

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2006
publié le 29.11.2006**



*TRENTIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2006*

Place du traitement chirurgical des cancers du sein en cours de grossesse

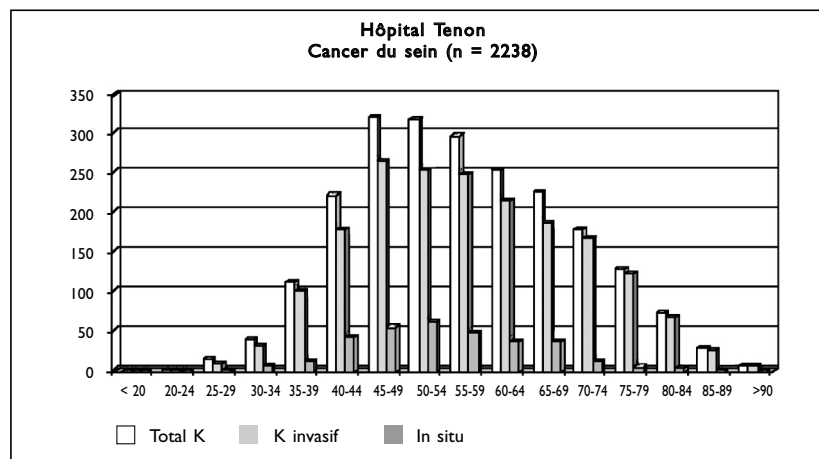
R. ROUZIER, S. UZAN *
(Paris)

INTRODUCTION

Le cancer est la deuxième cause de mortalité chez les femmes âgées de 25 à 44 ans [1], ce qui rend l'association cancer et grossesse, bien que rare, possible du seul fait du hasard ; cette coïncidence touche effectivement entre 1/1 000 et 1/6 000 patientes [2, 3]. L'association cancer du sein et grossesse est une situation de plus en plus fréquente car les grossesses dans les 3^e et 4^e décennies sont de plus en plus fréquentes. À l'hôpital Tenon, environ 15 % des cancers du sein concernent des femmes de moins de 45 ans qui sont potentiellement susceptibles d'être enceintes lors de la découverte (Figure 1). Diagnostiquer un cancer du sein durant une grossesse est un événement qui génère un stress considérable pour la patiente, sa famille et les médecins. Si des interruptions de grossesses ont pu être proposées,

* Service de Gynécologie-Obstétrique et médecine de la reproduction - Hôpital Tenon - 4 rue de la Chine - 75020 PARIS - Université Pierre et Marie Curie (Paris VI)

Figure 1. Âge lors du diagnostic de cancer du sein



celles-ci sont peu justifiées étant donné qu'elles n'améliorent pas le pronostic et que la plupart des traitements de première ligne ne sont pas, selon les données disponibles, contre-indiqués. Néanmoins, des facteurs personnels, médicaux, sociaux et religieux vont interférer avec la prise de décision. Une stadification et une évaluation biologique précise sont nécessaires pour optimiser la prise en charge des patientes. La complexité de cette situation clinique rend indispensable une prise en charge multidisciplinaire dans un centre d'expertise impliquant largement le couple dans la décision. C'est en particulier une équipe qui va décider du moment optimal de chaque temps thérapeutique [4]. Les questions spécifiques posées au chirurgien concernent la technique chirurgicale utilisée, la possibilité de réalisation d'un traitement conservateur et donc la nécessité éventuelle d'une irradiation qui reste contre-indiquée pendant la grossesse.

DÉFINITION, ÉPIDÉMIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

Définition

L'association cancer du sein et grossesse est définie par la survenue d'un cancer pendant la grossesse et un an après l'accouchement.

Épidémiologie

L'association cancer du sein et grossesse n'est pas rare mais est en réalité peu étudiée sur le plan épidémiologique. Complicant 1/3 000 à 1/10 000 grossesses, le cancer du sein est le premier cancer associé à la grossesse. L'incidence estimée du cancer du sein associé à la grossesse (CSAG) est de 0,2 % à 3,8 % [5-7]. En France, on peut estimer que cette situation survient dans 350 à 750 cas. Cette incidence est inférieure dans les pays en voie de développement car l'âge des grossesses est plus précoce. On considère que 10 % des femmes de moins de 40 ans ayant un cancer du sein sont enceintes lors du diagnostic [6]. Saunders et al. estiment que l'association cancer du sein et grossesse est fortuite [8]. En effet, si une femme présente deux grossesses entre 25 et 40 ans, elle est enceinte pendant 10 % de cette période : ces 10 % correspondant aux 11 % de CSAG retrouvés avant l'âge de 40 ans. L'âge moyen semble se situer aux environs des 34 ans. Le CSAG est devenu plus fréquent ces trente dernières années du fait des grossesses de plus en plus tardives [9]. Ainsi, même si l'incidence des tumeurs malignes n'augmente pas par le fait de la période de reproduction, elle augmente avec l'âge. La création d'un registre spécifique sur le territoire français semble indispensable d'autant plus que la moyenne d'âge des femmes à l'accouchement ne cesse d'augmenter. Le suivi plus strict des grossesses peut aussi contribuer à un diagnostic plus fréquent des cancers chez les patientes enceintes.

Des éléments épidémiologiques et biologiques semblent suggérer une relation entre grossesse et développement d'un cancer. Ainsi, Lambe et coll. ont testé l'hypothèse que le risque de cancer du sein augmente transitoirement après une grossesse puis diminue à un niveau inférieur à celui d'une nullipare [10].

Pour ce faire, les auteurs ont conduit une étude cas-témoins sur une cohorte nationale en Suède en corrélant les registres de cancer et fertilité. Les sujets inclus dans l'étude étaient les femmes nées entre 1925 et 1960 : un total de 12 666 patientes ayant un cancer du sein étaient comparées avec 62 121 contrôles. Les auteurs ont estimé par régression logistique conditionnelle les odds ratio de développer un cancer du sein à différents âges, selon l'âge à la première grossesse (par rapport aux nullipares) et selon l'âge à la seconde grossesse (par rapport aux primipares). Les femmes primipares étaient à plus haut risque de survenue d'un cancer du sein que les patientes nullipares dans les 15 ans qui suivent l'accouchement puis à plus bas risque après. L'excès de risque était plus important chez les femmes les plus âgées au moment de leur premier accouchement (odds ratio 5 ans après accouchement chez les femmes de plus de 35 ans lors de leur premier accou-

chement : 1,26 ; IC 95 % : 1,10-1,44). Les femmes qui avaient accouché 2 fois avaient un risque moins marqué. Les auteurs concluait que la grossesse a un effet non linéaire sur le risque du cancer du sein : tout d'abord une augmentation transitoire du risque après l'accouchement puis une diminution après 15 ans.

Dans une étude prospective basée sur une population de 802 457 Norvégiennes âgées de 20 à 56 ans, Alberktsen et coll. [11] rapportent une augmentation à court terme des cas de cancer du sein après une grossesse à terme, le plus grand nombre se produisant trois à quatre ans après l'accouchement (RR 1,99 ; IC 95 % 1,7 - 2,3).

De façon similaire, il a été rapporté une augmentation du risque de cancer du sein dans l'année qui suit le traitement médical d'une infertilité [12].

Risque génétique

Les cancers liés à une mutation délétère de BRCA1 ou de BRCA2 surviennent à un âge plus précoce que les cancers sporadiques. Ainsi, certains CSAG peuvent logiquement être en rapport avec une telle mutation. Dans une étude de population réalisée en Suède, les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 avaient un risque significativement plus grand de CSAG : odds ratio (OR 3,9 ; IC 95 % : 1,4-10,8) que les patientes porteuses d'une mutation BRCA2 (OR 1,9 ; IC 95 % : 0,5-7,0) [13]. Dans une étude cas-témoin multicentrique réalisée au Japon, une histoire familiale de cancer du sein était retrouvée 3 fois plus souvent chez les femmes avec un CSAG par rapport à des patientes ayant un cancer du sein non associé à une grossesse [14].

Ces données incitent à recommander un conseil génétique aux patientes ayant un CSAG.

Si la multiparité, le jeune âge à la première grossesse et l'allaitement sont associés à un risque réduit de cancer du sein dans la population générale, chez les patientes porteuses d'une mutation il pourrait en être autrement : en effet, BRCA1 régule la différenciation cellulaire normale. Les cellules épithéliales mammaires se divisant et se différenciant pendant la grossesse, il peut être envisagé que ces événements influencent le risque de cancer du sein différemment chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/2 et chez les non porteuses. Andrieu et coll. ont réalisé une étude rétrospective incluant 1 601 patientes de la cohorte internationale des patientes porteuses d'une mutation BRCA1/2 [15]. Les informations étaient obtenues par questionnaire. Au moment de l'étude, 853 patientes avaient présenté un cancer du sein. Les données étaient analysées selon la méthode de la cohorte pondérée. Dans cette cohorte, la nulliparité par rapport à la multiparité n'était

PLACE DU TRAITEMENT CHIRURGICAL DES CANCERS DU SEIN EN COURS DE GROSSESSE

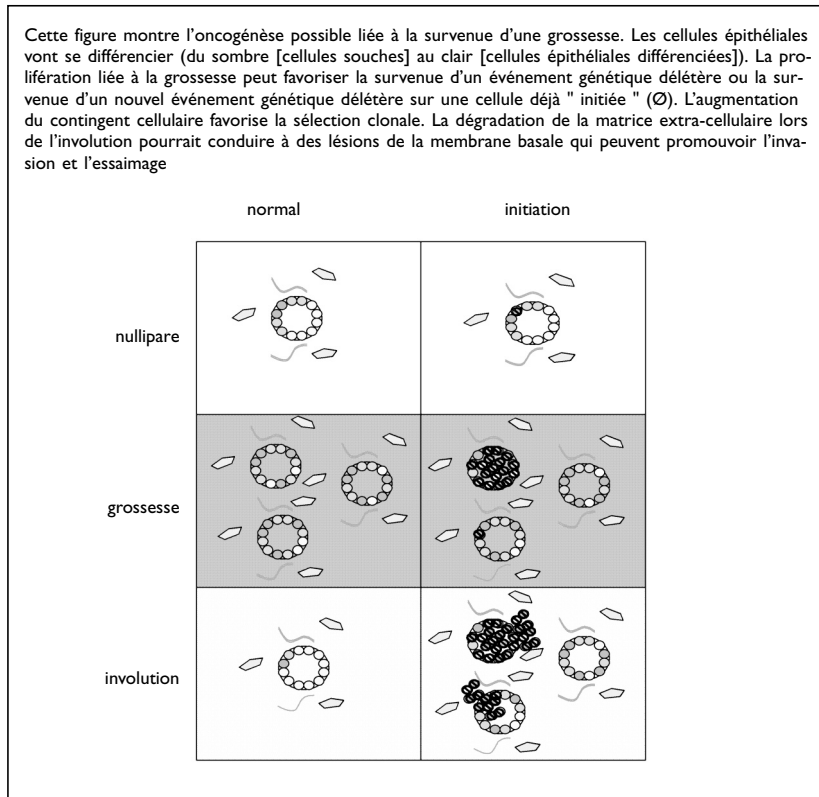
pas significativement associée au risque de cancer du sein. Parmi les patientes ayant accouché, un nombre croissant de grossesses à terme était associé à une diminution significative du risque de cancer du sein ($p = 0,008$) : le risque était diminué de 14 % (intervalle de confiance 95 % [IC 95 %] : 6 %-22 %) pour chaque grossesse. Cette association était la même chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 et BRCA2. Elle ne concernait que les patientes âgées de plus de 40 ans. Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA2, un âge à la première grossesse supérieur à 20 ans était associé à un risque accru de survenue d'un cancer : entre 20 et 24 ans, hazard ratio (HR) = 2,33 [IC 95 % = 0,93 à 5,83] ; 25-29 ans, HR = 2,68 [IC 95 % = 1,02 à 7,07] ; > 30 ans, HR = 1,97 [IC 95 % = 0,67 à 5,81]. Chez les patientes BRCA1, un âge à la première grossesse supérieur à 30 ans était associé à un risque diminué de cancer du sein par rapport aux patientes ayant accouché avant 20 ans (RR = 0,58 [IC 95 % = 0,36 à 0,94]). Les interruptions de grossesse, les fausses couches ou l'allaitement n'étaient pas significativement associés à un risque accru de survenue d'un cancer du sein.

En conclusion, les cancers du sein associés à une grossesse sont évocateurs d'une prédisposition génétique, par contre il est difficile de savoir si les grossesses protègent les patientes ayant une mutation avérée.

Modèle biologique

L'augmentation transitoire du risque de cancer du sein au cours des trois ou quatre années qui suivent une grossesse menée à terme suggère un modèle d'oncogénèse [16] (Figure 2). Durant la grossesse, le nombre de cellules épithéliales mammaires augmente massivement. Cette augmentation semble en partie due à l'expansion du contingent de cellules souches ou de cellules intermédiaires proliférantes. Cette prolifération de cellules épithéliales s'accompagne d'une augmentation de l'angiogénèse et d'une augmentation du contingent de cellules stromales, ainsi que de changements de la matrice extra-cellulaire. Une immuno-tolérance maternelle par le biais de l'expression d'HLA-G, qui pourrait soustraire les cellules tumorales à la veille immunitaire, a été suspectée [17]. La grossesse et l'involution mammaire qui suit vont entraîner une altération du réservoir de cellules souches et de la membrane basale. Après la lactation et l'involution, le nombre de cellules épithéliales mammaires, dont les cellules souches, décroît avec, parallèlement une dégradation de la matrice extra-cellulaire et donc une diminution de la densité mammaire. Si la grossesse survient chez une femme dont l'épithélium mammaire contient déjà une cellule souche ayant une altération génétique initiatrice d'un cancer, ou bien si cet

Figure 2.



événement survient lors de la grossesse, alors le nombre de ces cellules va augmenter et potentiellement permettre la survenue d'un nouvel événement génétique délétère et la sélection clonale du fait de l'augmentation du contingent cellulaire. Lors de l'involution, la protéolyse qui mène à la dégradation de la matrice extra-cellulaire pourrait conduire à des lésions de la membrane basale qui peuvent promouvoir la progression, l'invasion et l'essaimage métastatique.

Ce modèle biologique permet de comprendre pourquoi la grossesse a un effet double sur le risque du cancer du sein : tout d'abord une augmentation transitoire du risque après l'accouchement puis une diminution après 15 ans. La grossesse augmente le risque à court terme de cancer du sein par stimulation de la croissance des cellules épithéliales qui ont déjà franchi les premières étapes de la transformation

maligne. À distance de l'accouchement, la grossesse confère une protection car elle a induit la différenciation de cellules souches mammaires qui ont un potentiel de transformation néoplasique.

Diagnostic

Le diagnostic clinique de cancer du sein est difficile lors de la grossesse ou lors de l'allaitement en raison des modifications anatomiques du sein, telles que l'augmentation de taille, l'hypervascularisation, l'engorgement et du fait que le diagnostic de cancer est rarement envisagé lors de la grossesse tant par le praticien que par la patiente [18].

Une masse plus ou moins sensible, une atteinte cutanée, un écoulement, a fortiori unique canalaire et sanglant doivent faire suspecter le diagnostic. Dans les séries rétrospectives, la maladie se manifeste par une masse indolore dans 82 à 95% des cas [19, 20]. Les formes bilatérales représentent 4,6 % des cas selon Clark et les formes multifocales sont fréquentes [21]. Par contre, les formes inflammatoires ne sont pas plus fréquentes (1,5 à 4%). Enfin les adénopathies axillaires, parfois prises pour des glandes mammaires accessoires, peuvent être à l'origine du diagnostic [22]. 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 [23].

L'auto-examen des seins doit être encouragé chez les patientes qui le souhaitent pendant la grossesse et la lactation, puisque 90 % des cancers du sein sont détectés de cette façon [24]. Le diagnostic par imagerie repose sur la mammographie, l'échographie mammaire et l'IRM sans injection. La densité des glandes mammaires chez les femmes enceintes diminue la sensibilité de la mammographie (70%) [23, 25]. La mammographie (si possible numérique) ne semble ni moins sensible ni moins spécifique pendant la lactation [26, 27]. La mammographie doit être réalisée avec protection abdominale et être complétée systématiquement par une échographie. La mammographie n'est donc pas contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui allaitent. En cas de mammographie négative, l'exploration d'une masse indolore doit être poursuivie par des examens cytologiques ou histologiques.

La cytologie à l'aiguille fine ou mieux la biopsie peuvent permettre d'établir le diagnostic. Néanmoins la pertinence de la cytologie est limitée par les risques de faux positifs et de faux négatifs [28, 29]. En effet, des auteurs ont rapporté la difficulté de lecture et d'interprétation des lames en raison de la fréquence de l'hyperplasie lobulaire avec ses aspects possibles d'hypertrophie du nucléole et d'absence d'uniformité dans la taille [30], la répartition des cellules d'hyperprolifération cellulaire du tissu mammaire pouvant conduire à la possibilité de faux posi-

tifs. La microbiopsie a par contre 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.

Anatomopathologie

La majorité des CSAG sont des carcinomes canaux infiltrants [31], d'autres formes histologiques plus rares étant représentées en même proportion qu'en dehors de la grossesse. Les caractéristiques histologiques des CSAG sont rapportées dans le tableau I. La majorité des CSAG sont de grade élevé et n'expriment pas les récepteurs hormonaux. L'amplification HER2 et la surexpression de Cerb-B2 sont présentes dans près de 40 % des cas. Ceci signifie que les cancers du sein associés à la grossesse sont des cancers proliférants.

L'atteinte ganglionnaire axillaire semble plus fréquente dans les CSAG. Les chiffres rapportés dans la littérature sont variables de 47 % à 89 % [32]. La généralisation de la chimiothérapie néoadjuvante, responsable d'un downstaging axillaire, nous renvoie à des séries anciennes pour connaître le taux d'envahissement ganglionnaire. Dans la série de Souadka [33], un envahissement ganglionnaire histologique est retrouvé chez 70 % des 19 patientes. Barrat rapporte que les métastases ganglionnaires sont présentes dans 50 à 80 % des cas contre 55 % en dehors de la grossesse [34]. Il constate que le pronostic est le même qu'en dehors de la grossesse chez les patientes sans envahissement ganglionnaire, alors qu'il est plus sombre si les patientes sont pN+. Dans ces séries anciennes, la grossesse semblait donc grever le pronostic du fait d'une augmentation de la fréquence de l'envahissement ganglionnaire. Dans la série plus récente de Petrek, le taux d'envahissement ganglionnaire est de 61 % dans les CSAG contre 28 % chez les patientes témoins des femmes non enceintes [9, 35].

CHIRURGIE

Les questions spécifiques posées au chirurgien concernent la possibilité de réalisation d'un traitement conservateur et donc posent éventuellement la problématique d'une irradiation en cours de grossesse, et la possibilité de réalisation d'une procédure du ganglion sentinelle.

Traitement conservateur

La grossesse a longtemps été considérée comme une contre-indication absolue à la conservation mammaire. Ceci n'est plus le cas avec les réserves suivantes. Du fait du retard diagnostique, les femmes enceintes ont souvent un cancer du sein plus avancé que les patientes non enceintes, ce qui en fait plutôt des candidates à la mastectomie. La chirurgie en soi peut être rendue plus complexe du fait de l'hypervascularisation du sein pendant la grossesse. Une hémostase rigoureuse est nécessaire [9]. L'irradiation mammaire est un problème durant la grossesse. Une irradiation mammaire de 50 Gy pendant le premier trimestre de la grossesse va exposer le fœtus à 10-15 cGy et cette dose peut augmenter à 200 cGy plus tard dans la grossesse quand l'utérus occupe une grande partie de la cavité abdominale [36].

Ainsi, même si la chirurgie conservatrice peut être réalisée pendant la grossesse, l'irradiation doit être réalisée après l'accouchement.

Les données les plus robustes pour connaître le risque malformatif après irradiation viennent des observations ayant suivi Hiroshima et Nagasaki. Les microcéphalies sont les malformations les plus fréquentes. Des retards mentaux sévères sont rencontrés lorsque l'irradiation survient entre la 8^e et la 20^e semaine.

Ce risque a pendant longtemps constitué une contre-indication à l'irradiation mammaire pendant la grossesse. Toutefois, des éléments plus récents viennent alimenter les débats qui auront lieu dans les années à venir.

Les calculs de la quantité d'irradiation reçue par le fœtus ont été réévalués dans les années 90. L'irradiation du sein maternel ou de la paroi thoracique va exposer le fœtus à seulement 0,1 à 0,3 % de la dose totale soit 0,05 à 0,15 Gy pour une irradiation de 50 Gy [37]. À la fin de la grossesse, le fœtus se trouve plus près du champ d'irradiation et peut recevoir jusqu'à 2 Gy pour le même protocole [9, 37]. Van der Giessen a estimé les doses de radiation reçues par le fœtus en fonction de l'âge gestationnel [38]. Pour 6 à 25 MV de rayons X, la dose maximale reçue par le fœtus va varier de 0,03 Gy à 8 semaines d'aménorrhée à 0,20 Gy à 24 semaines, à 1,43 Gy à 36 semaines. L'irradiation mammaire en cours de grossesse a été rapportée avec naissance d'enfants en bonne santé [38-40]. Dans ces *cases reports*, les doses reçues par le fœtus allaient de 0,039 Gy à 0,18 Gy. L'utilisation de boucliers de plomb diminuait la dose reçue par le fœtus. Sans l'utilisation de bouclier, la dose reçue aurait été de 0,28 Gy.

Annane et coll. ont rapporté une série de 16 patientes traitées pour un cancer du sein pendant la grossesse [41]. Parmi ces patientes, 10 furent traitées avec un traitement conservateur (mais 3 des 10 patientes

avaient décidé une interruption de grossesse). Aucune récurrence locale ne fut observée avec un recul médian de 87 mois. Aucune anomalie congénitale ou retard de croissance n'était observée pour les 7 patientes qui avaient mené leur grossesse à terme. Il est à noter que, dans cette série, toutes les patientes ont reçu leur radiothérapie après l'accouchement.

Ces données théoriques et ces observations sont susceptibles de remettre en cause le dogme «pas d'irradiation pendant la grossesse» mais 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.

Les principaux effets de l'irradiation incluent la mort de l'embryon pendant la période de pré-implantation (depuis la conception jusqu'à dix jours) et les malformations pendant la période d'organogenèse (jours 10-14 jusqu'à huit semaines). L'incidence des malformations est de 20 % d'anomalies du système nerveux central pour une exposition à l'irradiation à 18 cgrays et de 100 % pour une exposition à 200 cgrays. L'exposition à l'irradiation durant la dernière période de gestation (huit semaines jusqu'à terme) cause moins de malformations congénitales. Après 30 semaines d'aménorrhée, les déficits congénitaux radio-induits sont rarissimes. L'Académie américaine de pédiatrie et le Collège américain de radiologie ne recommandent pas l'interruption de grossesse si le fœtus a été exposé à moins de 5 cgrays. La plupart des auteurs recommandent une interruption de grossesse au-delà de 10 cgrays [42, 43].

En pratique, ces données permettent d'autoriser la mammographie pendant la grossesse et ont fait préférer retarder l'irradiation mammaire après l'accouchement car 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 [44]. Les données rapportées plus haut suggèrent que l'irradiation mammaire est possible avec l'utilisation d'un bouclier de plomb.

Procédure du ganglion sentinelle

On ne dispose pas de données autres que théoriques pour savoir si la procédure du ganglion sentinelle est envisageable chez la femme enceinte.

Keleher et coll. ont évalué le risque pour l'embryon ou le fœtus associé à la réalisation d'une procédure du ganglion sentinelle et d'une lymphoscintigraphie chez les femmes enceintes [45]. Environ 92,5 MBq (2,5 mCi) de sulfure de colloïde marqué au Tc-99m ont été injectés en péri-tumoral la veille de la chirurgie chez deux femmes non enceintes

et la distribution corporelle du radiotracer était évaluée 1 heure après l'injection avec une gamma camera. Les auteurs ont calculé la dose absorbée par l'embryon ou le fœtus pour 3 scénarios extrêmes de biodistribution et de pharmacocinétique : 1) tout le radiotracer reste en intramammaire et est éliminé selon la décroissance radioactive ; 2) tout le radiotracer est instantanément transporté vers la vessie où il reste et est éliminé selon la décroissance radioactive ; et 3) le radiotracer se comporte comme s'il était injecté en intraveineux et a la biodistribution et la pharmacocinétique du sulfure de colloïde marqué au Tc-99m tel qu'il se comporte pour une étude du foie ou de la moelle osseuse. La dose d'irradiation absorbée par le fœtus était estimée par deux dosages de Tc-99m : 18,5 MBq (0,5 mCi) et 92,5 MBq (2,5 mCi). Le programme *Medical Internal Radiation Dosimetry* (MIRD) était utilisé pour estimer la dose d'irradiation absorbée par le fœtus lors des deux premiers scénarios. Les données publiées étaient utilisées pour le troisième scénario. Le sein ne fait pas partie du programme MIRD : les auteurs ont donc utilisé le cœur à la place du sein dans le premier scénario. Chez les deux patientes, les images obtenues avec la gamma caméra une heure après l'injection ne révélaient pas de radioactivité excepté à proximité du site d'injection. Avec les scénarios théoriques, avec 92,5 MBq, les plus hautes doses absorbées par l'embryon ou le fœtus étaient les suivantes :

- dans le scénario 1 : 0,0774 mGy à 9 mois de grossesse ;
- dans le scénario 2 : 4,26 mGy en début de grossesse ;
- dans le scénario 3 : 0,342 mGy à 9 mois de grossesse.

La dose maximale reçue par le fœtus calculée dans le scénario le plus péjoratif (4,3 mGy) est largement en dessous des 50 mGy qui sont la dose jugée seuil au-delà de laquelle il y a un risque d'effets secondaires. Ainsi la réalisation d'une procédure du ganglion sentinelle et d'une lymphoscintigraphie chez les femmes enceintes est théoriquement à très faible risque pour le fœtus.

Gentilini et coll. ont étudié chez 26 patientes non enceintes la diffusion et l'activité de 12 MBq de nanocolloïdes marqués au Tc-99m [46]. Après injection, des images scintigraphiques étaient prises à 15 minutes et à 16 heures après l'injection. L'activité dans les urines était évaluée à 0 - 2, 2 - 4, 4 - 8, 8 - 16 heures après l'injection à l'aide d'un compteur gamma. L'activité dans la circulation était mesurée à 4 et 16 heures après l'injection. Des dosimètres thermoluminescents étaient placés, avant l'injection du traceur, sur le site d'injection, entre le site d'injection et l'épigastre, et sur l'épigastre, l'ombilic et la région hypogastrique. Les images scintigraphiques ne montraient aucune concentration de radiotracer excepté au niveau du site d'injection et

dans le ganglion sentinelle. Chez toutes les patientes, l'activité totale excrétée dans les 16 premières heures était inférieure à 2 % de l'activité injectée. L'activité au niveau sanguin restait inférieure à 1 % de l'activité injectée. Chez 23 sur 26 patientes, toutes les mesures de doses absorbées étaient inférieures au seuil de sensibilité des dosimètres thermoluminescents ($< 10 \mu\text{Gy}$) ; chez les 3 autres patientes, les doses absorbées au niveau de l'épigastre, l'ombilic et la région hypogastrique étaient dans les extrêmes suivantes : 40 – 320, 120 – 250 et 30 – 140 μGy , respectivement.

Les auteurs concluaient que, selon une technique standard (12 MBq de sulfure de colloïdes marqués au Tc-99m), la lymphoscintigraphie et la procédure du ganglion sentinelle peuvent être réalisées en cas de cancer du sein associé découvert lors d'une grossesse. Les doses reçues par le fœtus, si la procédure est réalisée correctement, n'augmentent pas le risque de mort prénatale, de malformation ou de retard mental.

En 2005, l'*American Society of Clinical Oncology* a réuni un panel d'experts qui a émis des recommandations pour la pratique du ganglion sentinelle [47]. La procédure du ganglion sentinelle n'est pas recommandée en cas de grossesse du fait de l'insuffisance de données disponibles. C'est actuellement la position de la plupart des équipes françaises.

Utilisation de la chimiothérapie durant la grossesse

Les données concernant l'utilisation de la chimiothérapie lors de la grossesse sont fragmentaires et portent sur des périodes de recul faibles. Les patientes doivent être informées de ces limites dans le choix de la stratégie thérapeutique et de la conduite de la grossesse. Les chimiothérapies cytotoxiques entraînent des lésions génétiques dans les cellules somatiques exposées, incluant des cassures chromosomiques, des translocations, des délétions, des mutations géniques, des aneuploïdies et des arrêts du cycle cellulaire [48, 49]. Les données de cultures cellulaires et les données sur l'animal sont peu rassurantes concernant l'impact de la chimiothérapie sur les cellules embryonnaires et sur les cellules placentaires concernant les effets mutagènes, tératogènes et carcinogènes. La plupart des agents cytotoxiques ont un poids moléculaire inférieur à 600 kDa et traversent la barrière fœto-placentaire, atteignant ainsi la circulation fœtale. Seules les drogues fortement liées aux protéines plasmatiques ne passent pas dans la circulation fœtale [50]. Des informations concernant l'impact de l'administration de certains agents cytotoxiques lors de la grossesse sont disponibles sur le site du Centre de Renseignements sur les Agents Tératogènes (CRAT) : <http://www.lecrat.org/>

PLACE DU TRAITEMENT CHIRURGICAL DES CANCERS DU SEIN EN COURS DE GROSSESSE

L'impact de la chimiothérapie sur le bien-être fœtal semble dépendre du type, de la durée et des doses de drogues cytotoxiques administrées, ainsi que de l'âge gestationnel (Tableau I).

Durant les 2 à 4 premières semaines après la conception, la différenciation cellulaire et l'organogénèse sont minimales. Ainsi, la cytotoxicité de la chimiothérapie va aboutir soit à l'arrêt de la grossesse soit à aucun effet (loi du tout ou rien). Lors des semaines ultérieures du premier trimestre, la chimiothérapie peut interférer avec l'organogénèse avec un risque tératogène estimé à 10 % avec une monochimiothérapie et 20 % avec une polychimiothérapie [48, 51]. Durant les deuxième et troisième trimestres, l'organogénèse est complète à l'exception du système nerveux central et des gonades. Les données proviennent de cas cliniques et bien souvent les patientes ont reçu des polychimiothérapies, ce qui rend délicate l'interprétation des effets secondaires. Les effets secondaires de la chimiothérapie sont rares : retard de croissance intra-utérin, mort fœtale *in utero*, accouchement prématuré, myélosuppression maternelle et fœtale (incidence 10-30 %). Les malformations sont rares avec une fréquence similaire à celle de la population générale (2-3 %). Une stérilité, un défaut de maturation du système nerveux central ou une diminution de QI peuvent être observés ultérieurement [48, 52].

Les anthracyclines peuvent être utilisées, surtout si elles sont administrées après le premier trimestre et à des doses inférieures à 70 mg/m² pour la doxorubicine [48, 53]. À ce jour, aucune cardiotoxicité *in utero* ou bien durant l'enfance et l'adolescence n'a été rapportée lorsque les anthracyclines étaient données après le premier trimestre. Peu de données sont disponibles concernant l'épirubicine qui, du fait de sa lipophilie et d'une augmentation du passage transplacentaire, doit être évitée. Plus récemment, l'administration de taxanes et de sels de platine chez des femmes enceintes ayant un cancer du sein ou un cancer génital a été rapportée. Néanmoins, l'administration de sels de platine a parfois été associée à des troubles de l'audition et des malformations cardiaques ou cérébrales [54-56]. La démonstration de l'innocuité sur le fœtus des taxanes administrés chez une femme enceinte est importante car les taxanes font partie du traitement des patientes avec envahissement ganglionnaire étant donné les résultats des essais randomisés qui ont démontré les bénéfices des taxanes en adjuvant.

Les données des effets à long terme de l'exposition *in utero* à la chimiothérapie sont rassurantes. La plus grande série rapporte une cohorte de 84 enfants âgés de 6 à 29 ans et exposés *in utero* : aucune différence en termes de croissance, de maturation neurologique, de quotient intellectuel ou de problèmes de scolarisation, par rapport à des contrôles appariés [57].

Tableau I. Caractéristiques histologiques des cancers associés à la grossesse (CSAG). Séries de la littérature

Auteur	Année	Design de l'étude	Nombre de patientes	Histologie	Grade nucléaire	RE	RP	Her-2
Ishida et al.	1992	Cas – témoins	Cas : 72 grossesses et 120 allaitantes 191 contrôles	Pas de différence	ND	Moins de patientes RE +	ND	ND
Eldredge et al.	1993	Cas – témoins	15 grossesses ; 411 contrôles	ND	ND	Pas de différence	Pas de différence	58 % de vs 16 % parmi les contrôles
Eldredge et al.	1993	Série rétrospective	14 cas	93 % CCI	ND	RE + : 50 %	RP + : 36 %	ND
Bonnier et al.	1997	Cas – témoins	154 CSAG ; 308 contrôles	Pas de différence	Pas de différence	Moins de RE + chez les femmes enceintes	Moins de RP + chez les femmes enceintes	ND
Shousha	2000	Cas – témoins	14 CSAG ; 13 contrôles	71 % CCI vs 69 % dans le groupe contrôle	80 % de cancers peu différenciés vs 33 % dans le groupe contrôle	50 % de positifs vs 91 % parmi les contrôles	30 % de positifs vs 64 % parmi les contrôles	44 % de positifs vs 18 % parmi les contrôles
Middleton et al.	2003	Enregistrement prospectif	39 grossesses	100 % CCI	84 % de cancers peu différenciés	RE + : 28 %	RP + : 24 %	28 % de positifs
Reed et al.	2003	Série rétrospective	20 grossesses et 102 allaitantes	82 % CCI	95 % de grade 2 et 3	RE + : 34 %	RP + : 28 %	44 % de positifs
Ring et al.	2005	Série rétrospective	24 patientes	83 % CCI	26 % de grade 2 74 % de grade 3	RE + : 58 %	ND	42 % de positifs

RE : récepteurs aux œstrogènes ; RP : récepteurs à la progestérone ; ND : non déterminé ; CCI : carcinome canalaire infiltrant

Les données sont insuffisantes concernant le risque de survenue d'un cancer, les possibilités de reproduction et l'intégrité des cellules germinales chez un enfant exposé *in utero* à une chimiothérapie.

Néanmoins, il n'existe aucune évidence qui suggère un risque carcinologique ou de diminution de la fertilité chez les enfants par rapport à la population générale.

En plus des agents cytotoxiques, l'hormonothérapie et d'autres médicaments dites de soutien sont utilisées dans le traitement du cancer du sein en dehors d'une grossesse.

Le tamoxifène est tératogène chez l'animal et a été associé à au moins 10 cas de malformation fœtale sur 50 femmes enceintes exposées [22]. Son utilisation doit être repoussée après l'accouchement. Les antalgiques peuvent être utilisés. Les diphosphonates traversent la barrière placentaire et ont été incriminés dans la genèse d'anomalies du développement osseux chez l'animal ainsi que dans des troubles du métabolisme calcique chez l'animal et chez l'homme [58, 59] : leur utilisation doit donc être évitée durant la grossesse. L'utilisation d'antiémétiques (ondansétron et métoclopramide) durant la grossesse a été validée par deux essais prospectifs internationaux qui n'ont rapporté aucun effet sur le fœtus [60, 61]. L'érythropoïétine ne traverse pas la barrière placentaire et, dans les quelques cas d'utilisation chez la femme enceinte, n'a pas montré d'effets fœtaux [62]. L'utilisation de facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) semble être sans danger selon les quelques cas rapportés [63] : leur utilisation est possible si nécessaire en cas de neutropénie fébrile.

Il existe peu de données concernant l'utilisation des thérapeutiques ciblées pendant la grossesse mais les premiers cas cliniques sont en défaveur de leur utilisation. Les cancers du sein associés à la grossesse ont une amplification HER2 dans une plus grande proportion que les cancers non associés à une grossesse. Ces tumeurs sont donc susceptibles d'être traitées par trastuzumab (Herceptin®). Cependant, le trastuzumab traverse la barrière placentaire et l'expression d'HER2 est importante dans les tissus embryonnaires. Un cas d'hydramnios réversible a d'ailleurs été rapporté lors de l'administration de trastuzumab chez une femme enceinte [64].

Une chimiothérapie à base d'anthracyclines peut être administrée à partir du deuxième trimestre [31, 65-67]. Les médicaments les plus renseignés sont la doxorubicine, le cyclophosphamide et le 5-fluorouracile. La chimiothérapie peut toutefois entraîner un retard de la croissance intra-utérine, un travail et une naissance prématurée, une neutropénie et une alopecie néonatales et peut donner lieu à une ménopause prématurée chez le tiers des patientes, surtout lorsqu'elle est administrée à des patientes de plus de 30 ans. Les deux séries les plus importantes dans la littérature sont celles de Berry et coll. et Ring et coll. [65, 66]. Ces deux séries rapportent chacune 24 patientes trai-

tées lorsqu'elles étaient enceintes. Dans la série de Berry et coll., les patientes avaient reçu un nombre médian de 4 cycles de chimiothérapie pendant la grossesse [65]. Malgré une pré-éclampsie et deux accouchements prématurés sans cause retrouvée, aucune complication pendant la grossesse ne pouvait être attribuée à la chimiothérapie. L'âge gestationnel moyen lors de l'accouchement était 38 SA. Les scores d'Apgar, les poids de naissance, et la période postnatale immédiate étaient normaux pour tous les enfants. Seul un enfant a eu une leucopénie transitoire et deux enfants une alopecie. Dans la série de Ring et al. 17 femmes avaient reçu une chimiothérapie adjuvante et 7 une chimiothérapie néoadjuvante [66]. Les chimiothérapies étaient à base d'anthracycline. L'âge gestationnel moyen lors de l'accouchement était 37 SA. Aucune complication sérieuse fœtale ou maternelle n'était rapportée.

Conduite à tenir

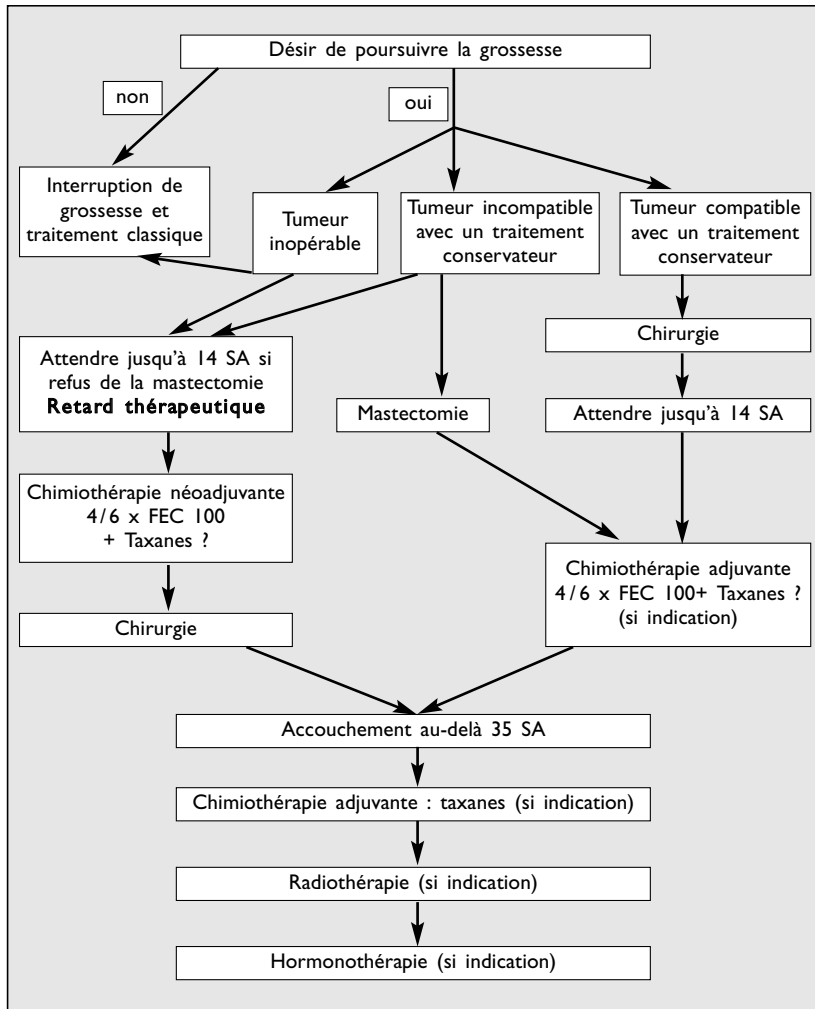
Récemment, une réunion d'experts s'est tenue pour proposer des traitements adéquats pour les femmes ayant un CSAG. Le traitement repose sur une prise en charge multidisciplinaire : la chirurgie et la chimiothérapie peuvent être réalisées pendant la grossesse [31]. Le traitement proposé doit en réalité être le plus similaire à celui qui serait proposé en dehors d'une grossesse. Néanmoins, il faut adapter les décisions thérapeutiques et la séquence thérapeutique à l'âge gestationnel, au stade de la maladie et au choix de la patiente (Figures 3 et 4).

L'interruption de la grossesse peut être envisagée tout en sachant que dans les séries anciennes, elle ne modifiait pas le pronostic [21, 68]. Néanmoins, lorsque le diagnostic est posé avant 12 SA et que le traitement chirurgical n'est pas possible, la préservation de la grossesse entraîne un retard thérapeutique. Ce retard thérapeutique et ses conséquences doivent être clairement expliqués à la patiente.

Le traitement classique reste la mastectomie avec curage axillaire [31, 69, 70]. Une tumorectomie élargie avec lymphadénectomie axillaire est envisagée à la condition que la radiothérapie ne soit pas retardée, même si en pratique celle-ci est repoussée après l'accouchement. La pratique du ganglion sentinelle ne peut être recommandée car même si le traceur radioactif semble pouvoir être utilisé [46], le bleu Patenté ne peut pas l'être (absence d'AMM) et la double technique d'identification est la méthode qui donne le meilleur taux d'identification. De plus le taux élevé d'envahissement ganglionnaire fait des patientes ayant un CSAG de mauvaises candidates pour la technique du ganglion sentinelle [71].

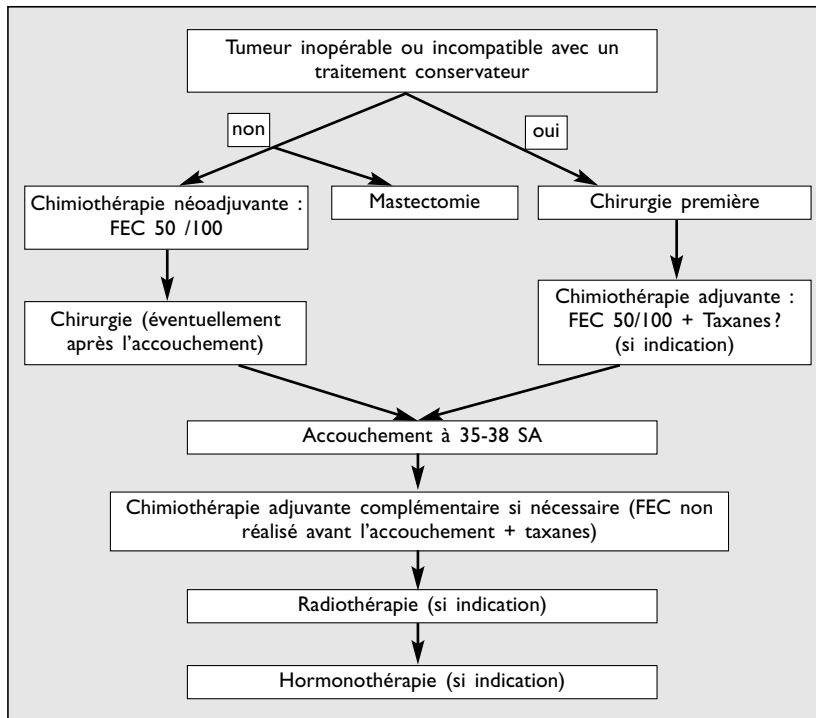
PLACE DU TRAITEMENT CHIRURGICAL DES CANCERS DU SEIN EN COURS DE GROSSESSE

Figure 3. Moins de 14 SA lors du diagnostic histologique



La chimiothérapie peut être utilisée après le 1^{er} trimestre. Un protocole à base d'anthracyclines (jusqu'à 100 mg/m² mais 50 mg/m² dans la plupart des études) semble pouvoir être prescrit sans conséquences materno-fœtales majeures. Deux éléments doivent cependant être pris en compte :

Figure 4. 14-34 SA lors du diagnostic histologique



- Une dose de 50 mg/m² d'anthracyclines n'est pas optimale en particulier chez les patientes avec envahissement ganglionnaire [72] ;
- L'ajout de taxanes améliore la survie chez ces mêmes patientes dans les études randomisées [73, 74].

Ainsi, réaliser une chimiothérapie type FAC 50 pendant la grossesse semble suboptimal. Il n'y a aucune étude pharmacodynamique disponible concernant l'administration d'agents cytotoxiques chez la femme enceinte. Les recommandations des experts [31] sont d'administrer les agents cytotoxiques aux mêmes doses que chez les femmes non enceintes ayant un cancer du sein.

La date de l'accouchement dépend de la date de découverte du cancer. Si le diagnostic de CSAG est fait après 18 SA, l'accouchement se fera au-delà de 35 SA et si possible au-delà de 37 SA. Il est recommandé de ne pas réaliser de cure de chimiothérapie 2 à 3 semaines

PLACE DU TRAITEMENT CHIRURGICAL DES CANCERS DU SEIN EN COURS DE GROSSESSE

avant la date envisagée de l'accouchement pour minimiser le risque de neutropénie au moment de l'accouchement [75]. Si le diagnostic de CSAG est fait avant 18 SA, l'accouchement doit être déclenché si possible à partir de 35 SA (parfois plus tôt si le diagnostic est fait tôt durant la grossesse) pour ne pas retarder les traitements complémentaires (taxanes, radiothérapie). Il convient de mettre en place un observatoire pour déterminer l'innocuité des taxanes administrés pendant la grossesse. Des études pharmacodynamiques semblent aussi nécessaires pour optimiser l'administration des agents cytotoxiques.

Tableau II. Impact de la chimiothérapie sur le développement fœtal en fonction de l'âge gestationnel lors de l'administration

Semaines 0 – 2 : Organisme multicellulaire indifférencié. Loi du tout ou rien : avortement spontané ou développement normal
Semaines 3 – 12 : Organogénèse : avortement spontané, anomalies congénitales majeures
2 ^e et 3 ^e trimestres : retard de croissance intra-utérin, stérilité, défaut de maturation du système nerveux central accouchement prématuré, myélosuppression maternelle et fœtale

PRONOSTIC

Il existe peu de données dans la littérature pour établir si le CSAG est de plus mauvais pronostic que le cancer du sein chez la femme non gravide. Dans la série rapportée par Bonnier et coll., la survie sans récurrence de 154 patientes ayant un CSAG était de 69 % à 5 ans *versus* 81 % pour les 308 contrôles ($p < 0,05$). Cette différence n'est en fait pas retrouvée dans la majorité des études et le pronostic des cancers du sein découvert lors de la grossesse semble similaire à stade et âge égaux [9, 31, 35]. La part liée à l'état gravide semble faible et les éléments péjoratifs vont se cumuler pour altérer le pronostic : le jeune âge, le grade élevé, l'absence de récepteurs hormonaux et le retard de diagnostic et l'absence de thérapeutique standardisée.

CONCLUSION

Le cancer du sein associé à une grossesse est une entité clinique rare mais dont la prévalence ne cesse d'augmenter. Le diagnostic clinique est difficile et un retard diagnostique est souvent constaté. L'enva-

hissement ganglionnaire semble plus fréquent par rapport aux cancers non associés à une grossesse. Les examens complémentaires, mammographie, échographie et biopsie sont possibles sans risque pour le fœtus. Le traitement proposé doit en réalité être le plus similaire à celui qui serait proposé en dehors d'une grossesse. Néanmoins, il faut adapter les décisions thérapeutiques et la séquence thérapeutique à l'âge gestationnel, au stade de la maladie et au choix de la patiente. La création d'un site pilote et d'un registre spécifique sur le territoire français semble indispensable pour permettre d'optimiser la prise en charge des patientes ayant un CSAG.

Résumé

L'association cancer du sein et grossesse, définie comme la découverte d'un cancer du sein pendant la grossesse et un an après l'accouchement, est une situation de plus en plus fréquente car les grossesses dans les 3^e et 4^e décennies sont de plus en plus fréquentes. Une meilleure compréhension de l'oncogénèse mammaire permet d'expliquer l'effet double de la grossesse sur le risque du cancer du sein : tout d'abord une augmentation transitoire du risque après l'accouchement puis une diminution après 15 ans. Diagnostiquer un cancer du sein durant une grossesse est un événement qui génère un stress considérable pour la patiente, sa famille et les médecins. Bien que les examens paracliniques mammaires ne soient pas contre-indiqués, on observe souvent un retard diagnostique : le stade est souvent avancé lors du diagnostic avec, dans environ 70 % des cas, un envahissement ganglionnaire et des cancers de haut grade histologique. La prise en charge de cette situation clinique doit être la plus standardisée possible et la plus similaire à celle qui serait proposée en dehors d'une grossesse. La plupart des traitements de première ligne ne sont pas contre-indiqués. L'interruption de grossesse n'est pas justifiée par le cancer lui-même, étant donné qu'elle n'améliore pas le pronostic. Au premier trimestre, la chimiothérapie étant contre-indiquée, il y a un risque de retard thérapeutique en cas de conservation de la grossesse. Si un traitement conservateur du sein est possible, il doit être réalisé d'emblée ; la procédure du ganglion sentinelle n'est pas recommandée. La chimiothérapie peut être utilisée après le 1^{er} trimestre. Un protocole à base d'anthracyclines semble pouvoir être prescrit sans conséquences materno-fœtales majeures en fonction des données actuellement disponibles. L'utilisation de taxanes et de thérapeutiques ciblées est limitée par l'absence de données et doit faire l'objet d'études futures. La date de l'accouchement dépend de la date de découverte du cancer et se situe au-delà de 35 SA dans la majorité des cas. La radiothérapie et l'hormonothérapie sont réalisées après l'accouchement.

Bibliographie

1. Hill C, Doyon F. [The frequency of cancer in France in year 2002, and trends since 1968]. *Bull Cancer* 2006; 93: 7-11.
2. Haas JF. Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer: a population-based epidemiologic assessment. *Int J Cancer* 1984; 34: 229-35.
3. Mathieu E, Merviel P, Barranger E, Antoine JM, Uzan S. [Breast cancer and pregnancy: review of the literature]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002; 31: 233-42.
4. Mathieu E, Merviel P, Antoine JM, Uzan S. [Cancer and Pregnancy: the point of view of the obstetrician]. *Bull Cancer* 2002; 89: 758-64.
5. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer* 2006; 42: 126-40.
6. Mignot L. Cancer du sein et grossesse : le point de vue du sénologue. *Bull Cancer* 2002; 89: 772-8.
7. Waalen J. Pregnancy poses tough questions for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 900-2.
8. Saunders CM, Baum M. Breast cancer and pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1993; 86: 162-5.
9. Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994; 74: 518-27.
10. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994; 331: 5-9.
11. Albrektsen G, Heuch I, Kvale G. The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802,457 parous Norwegian women. *Br J Cancer* 1995; 72: 480-4.
12. Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999; 354: 1586-90.
13. Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet* 1998; 352: 1359-60.
14. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 1143-9.
15. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 535-44.
16. Polyak K. Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin. *Cancer Cell* 2006; 9: 151-3.
17. Lefebvre S, Antoine M, Uzan S et al. Specific activation of the non-classical class I histocompatibility HLA-G antigen and expression of the ILT2 inhibitory receptor in human breast cancer. *J Pathol* 2002; 196: 266-74.
18. Leveque J, Giono A, Poulain P et al. [Breast cancer associated with pregnancy. Nine case reports. Review of the literature and current update]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1992; 21: 616-24.
19. Ribeiro G, Jones DA, Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg* 1986; 73: 607-9.
20. King RM, Welch JS, Martin JK Jr, Coulam CB. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 228-32.
21. Clark RM, Reid J. Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4: 693-8.
22. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138: 91-8; discussion 99.
23. Moore HC, Foster RS Jr. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27: 646-53.
24. Sorosky JI, Scott-Conner CE. Breast disease complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 353-63.
25. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 439-47.
26. Samuels TH, Liu FF, Yaffe M, Haider M. Gestational breast cancer. *Can Assoc Radiol J* 1998; 49: 172-80.
27. Swinford AE, Adler DD, Garver KA. Mammographic appearance of the breasts during pregnancy and lactation: false assumptions. *Acad Radiol* 1998; 5: 467-72.
28. Mitre BK, Kanbour AI, Mauser N. Fine

- needle aspiration biopsy of breast carcinoma in pregnancy and lactation. *Acta Cytol* 1997; 41: 1121-30.
29. Shannon J, Douglas-Jones AG, Dallimore NS. Conversion to core biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: is it justified by results? *J Clin Pathol* 2001; 54: 762-5.
 30. Bottles K, Taylor RN. Diagnosis of breast masses in pregnant and lactating women by aspiration cytology. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 76S-78S.
 31. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106: 237-46.
 32. Dequanter D, Hertens D, Veys I, Nogaret JM. [Breast cancer and pregnancy. Review of the literature]. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29: 9-14.
 33. Souadka A, Zouhal A, Souadka F et al. [Breast cancers and pregnancy. 43 cases reported in the National Oncology Institute between 1985 and 1988]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1994; 89: 67-72.
 34. Barrat J, Marpeau L, Demuyneck B. [Breast cancer and pregnancy]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993; 88: 544-9.
 35. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 869-72.
 36. van der Vange N, van Dongen JA. Breast cancer and pregnancy. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17: 1-8.
 37. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 1-7.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Ngu SL, Duval P, Collins C. Foetal radiation dose in radiotherapy for breast cancer. *Australas Radiol* 1992; 36: 321-2.
 41. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 442-4.
 42. 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.
 43. Brent RL. The effects of embryonic and fetal exposure to X-ray, microwaves, and Ultrasound. *Clin Obstet Gynecol* 1983; 26: 484-510.
 44. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6: 328-33.
 45. 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.
 46. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1348-51.
 47. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-20.
 48. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283-91.
 49. Witt KL, Bishop JB. Mutagenicity of anti-cancer drugs in mammalian germ cells. *Mutat Res* 1996; 355: 209-34.
 50. Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 235-69.
 51. Buekers TE, Lallas TA. Chemotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 323-9.
 52. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 573-6.
 53. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 207-20.
 54. Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ Jr et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 317-9.
 55. Janne PA, Rodriguez-Thompson D, Metcalf DR et al. Chemotherapy for a patient with advanced non-small-cell lung cancer during pregnancy: a case report and a review of chemotherapy treatment during pregnancy. *Oncology* 2001; 61: 175-83.
 56. Sood AK, Shahin MS, Sorosky JI.

PLACE DU TRAITEMENT CHIRURGICAL DES CANCERS DU SEIN EN COURS DE GROSSESSE

- Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 599-600.
57. 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.
 58. Illidge TM, Hussey M, Godden CW. Malignant hypercalcaemia in pregnancy and antenatal administration of intravenous pamidronate. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8: 257-8.
 59. Minsker DH, Manson JM, Peter CP. Effects of the bisphosphonate, alendronate, on parturition in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 121: 217-23.
 60. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *Bjog* 2004; 111: 940-3.
 61. Berkovitch M, Mazzota P, Greenberg R et al. Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study. *Am J Perinatol* 2002; 19: 311-6.
 62. Scott LL, Ramin SM, Richey M, Hanson J, Gilstrap LC, 3rd. Erythropoietin use in pregnancy: two cases and a review of the literature. *Am J Perinatol* 1995; 12: 22-4.
 63. Medlock ES, Kaplan DL, Cecchini M, Ulich TR, del Castillo J, Andresen J. Granulocyte colony-stimulating factor crosses the placenta and stimulates fetal rat granulopoiesis. *Blood* 1993; 81: 916-22.
 64. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 642-3.
 65. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855-61.
 66. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4192-7.
 67. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Int J Cancer* 1997; 72: 720-7.
 68. White TT. Carcinoma of the breast and pregnancy; analysis of 920 cases collected from the literature and 22 new cases. *Ann Surg* 1954; 139: 9-18.
 69. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 54-64.
 70. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002; 131: 108-10.
 71. Dubernard G, Garbay JR, Rouzier R, Delaloue S. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients. *Ann Oncol* 2005; 16: 987; author reply 987-8.
 72. Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2686-93.
 73. Trudeau M, Charbonneau F, Gelmon K et al. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6: 886-98.
 74. Campone M, Fumoleau P, Bourbouloux E, Kerbrat P, Roche H. Taxanes in adjuvant breast cancer setting: which standard in Europe? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55 : 167-75.
 75. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 781-7.

