

ASSOCIATION CANCER DU SEIN ET GROSSESSE : A PROPOS DE 28 CAS

ASSOCIATION BETWEEN BREAST CANCER AND PREGNANCY : ABOUT 28 CASES

M.M. DIENG; S. KA, J. THIAM; D. DIOUF P.M. GAYE ;, MCG FALL ; M.DIOP; A. DEM

Service de Cancérologie- Hôpital Aristide Le Dantec de Dakar-Sénégal

Auteur correspondant : Dr Mamadou Moustapha DIENG

+ 221 77 638 10 43

moustaphamadou@gmail.com

RESUME

L'association d'un cancer du sein et d'une grossesse est définie par la survenue d'un cancer du sein pendant la grossesse ou durant l'année suivant l'accouchement. A cette définition classique, la plupart des équipes associent également les cancers qui sont vus après un avortement ou une grossesse arrêtée. C'est le premier cancer associé à la grossesse. **Objectifs de l'étude** : Décrire le profil épidémiologique, diagnostic et pronostique des patientes et évaluer leur prise en charge thérapeutique. **Méthodologie** : Etude rétrospective portant sur 28 patientes porteuses d'un cancer du sein découvert pendant la grossesse ou l'année qui suit l'accouchement ou l'avortement, colligé à l'Institut Joliot Curie de l'Hopital Aristide le Dantec de Dakar durant la période allant du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2007. **Résultats** : La fréquence de l'association était de 2,9 %, l'âge moyen de 33,7 ans. L'âge moyen de la grossesse était de 4 mois avec des extrêmes de 1 et 8 mois. Les grandes multipares prédominaient (42,9%). La circonstance de découverte la plus fréquente était celle du nodule du sein

(35,7%), la taille clinique T4 était la plus fréquente (64,3%), le statut ganglionnaire N2 était le plus fréquemment retrouvé (42,9%) et le stade IIIB était le plus présenté (57,1%). Une image hypoéchogène hétérogène a été retrouvée chez 3 cas. Le carcinome canalaire infiltrant était retrouvé chez 8 patientes (28,6%). En chimiothérapie néo-adjuvante L1, le protocole CMF était le plus prescrit (39,3%). Une chirurgie mammaire a été effectuée chez 42,9% de nos patientes. L'interruption thérapeutique de la grossesse a été nécessaire pour démarrer le traitement médical dans 3 cas. La tumeur était de grade SBR II dans 25% des cas. La survie globale à 5 ans était de 18%. **Conclusion** : Cette étude montre que l'association est rare, les patientes viennent en stade tardif, le diagnostic est difficile, les indications thérapeutiques sont limitées par les contraintes de l'association. Nos résultats sont péjoratifs comme le montre la survie globale à 5 ans.

SUMMARY

The association of breast cancer and pregnancy is defined as the occurrence of breast cancer during pregnancy or the year following delivery. In this classic definition, most teams also associate cancers that are seen after an abortion or a stopped pregnancy. It is the first cancer associated with pregnancy. Objectives : Describe the epidemiological, diagnostic and prognostic profile of patients and evaluate their management. Methodology : Retrospective study of 28 patients with breast cancer discovered during pregnancy or the year following delivery or abortion, collected at the Joliot Curie Institute of Aristide le Dantec Hospital in Dakar during the period from 1 January 2000 to 31 December 2007. Results : The frequency of the association was 2.9%, the mean age of 33.7 years. The average age of pregnancy was 4 months with extremes of 1 and 8 months. Large multiparas predominated (42.9%). The most common

finding was that of the breast nodule (35.7%), clinical size T4 was the most common (64.3%), N2 lymph node status was the most frequently found (42.9%) and Stage IIIB was most prevalent (57.1%). A heterogeneous hypoechoic image was found in 3 cases. Invasive ductal carcinoma was found in 8 patients (28.6%). In neo-adjuvant chemotherapy L1, the CMF protocol was the most prescribed (39.3%). Breast surgery was performed in 42.9% of our patients. The therapeutic interruption of pregnancy was necessary to start the medical treatment in 3 cases. The tumor was grade SBR II in 25% of cases. Overall survival at 5 years was 18%. Conclusion : This study shows that the association is rare, the patients come late, the diagnosis is difficult, the therapeutic indications are limited by the constraints of the association. Our results are pejorative as shown by the overall survival at 5 years.

INTRODUCTION

PATIENTES ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive et analytique de 28 patientes atteintes de cancer du sein associé à la grossesse, prises en charge à l'institut Joliot Curie de Dakar du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2007. Durant la même période nous avons colligé 950 cancers du sein. Nous avons inclus dans cette étude les patientes présentant un cancer du sein confirmé par la cytologie et/ou l'histologie, découvert soit pendant la grossesse, soit 12 mois après l'accouchement ou l'avortement. Nous avons exclu de cette étude toutes les patientes présentant une tumeur mammaire d'allure maligne non confirmée par la cytologie et/ou l'histologie et les cancers du sein survenant 12 mois après un accouchement ou un avortement. Nous avons décrit les

paramètres épidémiologiques, les aspects diagnostiques, pronostiques, la stadification et la stratégie thérapeutique. La survie globale a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison des courbes de survie en fonction des facteurs pronostiques a été faite selon le test de Log-Rank.

RESULTATS

1. Aspects diagnostiques.

La fréquence de l'association cancer du sein et grossesse à l'Institut du cancer de Dakar est de 2,9%. L'âge moyen des patientes était de 33,7 ans \pm 4,7 avec des extrêmes de 25 et 45 ans. La tranche d'âge la plus touchée était située entre 35 et 39 ans soit 35,7% des cas (figure 1).

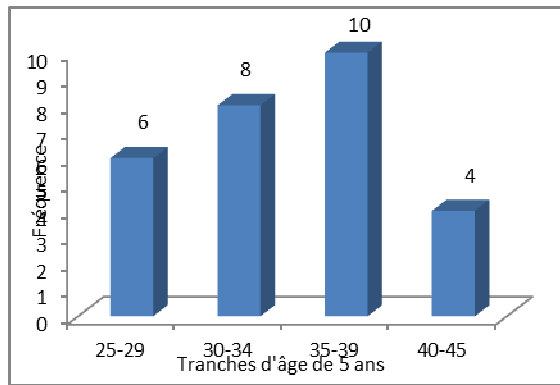


Figure 1 : Répartition des patientes selon l'âge.

L'âge moyen de la grossesse au moment du diagnostic était de 4 mois avec des extrêmes de 1 et 8 mois. La gestité moyenne était de 6 gestes \pm 2 avec des extrêmes de 2 et 9 gestes. La parité moyenne était de 4 pares \pm 2 avec des extrêmes de 1 et 8 pares. La répartition selon la parité montrait 12 grandes multipares, 8 multipares, 5 paucipares et 3 primipares. L'âge moyen à la première grossesse était de 20 ans avec des extrêmes de 13 et 27 ans. Une contraception hormonale a été retrouvée chez une seule patiente soit 3,6% des cas pendant une période non précisée. Un antécédent de cancer du sein a été retrouvé chez les parents de premier degré chez une seule patiente.

Le nodule du sein était le motif majeur de la consultation, observé chez 10 patientes soit 35,7% des cas, suivi de la mastite carcinomateuse retrouvée chez 10 patientes, soit 35,7% des cas (Tableau I)

Tableau 1 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	de Fréquence	Pourcentage (%)
Nodule du sein	10	35,7
Mastite carcinomateuse	10	35,7
Nodule et modification cutanée	6	21,4
Ecoulement mamelonnaireséroglant	1	3,6
Nodule et écoulement mamelonnaire	1	3,6
Total	28	100

Le cancer du sein était observé au cours du premier trimestre de la grossesse dans 7 cas, au deuxième trimestre dans 7 cas, au troisième trimestre dans 4 cas, et dans le post-partum dans 10 cas (figure 2).

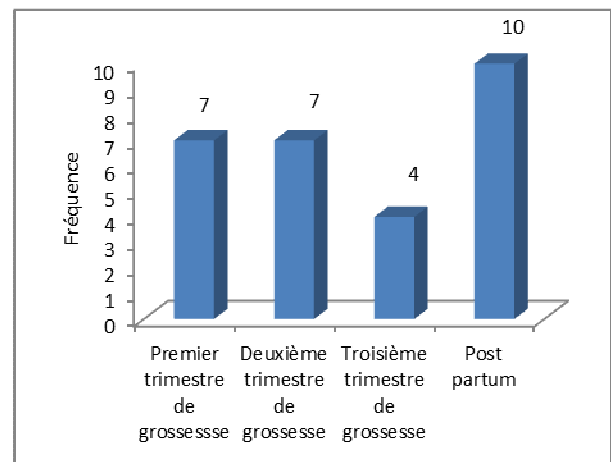


Figure 2 : Répartition des patientes selon le terme de la grossesse

L'atteinte du sein gauche était la plus fréquente et était retrouvée chez 15 patientes soit 53,6%, suivie du sein droit chez 10 patientes soit 35,7% des cas. Cette atteinte était bilatérale chez 3 patientes soit 10,7% des cas. La localisation au

quadrant supéro-externe était la plus fréquente et était retrouvée chez 6 patientes soit 21,4% des cas. La taille tumorale T4 était la plus fréquente et était retrouvée chez 18 patientes soit 64,3% des cas suivie de T3 retrouvée chez 5 patientes soit 17,9% des cas. Le statut N2 était le plus fréquent et était retrouvé chez 12 patientes soit 42,9%, suivi du statut N1 chez 9 patientes soit 32,1% des cas. Deux patientes présentaient des métastases synchrones. La répartition des patientes selon la classification TNM montrait une prépondérance des stades IIIB (16 cas) (figure 3).

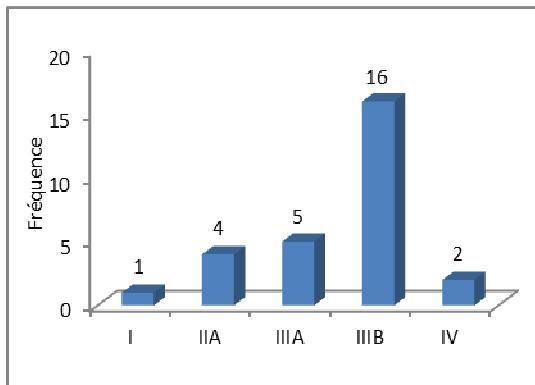


Figure 3 : Répartition des patientes selon le stade

La mammographie réalisée chez 10 patientes, montrait une opacité homogène dans 5 cas soit 17,9% des cas, et une opacité hétérogène dans 3 cas soit 10,7% des cas. L'échographie faite chez 6 patientes, montrait une image hyperéchogène chez 3 patientes soit 10,7% des cas, et une image hypoéchogène hétérogène chez les 3 autres soit 10,7% des cas. L'examen cytologique réalisé chez 21 patientes, montrait une nette prédominance des carcinomes dans 20 cas soit 71,4% des cas. L'examen anatomo-pathologique préopératoire de la biopsie mammaire réalisée chez 8 patientes montrait un carcinome canalaire infiltrant. Le dosage du marqueur tumoral CA 15-3 a été effectué chez 11 patientes soit 39,3% des cas, et sa valeur était élevée au moment du diagnostic chez 7 patientes soit 25% des

cas avec un taux moyen de 90,27 U/ml et des extrêmes de 4 et 223 U/ml.

2. Aspects thérapeutiques

La chimiothérapie néo-adjuvante de première ligne a été réalisée chez 22 patientes soit 78,6% des cas. Le protocole CMF était prescrit chez 11 patientes, suivi du protocole FAC chez 7 patientes. Deux patientes ont respectivement bénéficié des protocoles FEC et AC. Une chimiothérapie néo-adjuvante de deuxième ligne a été réalisée chez 8 patientes soit 28,6% des cas. Le protocole AC était prescrit chez 3 patientes soit 10,7% des cas. La chirurgie effectuée chez 12 patientes comprenait 11 mastectomies de type Patey et 1 quadrantectomie. L'examen anatomo-pathologique effectué chez 8 patientes soit 28,6% des cas montrait un carcinome intracanalair chez 4 patientes soit 14,3% des cas, un carcinome lobulaire infiltrant chez une patiente soit 3,6% des cas, et une stérilisation tumorale chez 3 patientes soit 10,7% des cas. Le statut ganglionnaire a été précisé chez 9 patientes soit 32,2% des cas parmi lesquelles 6 patientes qui avaient des ganglions envahis (N+) soit 21,5% des cas. Trois patientes avaient plus de trois ganglions envahis soit 10,7% des cas. Le grade SBR a été précisé chez 8 patientes soit 28,6% des cas. La tumeur était de grade SBR II dans 25% des cas et de grade SBR I chez 3,6% des cas. Les récepteurs d'œstrogène et de progestérone recherchés chez une seule patiente étaient négatifs. L'existence d'embolies vasculaires ainsi que de la surexpression de Cerb-b2 n'a pas été précisée.

Une seule patiente a bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante soit 3,6% des cas, avec un protocole CMF. Une radiothérapie adjuvante a été réalisée chez 5 patientes avec des doses de 50 Gy sur la paroi thoracique et 46 Gy sur les chaînes ganglionnaires. Une hormonothérapie à base d'anti-œstrogènes (tamoxifène) a été prescrite chez 5 patientes soit 27,9% des cas, pour une durée moyenne de 5 ans. Parmi les 25 patientes ayant bénéficié d'un traitement spécifique, soit 89,3% des cas,

12 avaient reçu une chimiothérapie seule, soit 42,9% des cas, 13 patientes ont bénéficié d'une association selon une séquence variable de la chimiothérapie, à la chirurgie et à la radiothérapie.

L'issue de la grossesse était marquée par 3 interruptions médicales de la grossesse, 7 accouchements dont 5 par voie basse et 2 par césarienne et 4 avortements. L'évolution a été marquée par 2 récurrences locales et 1 récurrence locorégionale au bout d'un délai moyen de 13,6 mois. Nous avons noté 10 cas de métastases métachrones dont 4 hépatiques, 4 pulmonaires, 2 mammaires contralatérales. Huit cas de métastases ont été traités par une chimiothérapie dont 5 par le protocole AC, 1 par le FEC, 1 par le taxotère et 1 par le xeloda.

La survie globale à 5 ans était de 18% ($p=0,694 > 0,005$) (Figure 4).

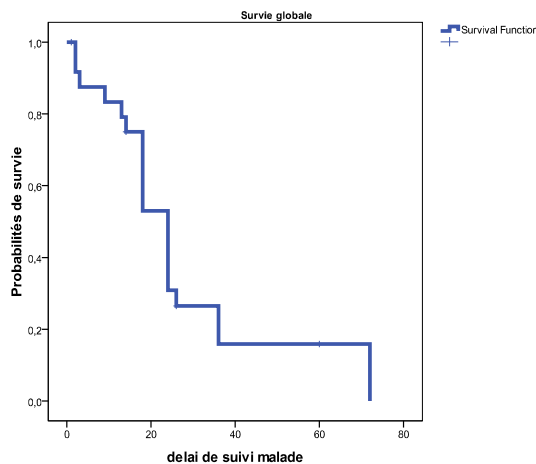


Figure 4 : Courbe de survie globale

La survie selon l'âge à 5 ans a montré que les patientes de moins de 35 ans avaient une survie de l'ordre de 20%, alors que celles qui étaient âgées de plus de 35 ans avaient une survie de 17%. Cependant la différence n'était pas significative ($p = 0,694 > 0,05$) (Figure 5).

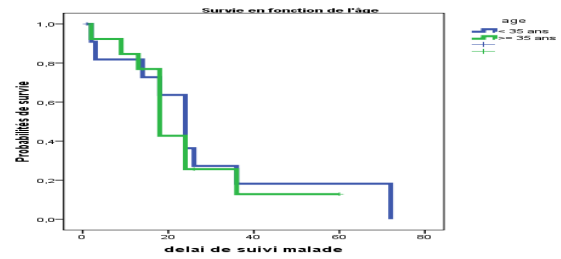


Figure 5 : Courbe de survie selon l'âge

La survie à 5 ans est évaluée à 100% pour le stade I, 35% pour le stade IIIA, et 12% pour le stade IIIB (Figure 6).

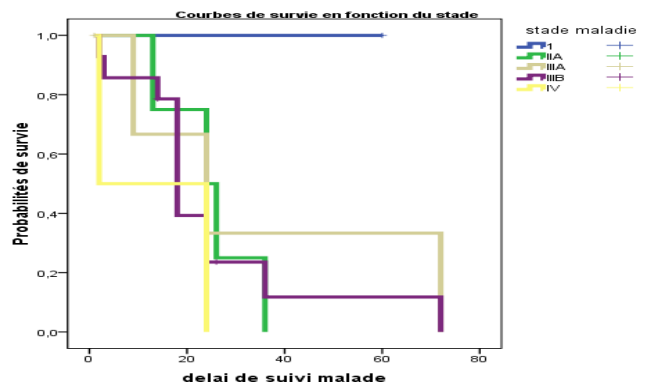


Figure 6 : Courbe de survie selon les stades

DISCUSSION

1 : Aspects épidémiologiques

L'association du cancer du sein à une grossesse représente 0,2 à 3,8% des cancers du sein soit un cancer du sein pour 3500 grossesses [1,2]. Ces chiffres ont tendance à augmenter du fait de l'augmentation de la prévalence du cancer du sein de 7 à 14%. L'âge moyen des femmes est de 31 ans mais celui-ci a tendance à augmenter du fait des grossesses de plus en plus tardives notamment en cas de recours à l'assistance médicale à la procréation [3,4]. Plusieurs études fixent l'âge gestationnel moyen au diagnostic de 17 à 25 semaines d'aménorrhée [3,4]. Dans notre série l'âge gestationnel moyen était de 16 semaines d'aménorrhée. Plus l'âge de la première grossesse avance plus le risque relatif de

survenue du cancer du sein augmente ainsi quand l'âge de la première grossesse à terme est inférieur à 20 ans le risque relatif est de 0,7 tandis qu'après 30 ans le risque relatif est identique à celui d'une multipare [5]. Le risque de contracter un cancer du sein augmente avec la nulliparité [6]. Une durée de lactation prolongée surtout si elle s'étend sur 24 mois de la vie d'une patiente et un âge plus bas lors de la première lactation semblent conférer un effet bénéfique [6]. En effet l'allaitement au sein réduit le nombre d'ovulations proportionnellement à sa durée et à son intensité et maintient un niveau d'oestrogènes plus bas que celui observé au cours du cycle menstruel [6]. Plusieurs études considèrent que l'usage de contraceptifs oestro-progestatifs peut augmenter le risque du cancer du sein dans les groupes à haut risque.

2 : Aspects cliniques

Les modifications gravidiques mammaires rendent l'examen clinique plus difficile. La taille tumorale est plus importante lors de la découverte au cours de la grossesse. Le diagnostic est souvent tardif expliquant les formes avancées. En effet un retard de 1 mois augmente le risque de métastases ganglionnaires axillaires de 0,9% pour un temps de doublement tumoral de 130 jours, six mois de retard augmentent le risque de 5,1% [7]. La taille tumorale est en général plus importante pendant la grossesse et est en moyenne de 3,5cm à 4,7 cm ; du fait de la congestion mammaire gravidique une taille clinique moyenne de 47mm correspondrait à une taille histologique de 30,9 mm [8,2]. La fréquence de l'atteinte ganglionnaire axillaire durant la grossesse est un phénomène classique [9]. L'atteinte ganglionnaire est observée dans 50 à 80% des cas associés à la grossesse et de 55 % en dehors de la grossesse [10].

L'usage de la mammographie comme moyen d'investigation est discuté car on lui reproche d'une part d'irradier l'enfant et d'autre part un faible rendement diagnostique pendant la grossesse [11]. L'effet des radiations est dose dépendant.

Des doses inférieures à 0,1 gray n'ont aucun effet sur le fœtus par contre des doses de 2,5 à 3 gray et plus peuvent respectivement entraîner des malformations fœtales ou l'avortement [12]. De par son innocuité et son accessibilité l'échographie mammaire est l'examen de choix à demander devant tout nodule palpable chez la femme enceinte. Sa sensibilité est de 93 à 100% [13].

La cytoponction est un examen facile à réaliser pendant la grossesse mais reste délicate du fait de l'engorgement des seins [14]. Sa sensibilité varie de 66% à 94% [15]. Cependant la fréquence de l'hyperplasie lobulaire avec hypertrophie du nucléole et l'absence d'uniformité de la taille conférant à l'examen un risque de faux positif notamment en fin de grossesse et en post-partum qui se rajoute au risque de faux négatif propre à l'examen [16]. Etant donné les difficultés liées à l'examen cytologique la microbiopsie échoguidée au pistolet automatique est l'alternative la plus fiable et facile surtout que le cancer du sein associé à la grossesse apparaît le plus souvent comme une masse palpable [12,4]. Les types histologiques sont identiques à ceux rencontrés en dehors de la grossesse cependant le grade histopronostique SBR est plus élevé [17].

La vascularisation et la cellularité plus riche du sein exposent à un risque plus important d'infection, d'hémorragie, d'hématome ou de fistule lactée. Le forage biopsique présente une bonne sensibilité mais aussi un risque plus élevé de faux positif du fait des changements propres à la grossesse alors que la biopsie par aspiration n'a d'intérêt que dans les micro calcifications.

La plupart des cancers du sein associés à la grossesse sont récepteurs à œstrogène négatifs [4]. Pour certains auteurs cette faible expression serait spécifique des femmes enceintes alors que pour d'autres il s'agirait d'une caractéristique des cancers des femmes jeunes [18]. L'augmentation de l'incidence du cancer du sein pendant la grossesse chez les patientes porteuses de la

mutation des gènes BRCA 1 et 2 s'expliquerait par l'âge jeune [19]. La surexpression de Cerb-b2 concerne 28 à 58 % des cancers du sein associés à la grossesse mais un échantillon plus représentatif est nécessaire pour confirmer ces études [12].

Une plus grande fréquence de l'envahissement ganglionnaire des cancers du sein associés à la grossesse est controversée [20]. Cependant les métastases métachrones sont plus fréquentes [9]. Les métastases placentaires sont décrites mais aucune métastase fœtale n'est décrite à ce jour [20].

3 : Aspects thérapeutiques.

Classiquement la mastectomie était systématique afin d'éviter le recours à la radiothérapie. Dorénavant le traitement conservateur est réalisable pendant la grossesse à la double condition que la radiothérapie ne soit pas retardée de 2 à 3 mois [15] et qu'elle ne soit pas toxique pour la grossesse. Le risque élevé des malformations et d'avortement rend la chimiothérapie au premier trimestre contre indiquée. Son indication doit être accompagnée d'une interruption thérapeutique de grossesse. Durant les second et troisième trimestre le risque de survenue de malformations fœtales varie

de 0 à 4% [21,22]. Plusieurs antimétabolites peuvent passer dans le lait maternel contre indiquant l'allaitement pendant la chimiothérapie [23]. L'hormonothérapie n'a pas de place pendant la grossesse et devrait être envisagée en post partum éventuellement associée à une castration chimique en fonction des récepteurs hormonaux. L'administration du trastuzumab est possible pendant la grossesse mais doit s'accompagner d'une surveillance stricte de la fonction cardiaque compte tenu de sa toxicité cardiaque. Cependant il est préférable d'éviter l'allaitement en cas de traitement par le trastuzumab. Le pronostic fœtal est dominé par la prématurité le plus souvent iatrogène et l'hypotrophie fœtale [24]. Le pronostic maternel est identique à celui observé chez les femmes ne présentant pas de grossesse [25].

CONCLUSION

Cette étude montre que l'association est rare, les patientes viennent en stade tardif, le diagnostic est difficile, les indications thérapeutiques sont limitées par les contraintes de l'association. Nos résultats sont péjoratifs comme le montre la survie globale à 5ans

REFERENCES

1. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy. Eur J Cancer 2006;42 : 126-40.
2. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, et al. Cancer du sein et grossesse. Gynecol Obstet Fertil 2009 ; 37 : 495-503.
3. Garca-Manero M, Royo MP, Espinos J. Pregnancy associated breast cancer. Eur J Surg Oncol 2009 ; 35 : 215-218.
4. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. An Oncol 2005 ; 16 : 1855-60.
5. Antoine JM, Uzan S, Merviel P, Berkane N. Cancers et grossesse. Cancer du sein au cours ou à proximité d'une grossesse. Bull Cancer 2002 ; 40 : 22-23.
6. Helewa M, Levesque P, Provencher D. Cancer du sein et grossesse. Directives cliniques de SOGC. J Obstet. Gynecol Can 2002 ; 24 : 172-80.
7. Barranger E, Mathieu E, Uzan S, Daraï E. Cancer du sein et grossesse. Med Ther Endocrinol Reprod 2004 ; 6(3) : 160-4.
8. Middleton L, Amin M, Gwyn K. Breast carcinoma in pregnant women. Cancer 2003 ; 98 : 1055-65.

9. Mathieu E, Merviel P, Barranger E, et al. Cancer du sein et grossesse : Revue de littérature. *J. Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002 ; 31 : 233-42.
10. Guinee VF. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 1994 ; 25 : 343.
11. Antonelli NM, Dotters DJD, Katz VL, Kuller JA. Cancer in pregnancy: A review of the literature. *Obstet Gynecol Surg* 1996 ; 51 : 125-8.
12. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: Diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005 ; 31: 439-47.
13. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deuch BM, Petreck JA . Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology* 1994 ; 191 : 245-8.
14. Ring A. Breast cancer and pregnancy. *Breast* 2007 ; 16 : S155-S8.
15. Barnavon Y, Wallack M. Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 2002 ; 171 : 347-52.
16. Bottles K, Taylor RN. Diagnosis of breast masses in pregnant and lactating women by aspiration Cytology. *J ObstetGynecol* 1985 ; 66 : 77-8.
17. Dargent D, Mayer M, Lansac J, Carret JL. Cancer du sein et grossesse : à propos de 96 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999 ; 5 : 783-804.
18. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002 ; 7 : 279-87.
19. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F. Clinicopathological 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.
20. Dequanter D, Hertens D, Veys I, Nogare T. Cancer du sein et grossesse. *Gynecol Obstet Fertil* 2001 ; 29 : 9-14.
21. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. *Cancer* 2000 ; 86 : 2266-72.
22. Hahn KME, Johnson PH, Gordon N. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006 ; 107 : 1219-26.
23. Junda C, Woo MD, Taechin YU MD, Thelma C, Hurd MD. Breast cancer in pregnancy, a literature review. *Arch Surg* 2003 ; 138 : 91-8.
24. Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy: review of reported cases. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 2001 ; 75 : 307-12.
25. Petrek J, Dukoff R, Rogatko A. Prognostics of pregnancy associated breast cancer. *Cancer* 1991 ; 67 : 869-72.