

Cancer du sein chez la femme enceinte

Dr MARC SCHNETZ^a, Dre ATHINA STRAVODIMOU^b, Dr CHRISTOPHE CISAROVSKY^a, ANNE DUNAND^c,
Pr JOHN O. PRIOR^d, Dre MARIE NICOD LALONDE^d, Pr DAVID BAUD^e, Pr JEAN-YVES MEUWLY^f,
Dre URSULA WINTERFELD^g et Dr KHALIL ZAMAN^b

Rev Med Suisse 2021; 17: 957-61

La prise en charge des patientes présentant un cancer du sein durant leur grossesse est un challenge. Elle exige une bonne coordination entre les équipes oncologique et obstétricale afin d'assurer des soins appropriés tout en offrant un cadre rassurant en cette période de grand stress. Le plus souvent, la grossesse peut être poursuivie sans retarder l'initiation des traitements oncologiques, avec un pronostic similaire aux femmes non enceintes. La chirurgie et la chimiothérapie peuvent être entreprises en cours de grossesse, contrairement à l'hormonothérapie, la radiothérapie et les traitements par anticorps qui ne peuvent être administrés qu'en post-partum. Si certaines techniques d'imagerie sont compatibles, d'autres requièrent des mesures particulières ou sont contre-indiquées. Nous discutons de ces points dans le cadre d'une situation clinique.

Breast cancer during pregnancy

The management of patients with breast cancer during their pregnancy is challenging. A good coordination is required between the oncology and obstetrics teams in order to ensure appropriate care, while providing a reassuring environment during this stressful period. Most often, the pregnancy can continue without delaying the initiation of oncological treatments, offering a prognosis similar to non-pregnant women. Surgery and chemotherapy can be done during pregnancy, unlike endocrine therapy, radiotherapy and antibody treatments which can only be given postpartum. While some imaging techniques are compatible, others require special measures or are contraindicated. We discuss these points in the context of a clinical situation.

INTRODUCTION

Le cancer du sein peut survenir pendant la grossesse. Sa prise en charge est plus complexe, puisqu'elle nécessite des adaptations afin d'assurer un traitement oncologique aussi optimal que possible à la mère tout en prenant des précautions pour ne pas altérer le développement du fœtus.

^aService d'oncologie médicale, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bCentre du sein, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^cService de psychiatrie de liaison, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^dService de médecine nucléaire et imagerie moléculaire, Département de radiologie médicale, CHUV, 1011 Lausanne, ^eService d'obstétrique, Département femme-mère-enfant, CHUV, 1011 Lausanne, ^fService de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, Département de radiologie médicale, CHUV, 1011 Lausanne, ^gSwiss Teratogen Information Service, Service de pharmacologie clinique, Département de médecine de laboratoire et pathologie, CHUV, 1011 Lausanne marc.schnet@chuv.ch | athina.stravodimou@chuv.ch christophe.cisarovsky@chuv.ch | anne.dunand@chuv.ch john.prior@chuv.ch | marie.nicod-lalonde@chuv.ch david.baud@chuv.ch | jean-yves.meuwly@chuv.ch ursula.winterfeld@chuv.ch | khalil.zaman@chuv.ch

Comme il s'agit d'une situation relativement rare, il nous a paru utile d'en présenter ci-après quelques spécificités pour les praticiens qui pourraient y être confrontés. Le cancer mammaire gestationnel est défini comme un cancer du sein qui est diagnostiqué pendant la grossesse, au cours de la première année post-partum ou à tout moment pendant l'allaitement. Dans cet article, nous discuterons uniquement des cancers du sein non métastatiques et survenant durant la période de grossesse, en décrivant un cas clinique créé pour l'occasion et inspiré de faits réels.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Une patiente de 32 ans se rend chez son médecin traitant suite à la palpation d'une masse dans son sein gauche. Elle est à 21 semaines d'une première grossesse.

Seuls 5 à 7% des cancers du sein interviennent avant 40 ans¹ mais ce taux semble en augmentation.² Un cancer est diagnostiqué durant 1/1000-2000 grossesses et plus d'un tiers est d'origine mammaire. Malgré la relative rareté de cet événement, nous en rencontrons régulièrement au Centre du sein du CHUV. Bien que la majorité des biopsies mammaires effectuées chez les femmes enceintes se révèlent bénignes, l'indice de suspicion de cancer doit être élevé chez les femmes enceintes ayant une masse mammaire. Le diagnostic différentiel comprend, outre le carcinome mammaire, un adénome lactant, des obstructions canalaire, une mastite lactationnelle, un fibroadénome, une maladie kystique, une hyperplasie lobulaire, une galactocèle, un abcès, un lipome, un hamartome et plus rarement, une leucémie, un lymphome, une tumeur phyllode, un sarcome, un névrome ou une tuberculose.³

DIAGNOSTIC INITIAL

Une échographie mammaire est organisée et confirme la présence d'une masse de 4,2 cm avec 2 adénopathies axillaires. Les biopsies révèlent un carcinome de type non spécial (NST), n'exprimant ni les récepteurs hormonaux ni la protéine HER2.

L'échographie est l'examen de choix puisqu'elle ne présente pas de risque en cours de grossesse. La grande majorité des cancers du sein gestationnels sont NST, appelés également canaux invasifs. Associés à la grossesse, ils sont le plus souvent agressifs, mal différenciés et hormonorésistants.⁴

IMAGERIE DURANT LA GROSSESSE

La patiente est adressée à un centre d'oncologie pour prise en charge. Elle et son époux sont particulièrement inquiets de connaître l'extension de la maladie.

Bien qu'aucun examen ne soit formellement interdit, quelques règles de précaution doivent être appliquées et le rapport risque/bénéfice évalué au cas par cas.⁵ La protection fœtale vis-à-vis des radiations ionisantes ou des produits de contraste doit être prise en compte (**tableau 1**). L'échographie est considérée sans danger lorsqu'elle est configurée pour éviter une élévation de la température au niveau fœtal. L'IRM native (sans gadolinium) peut également être effectuée. Le gadolinium, hydrosoluble, traverse le placenta, passe dans le liquide amniotique et la circulation fœtale. Son utilisation est controversée en raison d'un effet tératogène chez certains animaux (administrations répétées à hautes doses) et du taux plus élevé de complications observés dans certaines études comparatives.⁶

Les imageries diagnostiques aux rayons X atteignent rarement un niveau de rayonnement considéré comme délétère pour le fœtus. Elles doivent toutefois être utilisées avec précaution.⁵ La mammographie est un examen réalisable avec une protection par tablier de plomb et selon la position du fœtus. Un CT-scan ou un PET-scan peuvent être effectués avec certaines précautions dans un centre ayant notamment l'expertise pour les calculs de dose par un physicien médical et l'accès à la dernière technologie de scanners (**figure 1**). Dans ces situations, une consultation spécifique pour un consentement éclairé se justifie, avant l'examen.

POURSUITE DE LA GROSSESSE

Le bilan d'extension n'a pas montré d'image suspecte à distance et le couple s'interroge sur une éventuelle interruption de grossesse.

	TABEAU 1	Options d'imagerie diagnostique en cours de grossesse	
--	-----------------	--	--

*Si en raison d'un rapport bénéfice/risque considéré comme élevé, une IRM injectée devait être effectuée, il est préférable d'utiliser un agent macrocyclique de type acide gadotérique (Dotarem), gadotéridol (ProHance) ou le gadobutrol (Gadovist).¹³

Ce tableau est indicatif. Chaque cas clinique doit faire l'objet d'une évaluation individuelle.

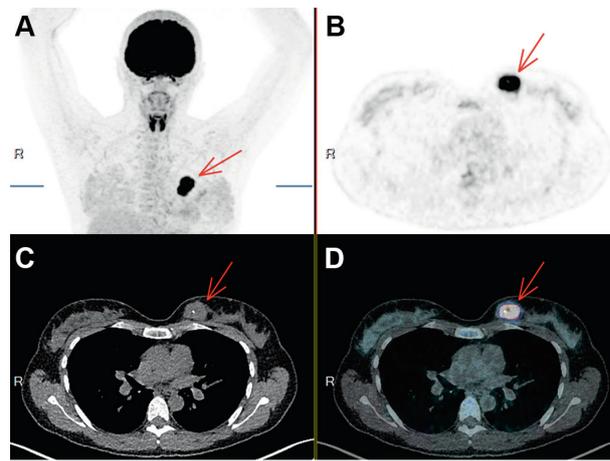
Vert: considéré sans risque. Jaune: acceptable avec certaines précautions.

Rouge: à éviter.

Techniques	Produits
Echographie	
Mammographie	
IRM	Sans produit de contraste
IRM	Avec gadolinium ^a
CT-scan	Sans produit de contraste
CT-scan	Avec produit de contraste
PET-scan	¹⁸ F-DG sans contraste

FIG 1 Examen PET/CT

Réalisé 72 minutes après injection de 63 MBq de ¹⁸F-DG avec un CT non injecté (DLP totale 103 mGy-cm) délivrant une dose de radiations au fœtus équivalente à un peu plus de 5 mois de la dose moyenne annuelle d'origine non médicale reçue en Suisse. L'image PET de projection d'intensité maximale montre la patiente vue de face (A), avec la flèche indiquant le cancer du quadrant supéro-interne du sein gauche dans la coupe transaxiale sur l'image PET (B), CT (C) et la fusion PET/CT (D). Images publiées avec l'accord de la patiente.



La décision de poursuivre ou non la grossesse mérite une discussion approfondie qui prend en considération le souhait de la mère, l'objectif curatif ou palliatif des traitements, ainsi que l'âge gestationnel et ses implications sur les possibilités thérapeutiques. Selon certaines publications, le pronostic des patientes présentant un cancer du sein durant la grossesse est similaire à celui des autres femmes, lorsque les facteurs de risque sont appariés. La grossesse peut généralement être poursuivie, d'autant plus que les données à disposition n'ont pas montré de bénéfice pronostique à l'interruption de grossesse «thérapeutique».⁷ La majorité des cancers du sein intervenant après le 1^{er} trimestre, les patientes peuvent recevoir des traitements oncologiques proches du standard sans délai, et ce sans complication significative pour le fœtus.⁴ L'administration des anticorps anti-HER2 ou anti-PD-1/PD-L1 pourrait toutefois être retardée dans certaines situations (**figure 2**).

L'indication à une chimiothérapie préopératoire a été retenue, au vu du stade et de la biologie tumorale.

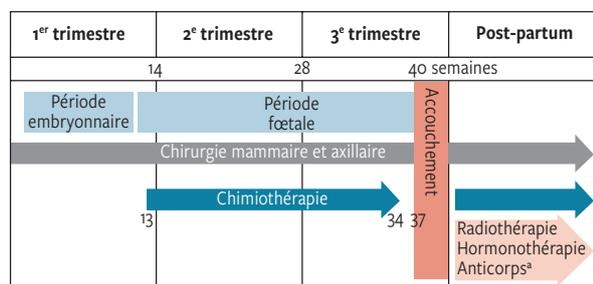
La chimiothérapie est contre-indiquée au cours du premier trimestre de grossesse, période de l'organogenèse, en raison du risque plus élevé d'avortement ou de malformations fœtales majeures. Elle peut être administrée durant les 2^e et 3^e trimestres, où le taux de malformations observé (3%) est similaire à la prévalence dans la population générale.⁸

SUIVI DE LA GROSSESSE

Une consultation obstétricale est organisée pour bilan initial et planification du suivi durant les traitements.

FIG 2 Options thérapeutiques en période gestationnelle

*Anticorps anti-HER2 ou anti-PD-1/PD-L1.



Une coordination minutieuse entre les équipes obstétricale et oncologique est nécessaire. Avant de débiter les traitements oncologiques, un bilan obstétrical de départ avec morphologie fœtale est planifié. Puis des contrôles avec échographie fœtale sont effectués 1 à 2 fois par mois ou plus fréquemment en fonction de la clinique et des inquiétudes de la mère. L'échographie fœtale a pour but la réassurance maternelle et la biométrie fœtale étant donné que le retard de croissance intra-utérin est un risque théorique du traitement.

IMPACTS PSYCHOLOGIQUES

Suite à l'annonce du diagnostic, la patiente a manifesté des moments d'anxiété et accepte un suivi psycho-oncologique. En consultation, elle minimise les craintes liées à la maladie et préserve un espace pour penser à son bébé à venir, ce qui est accompagné et soutenu.

La survenue concomitante de cancer et d'une grossesse génère des émotions antagonistes, sources d'anxiété. Le conflit entre les préoccupations pour sa propre santé et celle du bébé est parfois générateur de culpabilité chez la mère.⁹ Le soutien psychologique consiste principalement, au moment du diagnostic et des traitements, à favoriser la mobilisation des ressources et des défenses. À plus long terme, il permet d'intégrer ces réalités contradictoires et de soutenir la relation parent-enfant. L'impact sur le développement de cette dernière est encore peu connu.¹⁰

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

Le projet thérapeutique est discuté avec le couple qui exprime ses craintes quant à l'éventuelle toxicité de la chimiothérapie sur le fœtus et son devenir au long terme.

Les connaissances actuelles sont principalement basées sur des études de cohortes et des rapports de cas. Les experts s'accordent sur le fait que les femmes enceintes doivent être traitées conformément aux recommandations standards. Les schémas à base d'anthracycline sont les mieux connus avec

également des données pharmacocinétiques favorables.¹¹ Les taxanes sont aussi acceptés, avec une préférence pour le paclitaxel, dont la cinétique semble moins variable. Même si un passage transplacentaire a été observé pour le carboplatine, son utilisation aux 2^e et 3^e trimestres n'a pas généré de complication.¹² Les médicaments de soutien peuvent être administrés, telles que les facteurs de croissance hématopoïétique (filgrastim, lénograstim), les antinauséux (ondansétron, métoclopramide) ou ponctuellement les corticoïdes (avec une préférence pour la méthylprednisolone, selon certains auteurs), permettant un confort adéquat.⁸ L'aprépitant n'est pas tératogène ni fœtotoxique chez l'animal, mais est considéré comme traitement de 2^e intention, par manque de données cliniques.

Parmi les anticorps, l'anti-HER2 trastuzumab ne doit pas être perfusé en raison des toxicités démontrées (oligoamnios). Le pertuzumab et les anti-PD-1/PD-L1 sont contre-indiqués en l'absence de données de sécurité. Les traitements antihormonaux sont aussi à éviter. Des cas de fausses couches et de malformations congénitales ont été rapportés sous tamoxifène.

Avant l'initiation de tout traitement oncologique chez une femme enceinte, il est recommandé de contacter la Consultation de tératovigilance, Swiss Teratogen Information Service (STIS, +41 21 314 4267) qui peut fournir des conseils quant à la sécurité du schéma thérapeutique proposé.

PÉRIODE D'ACCOUCHEMENT ET DE POST-PARTUM

La dernière dose de chimiothérapie par doxorubicine et cyclophosphamide a été administrée à la 34^e semaine et la patiente a accouché à 37 semaines, après provocation élective.

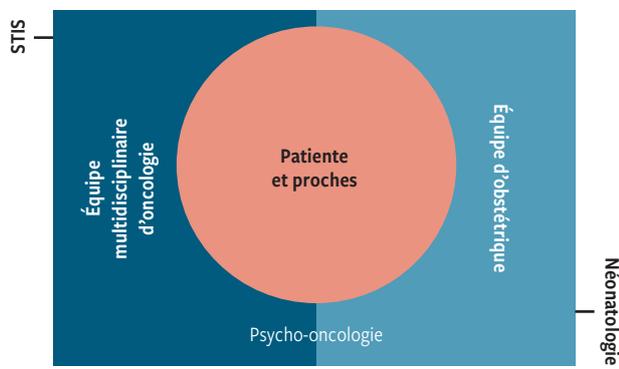
La dernière dose de chimiothérapie est généralement planifiée environ 3 semaines avant la date prévue de l'accouchement selon la tolérance et la toxicité hématologique observée. Il est préférable que l'accouchement se passe dans un centre expérimenté et pouvant s'appuyer sur une équipe de néonatalogie en cas de complication. Le risque de complications semble bien moindre, lorsque l'accouchement intervient après la 37^e semaine.⁴ L'accouchement par voie basse, si possible, devrait être encouragé puisqu'il permet une reprise plus rapide des traitements oncologiques en post-partum. L'enjeu sera donc de provoquer l'accouchement en évitant sa complication, la césarienne. L'allaitement est contre-indiqué durant les traitements oncologiques.

La suite de la chimiothérapie a pu être reprise 9 jours après l'accouchement. Trois semaines après sa dernière dose, la patiente a pu être opérée de son cancer. Une radiothérapie adjuvante a été initiée 4 semaines plus tard.

La décision opératoire suit les mêmes principes que pour la femme non enceinte, tant pour la chirurgie mammaire qu'axillaire, lors de laquelle la procédure du ganglion sentinelle

FIG 3 Cancer du sein pendant la grossesse: une approche multidisciplinaire

STIS: Swiss Teratogen Information Service.



par traceur radioactif marqué au Tc-99m est réalisable avec certaines précautions. Le colorant bleu est à éviter notamment en raison du risque d'anaphylaxie. Dans notre cas, l'atteinte ganglionnaire initiale nécessitait un curage axillaire.

Pour une patiente ayant une chirurgie en début de grossesse et ne nécessitant pas de chimiothérapie adjuvante, le délai peut être long entre l'intervention et l'initiation de la radiothérapie en post-partum. En raison de l'impact éventuellement négatif de ce retard, l'indication à une mastectomie mérite d'être discutée.

CONCLUSION

Les femmes enceintes présentant un cancer du sein non métastatique peuvent souvent poursuivre leur grossesse tout en bénéficiant d'un traitement oncologique adéquat, incluant

la chirurgie et/ou la chimiothérapie. Les stratégies thérapeutiques actuelles semblent offrir à la mère un pronostic similaire à celui des autres femmes, sans significativement altérer le développement fœtal. L'incidence des complications semble en nette baisse depuis que les accouchements sont planifiés après la 37^e semaine. Les données, certes limitées, sur la période postnatale et le développement à plus long terme de l'enfant, incluant la santé générale et le développement cognitif, sont aussi rassurantes. Comme habituellement en oncologie, une prise en charge multidisciplinaire et interprofessionnelle est nécessaire avec quelques spécificités dans ce contexte particulier (figure 3).

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le cancer mammaire gestationnel est souvent de biologie plus agressive et diagnostiqué à un stade plus avancé
- Le bilan radiologique locorégional et d'extension doit tenir compte du risque lié aux ondes et aux produits de contraste
- Les schémas de chimiothérapie standard à base d'anthracycline et de taxane peuvent être administrés dès le 2^e trimestre de grossesse
- Les traitements antihormonaux, les anticorps anti-HER2 ou anti-PD-1/PD-L1 et la radiothérapie sont à administrer après l'accouchement
- Une collaboration multidisciplinaire étroite entre les équipes oncologiques et d'obstétrique est indispensable

1 Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer before Age 40 Years. *Semin Oncol* 2009;36:237-49.

2 *Thomas A, Rhoads A, Pinkerton E, Schroeder MC, Conway KM, et al. Incidence and Survival among Young Women with Stage I-III breast Cancer: SEER 2000-2015. *JNCI Cancer Spectrum* 2019;3:pkz040.

3 Anderson BO, Petrek JA, Byrd DR, Senie RT, Borgen PI. Pregnancy Influences Breast Cancer Stage at Diagnosis in Women 30 Years of Age and Younger. *Ann Surg Oncol* 1996;3:204.

4 **Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, et al. Treatment of Breast Cancer During Pregnancy: An

Observational Study. *Lancet Oncol* 2012;13:887-96.

5 **Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol* 2017;130:e210.

6 Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI Exposure during Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA* 2016;316:952-61.

7 Clark RM, Chua T. Breast Cancer and Pregnancy: The Ultimate Challenge. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989;1:11-8.

8 ***Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B, Kuhl C, et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy. Adapting Recent Advantages in Breast Cancer Care

for Pregnant Patients. *JAMA Oncol* 2015;1:1145-53.

9 *Ferrere E, Wendland J. Lorsque maternité et cancer se rencontrent : influence réciproque de deux processus antagonistes. *Psycho-Oncologie* 2013;7:163-8.

10 Ferrari F, Faccio F, Peccatori F, Pravettoni G. Psychological Issues and Construction of the Mother-Child Relationship in Women with Cancer During Pregnancy: A Perspective on Current and Future Directions. *MBC Psychology* 2018;6.

11 van Hasselt JGC, van Calsteren K, Heyns L, Han S, Mhallem Gziri M, et al. Optimizing Anticancer Drug Treatment in Pregnant Cancer Patients: Pharmacokine-

tic Analysis of Gestation-Induced Changes for Doxorubicin, Epirubicin, Docetaxel and Paclitaxel. *Ann Oncol* 2014;25:2059-65.

12 Fruscio R, de Haan J, Van Calsteren K, Verhecke M, Mhallem M, et al. Ovarian Cancer in Pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;41:108-17.

13 *Puac P, Rodríguez A, Vallejo C, Zamora CA, Castillo M. Safety of Contrast Material Use During Pregnancy and Lactation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2017;25:787-97.

* à lire

** à lire absolutement