

# Particularités des cancers du sein survenant pendant la grossesse

*Breast cancer during pregnancy: particularities*

C. Mathelin\*

Les cancers du sein associés à la grossesse (CSAG) sont les cancers du sein survenant pendant la grossesse et dans l'année qui suit l'accouchement. Ils sont rares, représentant environ 0,3 à 3 % de l'ensemble des cancers du sein (1). Cependant, du fait de l'augmentation globale de l'incidence des cancers du sein, notamment chez les femmes jeunes, et de l'âge plus tardif des grossesses, leur incidence augmente. Les cancers du sein sont les cancers les plus fréquents de la femme enceinte, représentant jusqu'à 21 % de tous les cancers associés à la grossesse. Environ 15 à 35 CSAG surviennent toutes les 100 000 naissances, ce qui correspond à une probabilité de 1 à 3 CSAG pour 10 000 grossesses (2). Les CSAG relèvent d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique très particulière (détaillée dans les chapitres suivants), tenant compte à la fois de la santé de la mère et de celle du fœtus, des effets tératogènes ou toxiques des imageries et des traitements et du terme optimal pour programmer la naissance. Ils nécessitent toujours le recours à une équipe multidisciplinaire comprenant des radiologues, des chirurgiens, des oncologues, des radiothérapeutes, mais aussi des néonatalogues, des obstétriciens et des psychologues. Le recours à des pharmacologues est parfois utile pour évaluer la tératogénicité des thérapeutiques. Les CSAG ont aussi des particularités cliniques, anatomopathologiques et pronostiques, que cette mise au point se propose de décrire, après un bref rappel sur les modifications de la glande mammaire normale au cours de la grossesse.

## Physiologie de la glande mammaire normale pendant la grossesse

La glande mammaire est constituée d'une composante épithéliale et d'une composante stromale,

étroitement liées. Les galactophores sont composés d'un épithélium reposant à son pôle basal sur une membrane basale qui sépare cet épithélium de la composante stromale au sein de laquelle se développe la vascularisation indispensable à la croissance et à la fonction mammaire. Des interactions cellulaires entre stroma et épithélium sont impliquées dans le développement et la différenciation de la glande mammaire (3). Au cours de la grossesse, la glande mammaire se modifie considérablement. La grossesse est une période d'inflation estrogénique, progestative et prolactinique. Les estrogènes ont une action proliférative sur l'épithélium qui débute dès le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. La progestérone a également une action proliférative, elle permet la différenciation de l'épithélium mammaire et s'oppose à l'action sécrétoire de la prolactine avant l'accouchement. Ainsi, en fin de grossesse, les cellules épithéliales des acini sont pleinement différenciées en cellules sécrétrices. Après l'accouchement, la chute des hormones placentaires associée à un pic de prolactine stimule les cellules sécrétrices. Ces cellules lactogènes élaborent les différents composants du lait. Après le sevrage, l'apoptose, ou mort cellulaire programmée, permet l'élimination du tissu lactant et l'on observe de profondes modifications du stroma. La présence de récepteurs estrogéniques (RE) dans les cellules épithéliales est fondamentale pour la réponse aux stimuli hormonaux régulant le développement de la composante épithéliale. Les estrogènes ont un rôle de promoteur direct seulement dans les cellules épithéliales RE+. Ils peuvent toutefois jouer un rôle promoteur indirect via les facteurs de croissance et les cytokines sécrétées par les cellules épithéliales et stromales hormonosensibles qui vont stimuler les cellules épithéliales ayant des récepteurs spécifiques à ces facteurs quel que soit leur statut (RE+ ou RE-). Les récepteurs à la progestérone (RP)



\* Unité de sénologie, CHU de Haute-pierre, Strasbourg.

## Mots-clés

Cancer du sein  
Grossesse  
Involution  
Matrice extracellulaire  
Post-partum

## Résumé

Les cancers du sein associés à la grossesse représentent 0,3 à 3 % des cancers du sein, mais ils sont en augmentation constante. En raison des modifications gravidiques du sein, l'examen clinique est moins performant. Les tumeurs mammaires ont souvent une taille de plusieurs centimètres et une atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic. Tous les types histologiques peuvent être observés avec une large prédominance de carcinomes canaux invasifs, de phénotypes triple-négatifs ou surexprimant HER2. La plupart des cancers mammaires gestationnels ont un pronostic défavorable, notamment lorsqu'ils surviennent dans le post-partum. La pratique régulière de l'examen clinique des seins au cours de la grossesse doit être encouragée.

### Summary

*Breast cancers associated with pregnancy represent 0,3 to 3% of breast cancers but are constantly increasing. Due to pregnancy changes in the breast, clinical examination is less effective and breast tumors often have a size of several centimeters and lymph node involvement at the time of diagnosis. All histological types can be observed with a large predominance of invasive ductal carcinoma, triple negative phenotype or with overexpression of HER-2. Most gestational breast cancers have an unfavorable prognosis, especially when they occur in the postpartum period. Regular clinical breast examinations during pregnancy should be encouraged.*

### Keywords

Breast cancer  
Extracellular matrix  
Involution  
Postpartum  
Pregnancy

exercer également un rôle crucial dans la prolifération de l'épithélium mammaire au cours de la grossesse. En début de grossesse, la prolifération épithéliale induite par la progestérone est liée à l'expression élevée des RP par un mécanisme paracrine. En fin de grossesse, le blocage de cette prolifération permet la différenciation cellulaire en réponse à une chute marquée de l'expression des RP. Les récepteurs à la prolactine sont exprimés à des degrés divers dans l'épithélium mammaire. L'interaction de ces récepteurs avec la prolactine contribue à la fois au développement de la glande mammaire pendant la grossesse et à la lactation lorsque surviennent le pic de prolactine et la chute des hormones placentaires (3).

### Particularités cliniques des CSAG

L'examen clinique des seins est difficile au cours de la grossesse en raison des changements physiologiques que nous venons de décrire et notamment l'augmentation du volume mammaire associée à une tension et une vascularisation accrue. Cette difficulté s'accroît tout au long de la grossesse, l'examen clinique mammaire du 1<sup>er</sup> trimestre est donc le plus performant. De plus, l'attention de la patiente et des soignants est souvent tournée vers la grossesse, ce qui peut contribuer à expliquer, dans certains cas, une vigilance moindre devant un signe clinique inhabituel, pouvant conduire à un retard au diagnostic d'un CSAG. Les CSAG surviennent plus volontiers lors de la 4<sup>e</sup> décennie, avec un âge médian de 33 ans (1, 4). Ils sont le plus souvent diagnostiqués à la fin du 2<sup>e</sup> trimestre, avec un âge médian de gestation de 21 semaines (1). Au total, environ 80 % des cas sont découverts au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres (1).

Les signes cliniques les plus souvent rapportés sont les masses (80 %) de croissance rapide assez souvent arrondies ; les écoulements uni- ou pauci-orificiels sanglants, les adénopathies axillaires et les syndromes inflammatoires mammaires avec rougeur et peau d'orange sont beaucoup plus rares. Au moment du diagnostic initial de CSAG, les masses ont une taille généralement supracentimétrique pouvant aller jusqu'à plus de 5 cm en moyenne dans certaines séries (5). Les CSAG ont significativement plus

d'atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic que les cancers survenant en dehors de la grossesse (5). Il est donc légitime de se demander si ces stades avancés sont liés à l'agressivité biologique des tumeurs ou à un retard au diagnostic. Pour répondre à cette question, une étude suédoise issue du Swedish Healthcare Registers (6) a porté sur 273 femmes âgées de 15 à 44 ans traitées pour un CSAG comparées à 273 témoins appariés (étude menée dans 11 hôpitaux suédois entre 1992 et 2009). Il n'a pas été observé de retard à la 1<sup>re</sup> consultation des femmes enceintes en comparaison des témoins, mais un retard à la prise en charge diagnostique ou thérapeutique des femmes enceintes (6).

### Particularités anatomopathologiques

Tous les types histologiques peuvent se rencontrer au cours de la grossesse ; cependant dans 75 à 90 % des cas, il s'agit d'un carcinome canalaire invasif. On note une fréquence plus élevée des hauts grades histologiques, des récepteurs hormonaux négatifs (40 à 70 % au cours de la grossesse, selon les séries publiées), des phénotypes triple-négatifs et des surexpressions d'HER2 (17 à 38,5 % au cours de la grossesse). À titre d'exemple, les données de 142 patientes atteintes d'un CSAG ont été colligées pendant 11 ans (2005-2015) dans la base de données du centre hospitalo-universitaire de Tianjin (5). L'âge médian au moment du diagnostic était de 30 ans. La taille médiane de la tumeur était de 5,5 cm et 63,1 % des patientes présentaient des métastases ganglionnaires axillaires. Les proportions de RE négatif, de RP négatif et de HER2 positif étaient respectivement de 45,7 %, 45,7 % et 30 % (5).

Les sous-types moléculaires ont été analysés dans un travail coréen (7) portant sur 83 792 patientes (incluses entre 1996 et 2015) âgées de 20 à 49 ans enceintes ou non (issues du registre coréen des cancers du sein). Au cours de la grossesse, les cancers observés étaient de phénotype triple-négatif dans 40,4 % des cas, les luminaux A représentaient 21,2 % des cas et les formes surexprimant HER2 étaient de 17,3 %. Dans cette étude, chez les patientes non gravides, le sous-type luminal A était le plus fréquent (50,2 %).

À partir d'une base de données de 2 810 patientes traitées pour un cancer du sein avant 40 ans, dont 40 associés à la grossesse, Bae et al. (8) ont pu montrer que l'expression des RE ainsi que celle des RP était significativement plus faible (50,0 % et 45,0 % respectivement) et la surexpression d'HER2, plus élevée (38,5 %) en cas de CSAG. Le sous-type triple-négatif était le plus fréquent (35,9 %) et le sous-type luminal A ne représentait que 7,7 % des cas.

## Particularités pronostiques

### Particularités pronostiques des cancers diagnostiqués au cours de la grossesse

La plupart des cancers mammaires gestationnels ont un pronostic défavorable, lié à l'âge jeune des patientes, l'agressivité des tumeurs ainsi que les retards au diagnostic et au traitement (5, 7-12). L'impact de la grossesse elle-même sur le pronostic des CSAG est débattu. Dans certains cas, en contre-indiquant l'utilisation de traitements tératogènes (radiothérapie, thérapies ciblées, hormonothérapie), la grossesse a conduit à des sous-traitements, aggravant le pronostic. Pour éviter ces traitements sous-optimaux, le recours à une interruption thérapeutique de grossesse est tout à fait possible.

À l'inverse, lorsque les traitements des CSAG étaient bien menés, plusieurs études récentes ont montré que le pronostic des CSAG n'était pas plus défavorable en comparaison des témoins non gravides (9). À titre d'exemple, une étude collaborative internationale (10) a évalué le pronostic de 311 femmes ayant un CSAG en analysant leur survie globale et sans récurrence, comparée à celle de 865 témoins appariés selon l'âge, le stade, le grade, le statut des récepteurs hormonaux, le statut HER-2, l'histologie, le type de chimiothérapie, l'utilisation de trastuzumab et de radiothérapie. Les résultats ont montré une survie globale similaire chez les femmes ayant un CSAG et les patientes appariées non gravides. Ces données confortent le choix de poursuivre la grossesse chaque fois que celle-ci est compatible avec les traitements et qu'il s'agit d'un désir du couple (10).

L'objectif principal d'une étude française rétrospective multicentrique cas-témoin récemment publiée (27 centres, recrutement entre 2000 et 2009) était de comparer la survie des patientes enceintes traitées pour un CSAG (n = 111) et leurs témoins appariés (n = 253). Les témoins ont été appariés selon l'âge, le

stade clinique, l'atteinte ganglionnaire, les récepteurs hormonaux, HER2 et l'administration d'une chimiothérapie. Les taux de survie globale et sans récurrence à 5 ans ont été estimés à l'aide de la méthode Kaplan-Meier. L'âge médian était de 33 et 35 ans, respectivement. Les 2 populations ont été prises en charge de façon similaire, à l'exception de procédure sentinelle (p = 0,026) et de l'administration de taxanes (p = 0,03) chez les patientes atteintes de CSAG. Le suivi médian était de 7,5 ans. Les taux de survie étaient semblables dans les 2 groupes. En comparant les patientes ayant un CSAG et les témoins, les taux de survie globale à 5 ans étaient de 83,1 % (IC<sub>95</sub> : 74,5-89,0) contre 85,5 % (IC<sub>95</sub> : 80,4-89,4), respectivement, p = 0,31; les taux de survie sans récurrence locale à 5 ans, de 60,0 % (IC<sub>95</sub> : 50,1-68,6) contre 68,5 % (IC<sub>95</sub> : 62,3-73,9), respectivement, p = 0,12; et enfin les taux de survie sans métastase à 5 ans, de 71,0 % (IC<sub>95</sub> : 61,3-78,6) et 74,5 % (IC<sub>95</sub> : 68,6-79,5), respectivement, p = 0,21 (4). D'autres études ont montré des taux de survie plus péjoratifs pour les sous-types luminaux B (8) et HER2 (7).

### Particularités pronostiques des cancers traités dans le post-partum

Le pronostic des cancers du sein diagnostiqués ou traités au cours du post-partum est plus péjoratif (11, 12). Cette constatation est paradoxale, dans la mesure où tous les traitements anticancéreux peuvent être utilisés après la naissance. Différentes hypothèses ont été formulées pour comprendre ce mauvais pronostic.

La prolactine a été impliquée comme promoteur de la croissance et de la progression tumorale. Des récepteurs à la prolactine sont exprimés à des degrés divers dans l'épithélium mammaire cancéreux. L'interaction de ces récepteurs avec la prolactine peut ainsi contribuer à la stimulation de la croissance des tumeurs mammaires cancéreuses.

Les modifications du stroma mammaire et de la matrice extracellulaire (MEC) pendant le post-partum ont également été avancées. En effet, l'invasion et la formation de métastases sont des processus complexes, nécessitant la migration des cellules cancéreuses à travers la membrane basale séparant l'épithélium du stroma. Au cours de l'involution de la glande mammaire dans le post-partum, la protéolyse associée à la dégradation de la MEC et les altérations de la membrane basale facilitent l'invasion des cellules cancéreuses et leur dissémination métastatique.

McDaniel et al. (13) ont étudié les modifications stromales induites par la grossesse dans la glande mammaire en utilisant des cultures cellulaires tridimensionnelles et des modèles animaux (rates et souris). Pour étudier les interactions entre la MEC et les cellules épithéliales mammaires, ils ont utilisé 3 types de MEC provenant soit de glandes mammaires de rates en involution, soit de glandes mammaires de rates nullipares, soit du Matrigel, qui correspond à de la matrice produite par des cellules cancéreuses. Ils ont pu montrer que la croissance des cellules cancéreuses mammaires est différente selon la MEC utilisée, l'invasion cellulaire étant maximale avec la MEC prélevée sur des glandes mammaires en involution. Dans une étape ultérieure, ces phénomènes ont été étudiés in vivo. Des cellules cancéreuses mammaires ont ainsi été mélangées avec chacune des MEC étudiées précédemment, afin de réaliser des greffes orthotopiques dans les glandes mammaires de souris immunodéficientes. L'analyse a porté sur la croissance des tumeurs locales et la survenue de métastases. De manière surprenante, alors que l'utilisation des 3 MEC n'a pas influencé la croissance tumorale locale, des différences ont été observées au niveau des métastases. Ainsi, les métastases pulmonaires, hépatiques et rénales ont été majorées par l'utilisation de la MEC prélevée sur des glandes mammaires en involution.

## Évolution des grossesses

Récemment, l'étude d'une cohorte internationale suivie pendant 20 ans portant sur 1170 patientes

ayant un cancer traité pendant la grossesse a révélé que 955 (88 %) des 1089 grossesses uniques se sont terminées par une naissance vivante, dont 430 (48 %) des 887 grossesses avant terme. Ces données se sont améliorées dans le temps avec un plus grand nombre de naissances vivantes et moins d'accouchements prématurés iatrogènes. Des corrélations ont pu être établies entre l'utilisation d'une chimiothérapie à base de platine et le petit poids de naissance corrélé à l'âge gestationnel (OR (odds-ratio) = 3,12; IC<sub>95</sub> : 1,45-6,70), et entre l'utilisation d'une chimiothérapie comportant des taxanes et l'hospitalisation des nouveau-nés aux soins intensifs (OR = 2,37; IC<sub>95</sub> : 1,31-4,28). Les anthracyclines (épirubicine et doxorubicine) sont les agents chimiothérapeutiques les plus largement utilisés. Seuls de rares cas de toxicité cardiaque et neurologique, de faible poids à la naissance et d'anomalies congénitales ont été décrits avec les anthracyclines. De manière globale, dans cette étude, le risque de malformations congénitales ne semblait pas accru en cas d'utilisation d'une chimiothérapie au cours de la grossesse, en dehors du 1<sup>er</sup> trimestre (14).

## Conclusion

Les CSAG sont rares, mais leur incidence augmente du fait de l'avancée en âge des femmes enceintes. Afin de favoriser un diagnostic précoce, l'examen clinique des seins doit être encouragé en cours de grossesse. ■

C. Mathelin déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références bibliographiques

1. Zubor P et al. Current approaches in the clinical management of pregnancy-associated breast cancer-pros and cons. *EPMA J* 2018;9(3):257-70.
2. Polivka J Jr et al. Pregnancy-associated breast cancer: the risky status quo and new concepts of predictive medicine. *EPMA J* 2018;9(1):1-13.
3. Mathelin C et al. [Paradoxical interactions between pregnancy and breast cancer]. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35(5):449-56.
4. Ploquin A et al. 5-year overall survival after early breast cancer diagnosed during pregnancy: a retrospective case-control multicentre French study. *Eur J Cancer* 2018;95:30-7.
5. Wang B et al. Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Thorac Cancer* 2019;10(5):1060-8.
6. Johansson ALV et al. Diagnostic pathways and management in women with pregnancy-associated breast cancer (PABC): no evidence of treatment delays following a first healthcare contact. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(2):489-503.
7. Bae SY et al. Clinical subtypes and prognosis of pregnancy-associated breast cancer: results from the Korean Breast Cancer Society Registry database. *Breast Cancer Res Treat* 2018;172(1):113-21.
8. Bae SY et al. Clinical characteristics and prognosis of pregnancy-associated breast cancer: poor survival of luminal B subtype. *Oncology* 2018;95(3):163-9.
9. Aktoz F et al. Treatment of massive liver metastasis of breast cancer during pregnancy: first report of a complete remission with trastuzumab and review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;1-6. doi: 10.1080/14767058.2018.1517308 [Epub ahead of print].
10. Amant F et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2532-9.
11. Chuang SC et al. Association of pregnancy and mortality in women diagnosed with breast cancer: a nationwide population based study in Taiwan. *Int J Cancer* 2018;143(10):2416-24.
12. Mathelin C et al. Pregnancy and post-partum breast cancer: a prospective study. *Anticancer Res* 2008;28(4C):2447-52.
13. McDaniel SM et al. Remodeling of the mammary microenvironment after lactation promotes breast tumor cell metastasis. *Am J Pathol* 2006;168(2):608-20.
14. De Haan J et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol* 2018;19(3):337-46.