pregnancy. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993;88:544-9.
- [10] Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991;67:869-72.
- [11] Van der Vange N, van Dongen JA. Breast cancer and pregnancy. *Eur J Surg Oncol* 1991;17:1-8.
- [12] Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005;15:1234-40.
- [13] Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L *et al.* Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010;46:3158-68.
- [14] Greer BE, Goff BA, Koh W. *Cancer in the pregnant patient.* In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. *Principles & Practice of Gynecologic Oncology.* 2nd ed. New York: Lippincott Raven 1997.
- [15] Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 2005;16:1855-60.
- [16] Vecambre M, Lesieur B, Uzan S, Rouzier R. États pathologiques du sein pendant la grossesse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie Obstétrique 5-047V-10, 2009.
- [17] Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005;6:328-33.
- [18] Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:442-4.
- [19] Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, St Germain J, Zanzonico PB, Divgi CR. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47:1202-8.
- [20] Keleher A, Wendt R 3rd, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004;10:492-5.
- [21] Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, Rossi A, Smeets A, Galimberti V, Luini A, Tosi G, Paganelli G. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1348-51.
- [22] Mondì MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JH 4th, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14:218-21.

- [23] Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, Berman CG, Cox CE. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008;14:250-4.
- [24] Dubernard G, Garbay JR, Rouzier R, Delalogue S. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients. *Ann Oncol* 2005;16:987.
- [25] Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001;27:1-7.
- [26] Van der Giessen PH. Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays. *Radiother Oncol* 1997;42:257-64.
- [27] Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyiannis N. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003;55:386-91.
- [28] Mazonakis M, Damilakis J, Varveris H *et al.* A method of estimating fetal dose during brain radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:455-9.
- [29] Ngu SL, Duval P, Collins C. Fetal radiation dose in radiotherapy for breast cancer. *Australas Radiol* 1992;36:321-2.
- [30] Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J *et al.* Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:995-9.
- [31] Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy *in utero*. *Clin Lymphoma* 2001;2:173-7.
- [32] Mir O, Berveiller P, Rouzier R, Goffinet F, Goldwasser F, Treluyer JM. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: is epirubicin safe? *Ann Oncol* 2008;19:1814-5.
- [33] Mir O, Berveiller P, Goffinet F *et al.* Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010;21:425-6.
- [34] Rouzier R, Werkoff G, Uzan C *et al.* Pregnancy-associated breast cancer is as chemosensitive as non pregnancy-associated breast cancer in the neo-adjuvant setting. *EBCC 2010 - Ann Oncol* 2011 Jul;22(7):1582-7. Epub 2011 Jan 17.
- [35] Azim HA, Del Mastro L, Scarfone G, Peccatori FA. Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy monitoring and more... *The breast* 2011;20:1-6.
- [36] Cold S, Düring M, Ewertz M, Knoop A, Moll S. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish breast cancer cooperative group (DBCG). *Br J Cancer* 2005;93:627-32.
- [37] Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast* 2004;13:446-51.
- [38] Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, Goldwasser F. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008;19:607-13.
- [39] Nulman I, Laslo D, Fried S *et al.* Neurodevelopment of children exposed *in utero* to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer* 2001;85:1611-8.
- [40] Johnson S. Cognitive and behavioural outcomes following very preterm births. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:363-73.
- [41] Loibl S, Bontembal M, Ring A, Kaufmann M, Crivellari D, Fehm T *et al.* Breast cancer during pregnancy - a prospective and retrospective European registry. *Eur J cancer* 2010;46:abstract#499.
- [42] Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005;31:439-47.

