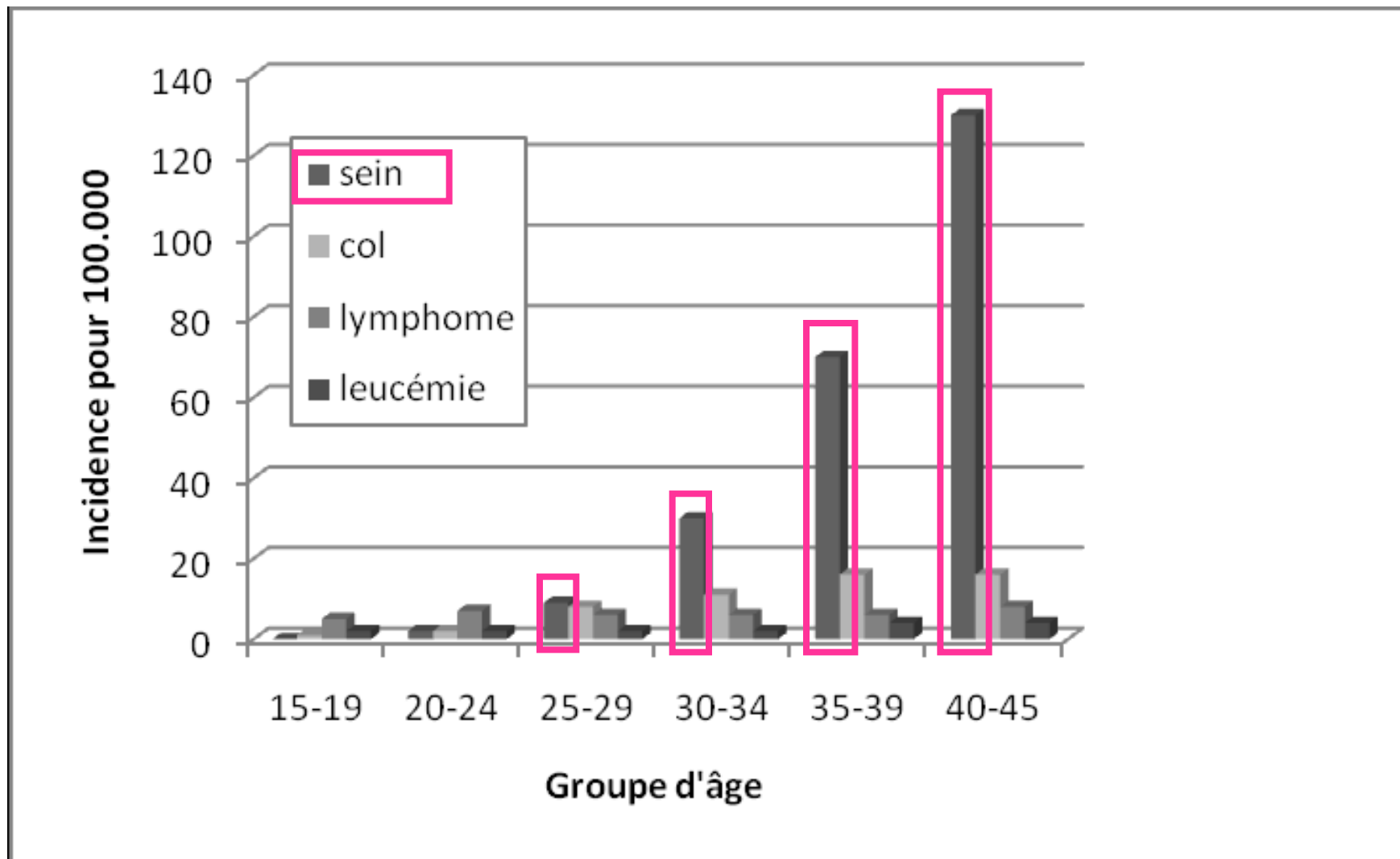


# Les cancers du sein survenant pendant l'allaitement ou le post-partum

Carole Mathelin<sup>1</sup>, Hélène Brossat<sup>1</sup>, Stéphanie Delpous<sup>1,2</sup>  
Centre des maladies du sein Hôpitaux Universitaires  
Institut de Génétique et Biologie Moléculaire et Cellulaire  
Strasbourg

# Prévalence des tumeurs au cours de la grossesse et de la lactation



Cancer du sein associé à la grossesse

CSALG

## Définition

Cancers qui surviennent lors d'une grossesse  
**ou dans l'année qui suit la grossesse**

# Pourquoi associer les cancers gravidiques et du postpartum?



- Ils prolifèrent dans une période de changement morphologique et hormonal majeur
- Compte tenu de la cinétique de croissance des cellules tumorales, il est probable que les cancers diagnostiqués dans le postpartum ont été présents, de manière occulte pendant la grossesse.
- Certains cancers gestationnels sont traités par chimiothérapie néo-adjuvante et ne sont opérés qu'après l'accouchement.

Cancer du sein associé à la grossesse

CsALG

Epidémiologie

- 1 CsALG pour 3000 naissances, en progression
- Femmes < 40 ans, environ 5-10% des cancers du sein
  - Âge moyen : quatrième décennie
  - En France : environ 500 cas /an

Cancer du sein associé à la grossesse

CsALG

## Pronostic

La plupart des CsALG ont un pronostic défavorable :

- L'âge jeune des patientes
- L'agressivité des tumeurs
- Retard au diagnostic et aux traitements
  - Protocoles non standardisés

# Comparaison CsALG/ cancers non gravidiques

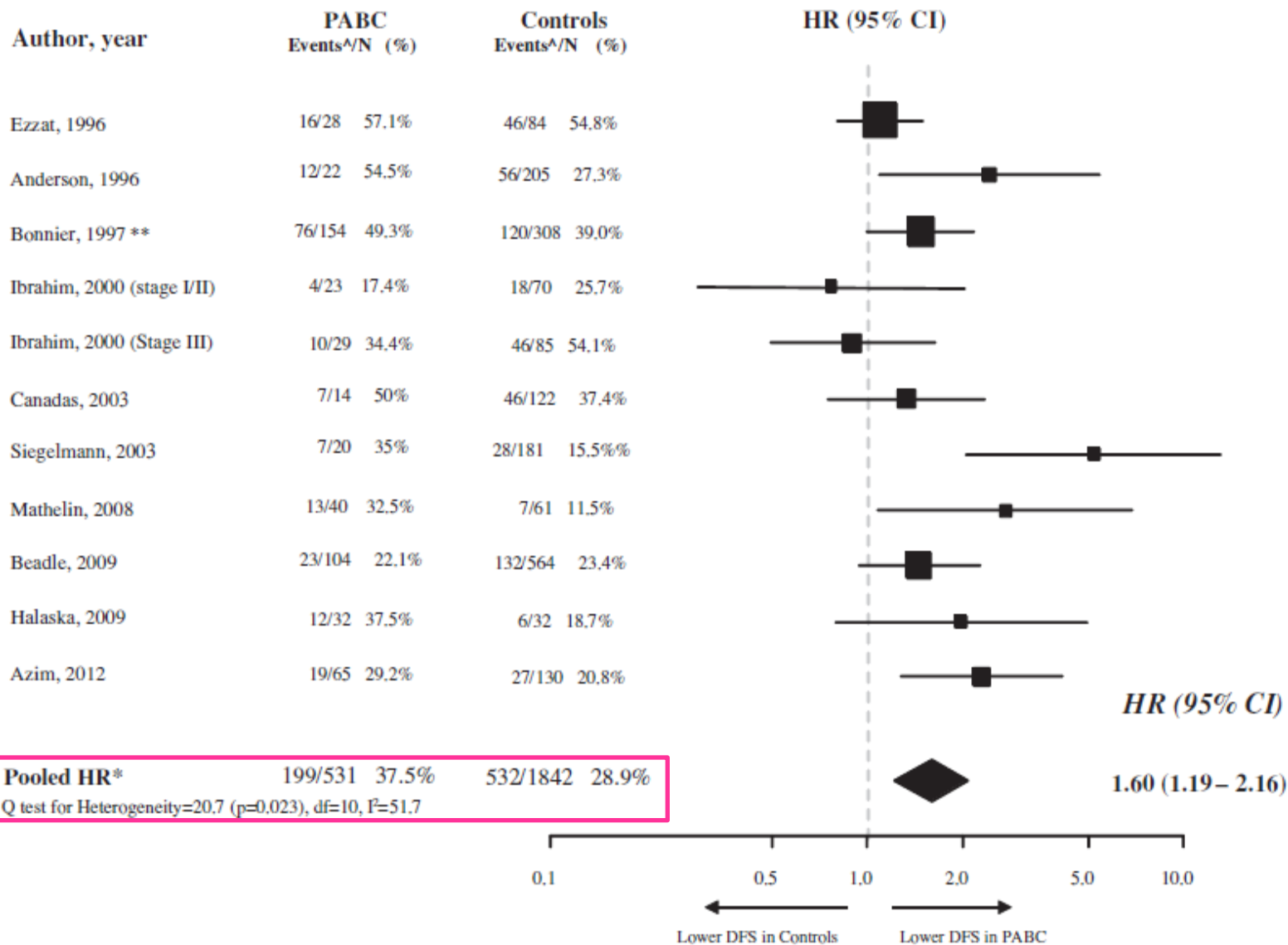


- Le pronostic des CsALG est plus péjoratif que celui des cancers non gravidiques
- Dans la série française de Bonnier (1997) , la survie sans récurrence des 154 patientes ayant un CsALG était de 69% à 5 ans versus 81% pour les 308 contrôles ( $p < 0,05$ )
- Méta-analyse d'Azim (2012) de 30 séries internationales : sur risque de décès significatif pour les CsALG (HR: 1,44; 95% CI [1,27-1,63]) en comparaison avec les femmes jeunes sans grossesse.

Bonnier P et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a casecontrol study. SFSPM Study Group. *Int J Cancer* 1997 ;72:720-7.

Azim HA, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev.* 2012 Nov;38(7):834-42.

# Impact de l'état gestationnel





Cancer  
gravidique

≠

Cancer du  
postpartum

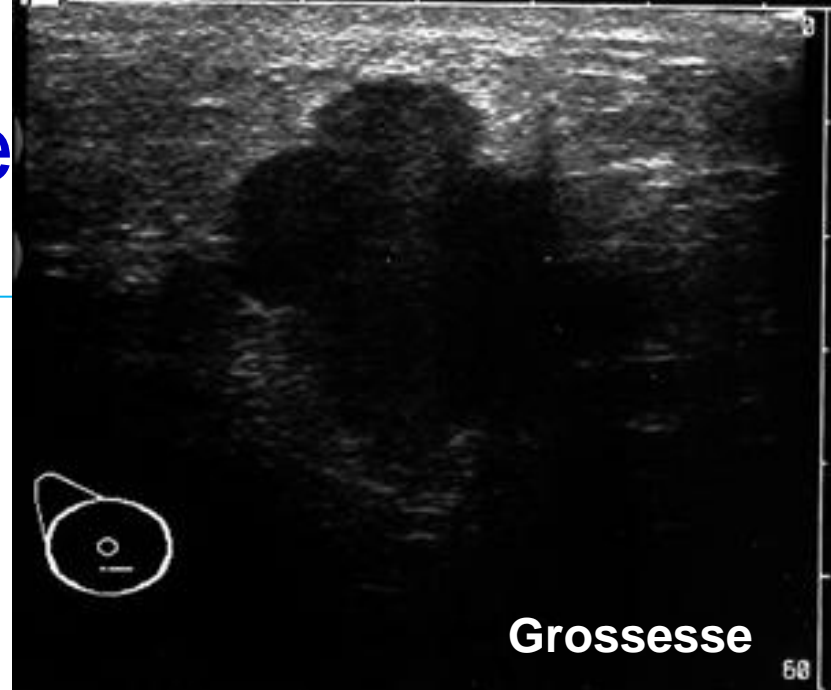
- Bilans diagnostiques ≠
  - Thérapeutiques ≠
- Morphologie et physiologie de la glande ≠
  - Pronostic ≠ ?

# Les bilans diagnostiques

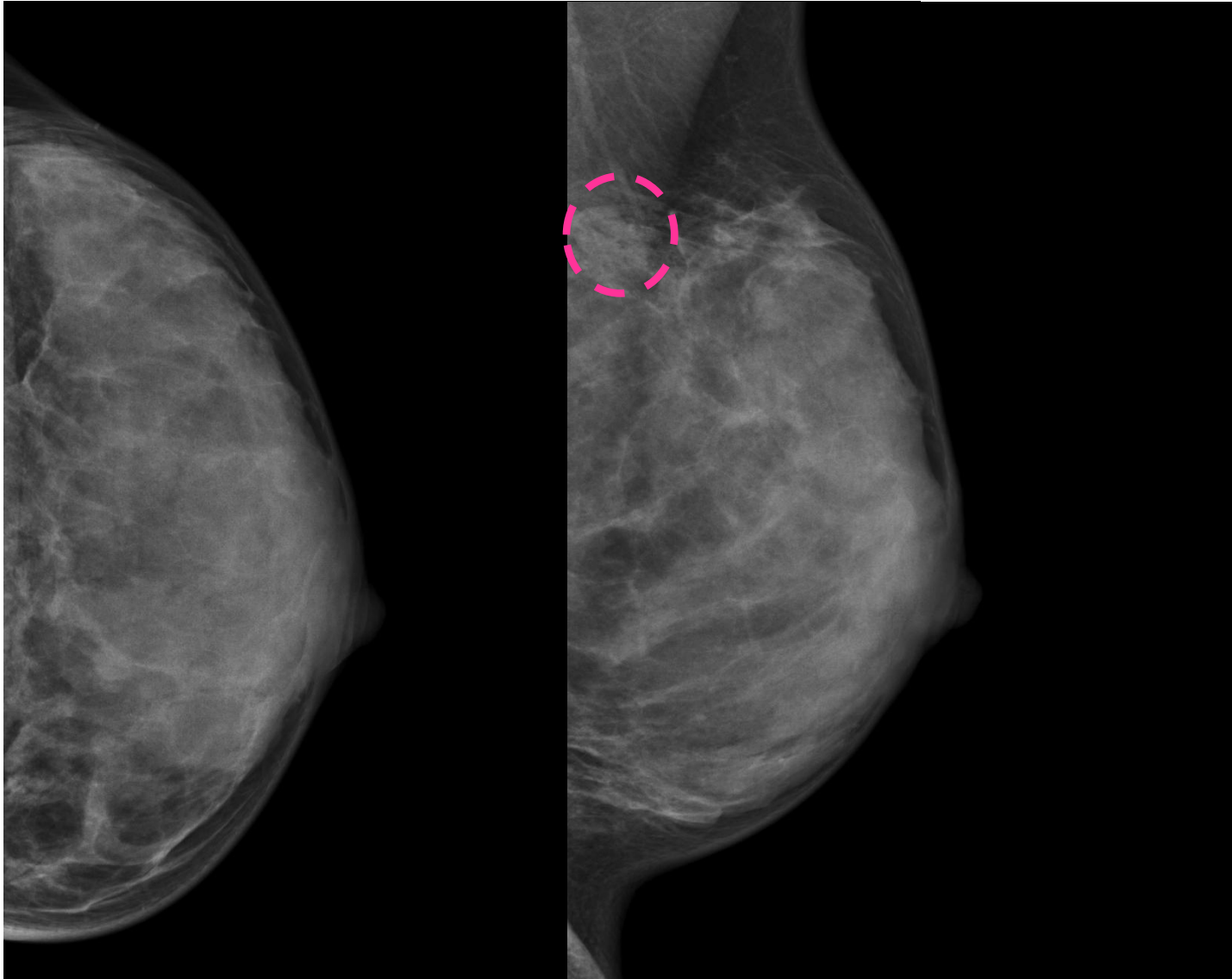
	GROSSESSE	POSTPARTUM
ECHO	+++	+++
MAMMO	+	++
IRM	-	+++

# Echographie mammaire

- Plus performante que la mammographie
- Images échographiques des cancers parfois différentes (vs femmes non gravides)
- Changement du stroma:
  - plus hypo-échogène pendant la grossesse
  - plus échogène pendant l'allaitement)

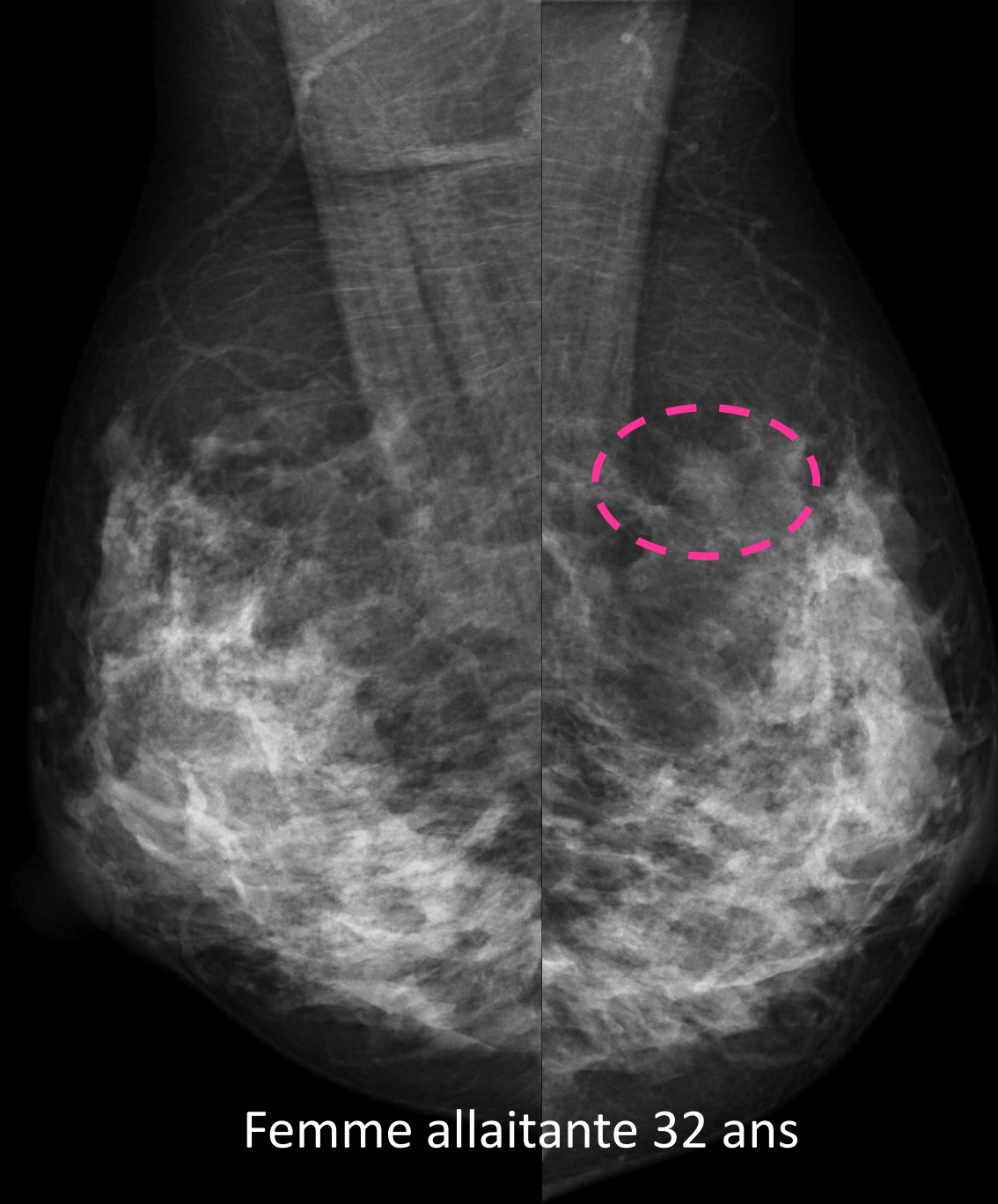


# Mammographie d'interprétation plus difficile au cours de la grossesse

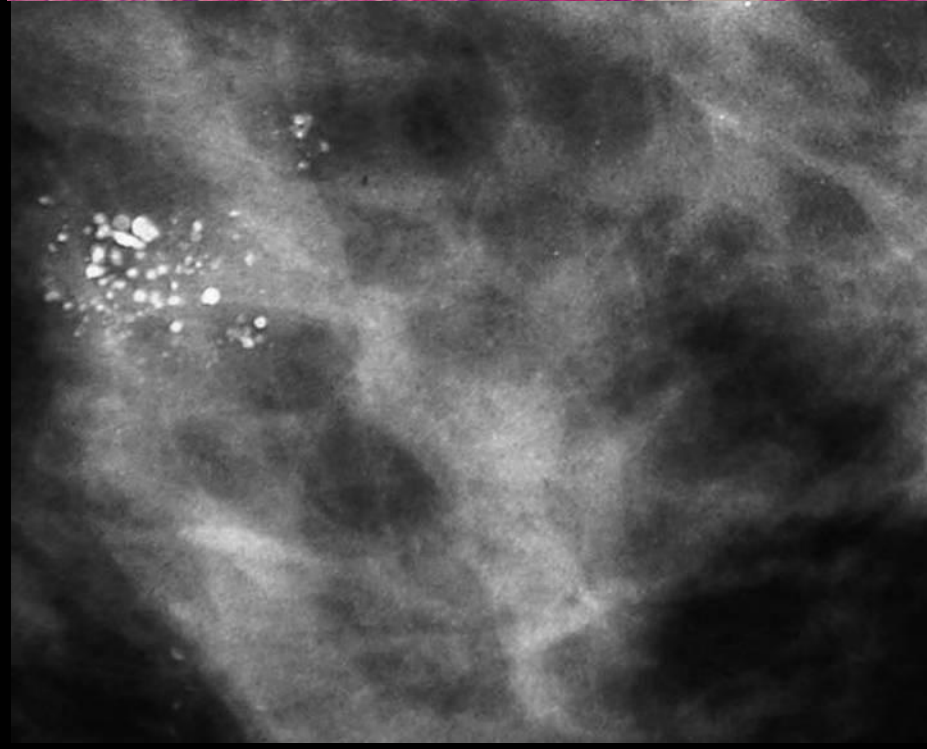
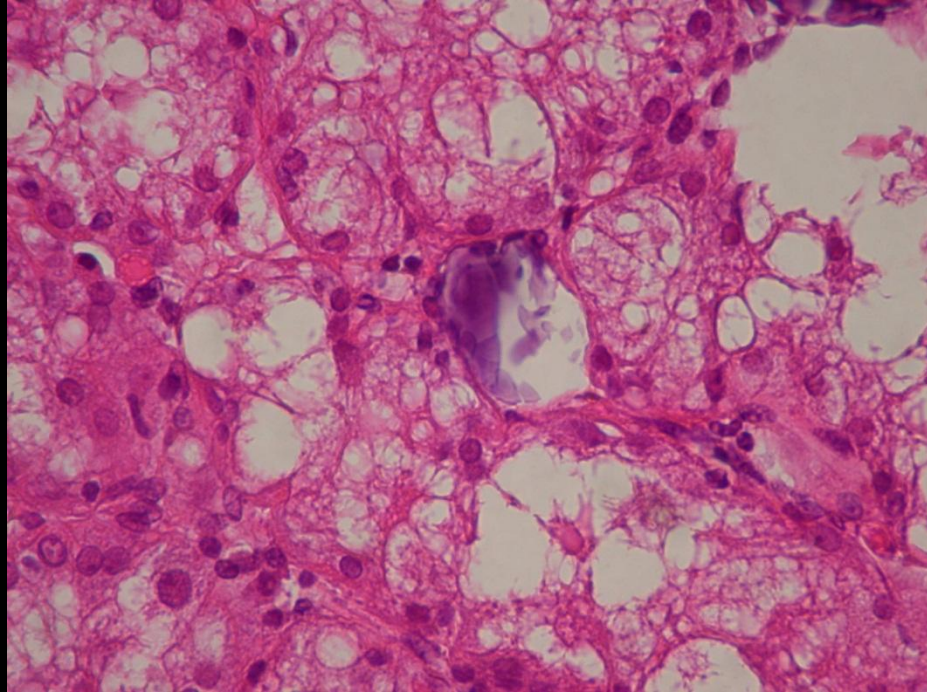


D-OBLIQUE

G-OBLIQUE



Femme allaitante 32 ans



# IRM mammaire?



## IRM non recommandée pendant la grossesse

- L'injection de Gadolinium pourrait être utilisée selon la Société Européenne de Radiologie Urogénitale (mais jamais au 1er trimestre)
- Hypervascularisation de la glande mammaire : IRM peu interprétable



# IRM mammaire en cours de grossesse ou d'allaitement



*« the American College of Radiology recommends that MRI should only be used in situations with a clear risk–benefit ratio and that gadolinium-based contrast agents not be used in the pregnant patient. However, there is no conclusive evidence that the electromagnetic fields used by MRI or that gadolinium-based contrast agents have detrimental effects on the fetus »*



ELSEVIER

---

Seminars in  
ULTRASOUND  
CT and MRI

---

---

## A Radiologic Review of Common Breast Disorders in Pregnancy and the Perinatal Period

James M. Canoy, MD,\* Grace S. Mitchell, MD, MBA,\* David Unold, MD,<sup>†</sup> and Vivian Miller, MD\*

---

2012



# Les différences thérapeutiques

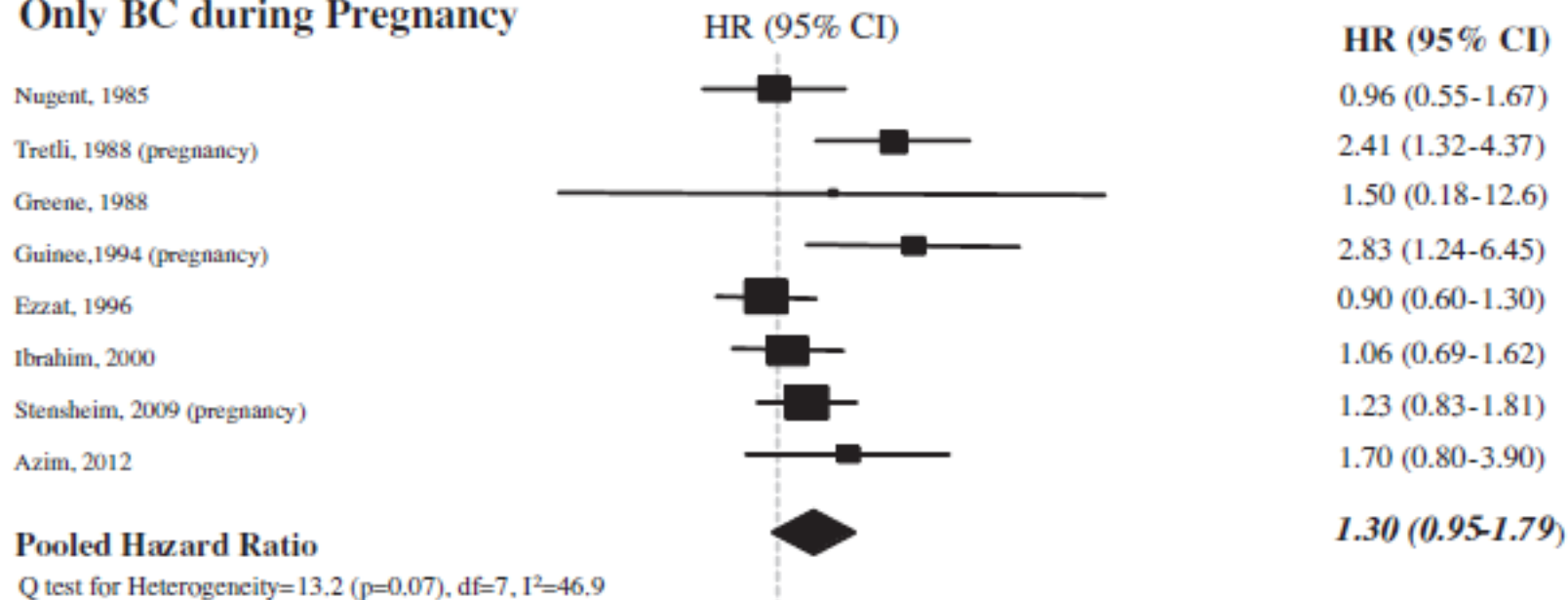
	GROSSESSE	POSTPARTUM
<b>CHIRURGIE TUMORALE</b>	OUI	OUI
<b>GS</b>	NON (sauf essai)	OUI
<b>CHIMIO</b>	OUI (pas toutes les chimio, pas tous les trimestres)	OUI
<b>RADIOTHERAPIE</b>	NON	OUI
<b>HORMONOTHERAPIE</b>	NON	OUI
<b>BIPHOSPHONATES</b>	NON	OUI
<b>THERAPIES CIBLEES</b>	NON	OUI

Les cancers gravidiques  
bénéficient d'un bilan diagnostique  
moins performant et de  
traitements moins optimaux.

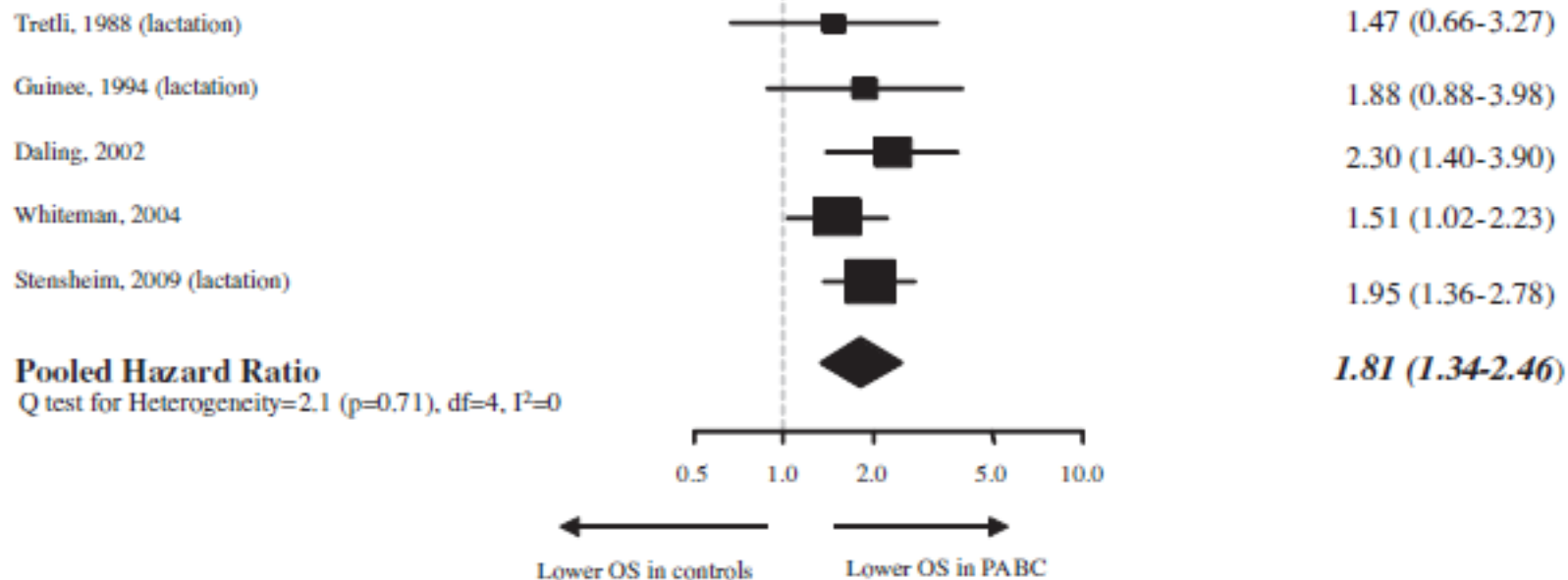
Ont-ils un pronostic plus  
défavorable que les cancers du  
postpartum?



## Only BC during Pregnancy



## Only BC during Lactation



# Pronostic des cancers du sein traités dans le postpartum



Auteurs (Année)	Revue	NON CALG	GROSSESSE	POST PARTUM
Mathelin et al (2008)	Anticancer Res.	97%	72%	63%
Dodds et al (2008)	Obstet Gynecol.	80%	NA	6.5–13.6%
Stensheim et al (2009)	J Clin Oncol.	69%	56%	33%
Beadle et al (2009)	Cancer	64.8%	62.6%	64.9%
Rodriguez et al (2008)	Obstet Gynecol.	66.6%	NA	61%
Daling et al (2002)	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.	75.6–76.7%	NA	51.8% (2 years)
Whiteman et al (2004)	Obstet Gynecol.	65%	NA	38% (<1 year)
Gallihan et al (2013)	Breast Cancer Res Treat	98%	NA	65.8% (<5 years)

# Pronostic des cancers du sein traités dans le postpartum

*Research Article*

2011

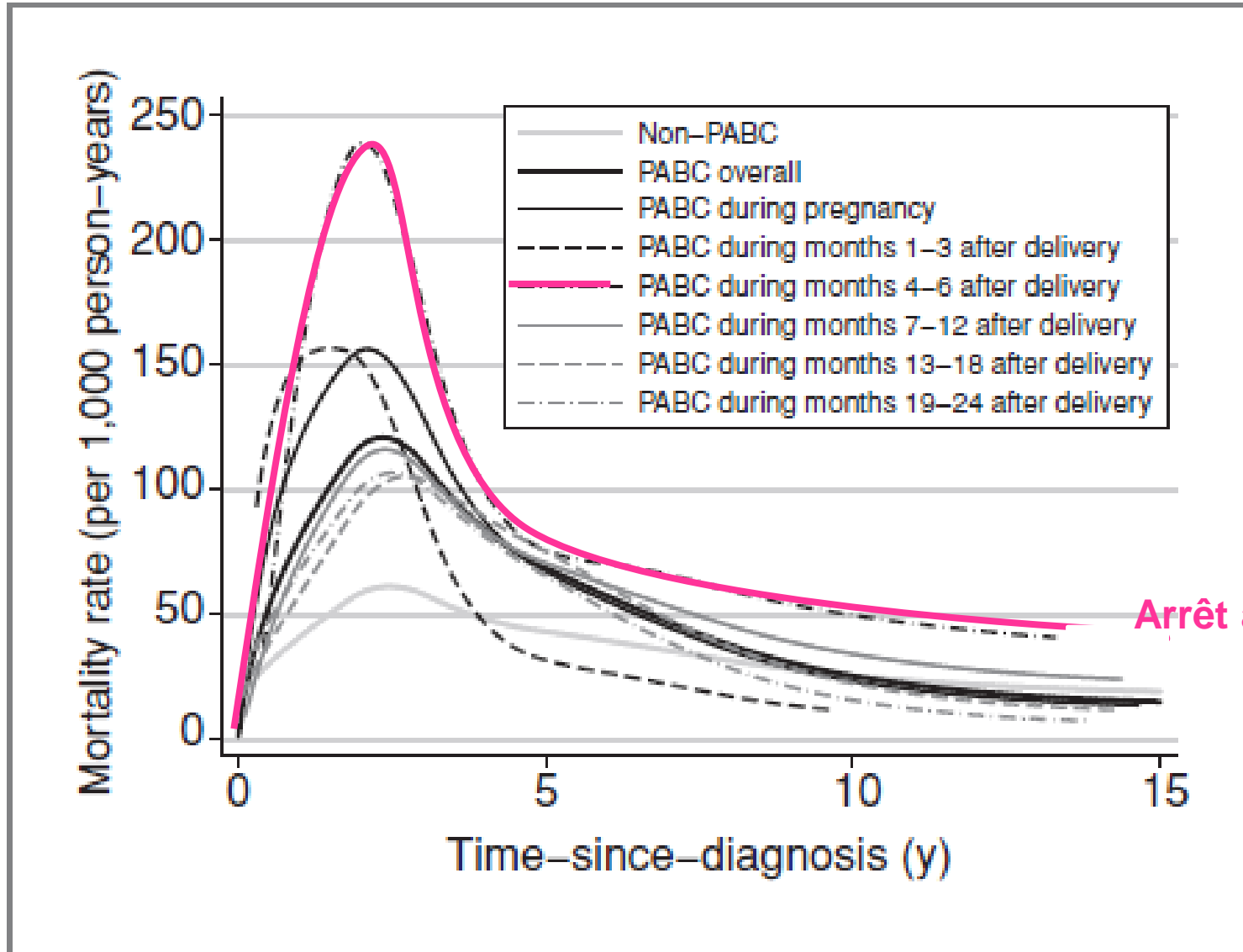
## Increased Mortality in Women with Breast Cancer Detected during Pregnancy and Different Periods Postpartum

Anna L.V. Johansson<sup>1</sup>, Therese M-L. Andersson<sup>1</sup>, Chung-Cheng Hsieh<sup>2</sup>,  
Sven Cnattingius<sup>3</sup>, and Mats Lambe<sup>1,4</sup>

**Methods:** A population-based cohort study of 15,721 Swedish women diagnosed with breast cancer between ages 15 to 44 years, of whom 1,110 (7%) had a PABC (diagnosed during or within two years after pregnancy). Information on outcome and potential confounders was obtained from population-based health registers. Mortality rates and HRs with 95% CIs were estimated.

**Results:** Women with PABC had higher mortality compared with women with non-PABC diagnosed at the same age and calendar period. Among women with PABC, 46% died within 15 years after diagnosis, whereas 34% died among non-PABC patients. The mortality in both groups peaked at around two years after diagnosis, with the highest peak occurring in women diagnosed 4 to 6 months after delivery (HR = 3.8, 95% CI: 2.4–5.9). An increased mortality among women with PABC remained until 10 years after diagnosis.

Figure 1. Mortality rates by time since diagnosis and by proximity of PABC diagnosis to delivery, estimated from an unadjusted flexible parametric survival model. The curves are only plotted until the last event time for each group.



Une des hypothèses du  
mauvais pronostic :  
Le remodelage du sein  
pendant le postpartum

# Sein normal pendant la grossesse



**Sécrétion d'hormones par le placenta**  
(estrogènes et progestérone)



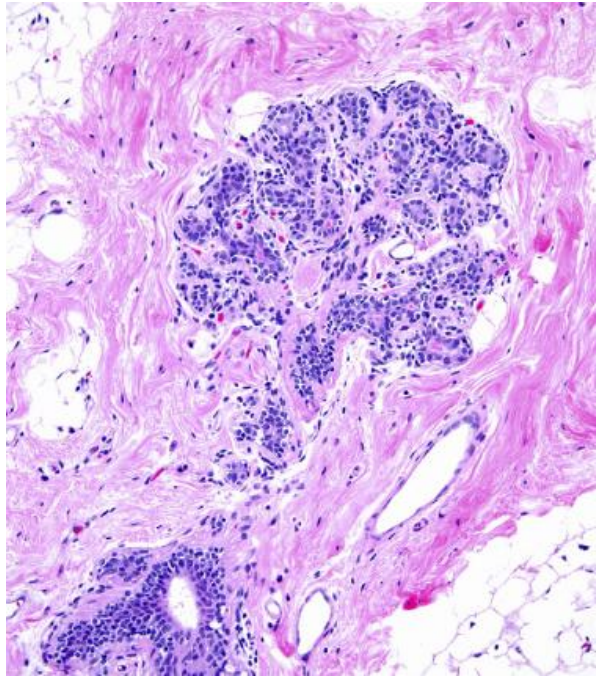
**Préparation du sein à l'allaitement :**

- Prolifération des canaux excréteurs et développement des acini
  - Diminution du tissu conjonctif
  - Augmentation de la vascularisation
- Différenciation des cellules épithéliales en cellules sécrétrices

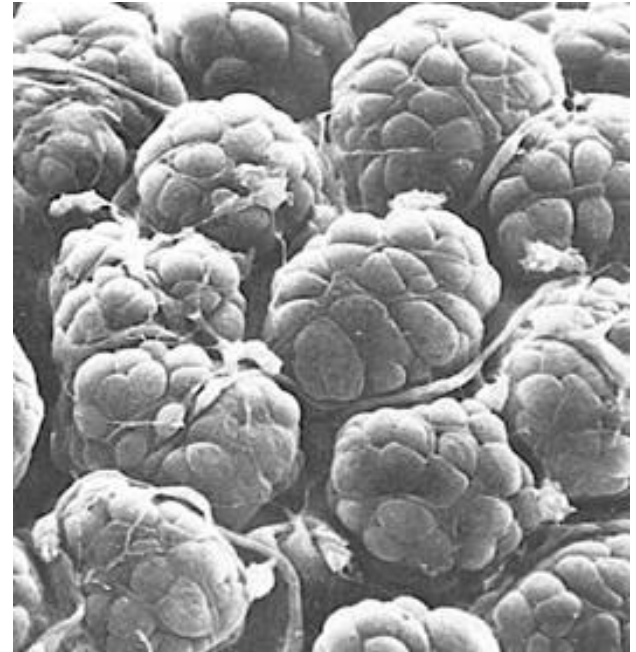
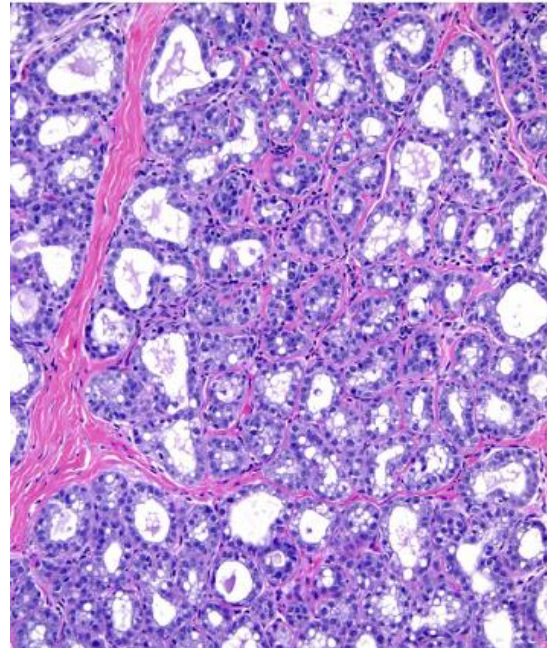


# Phase proliférative

Epithélium non gravide

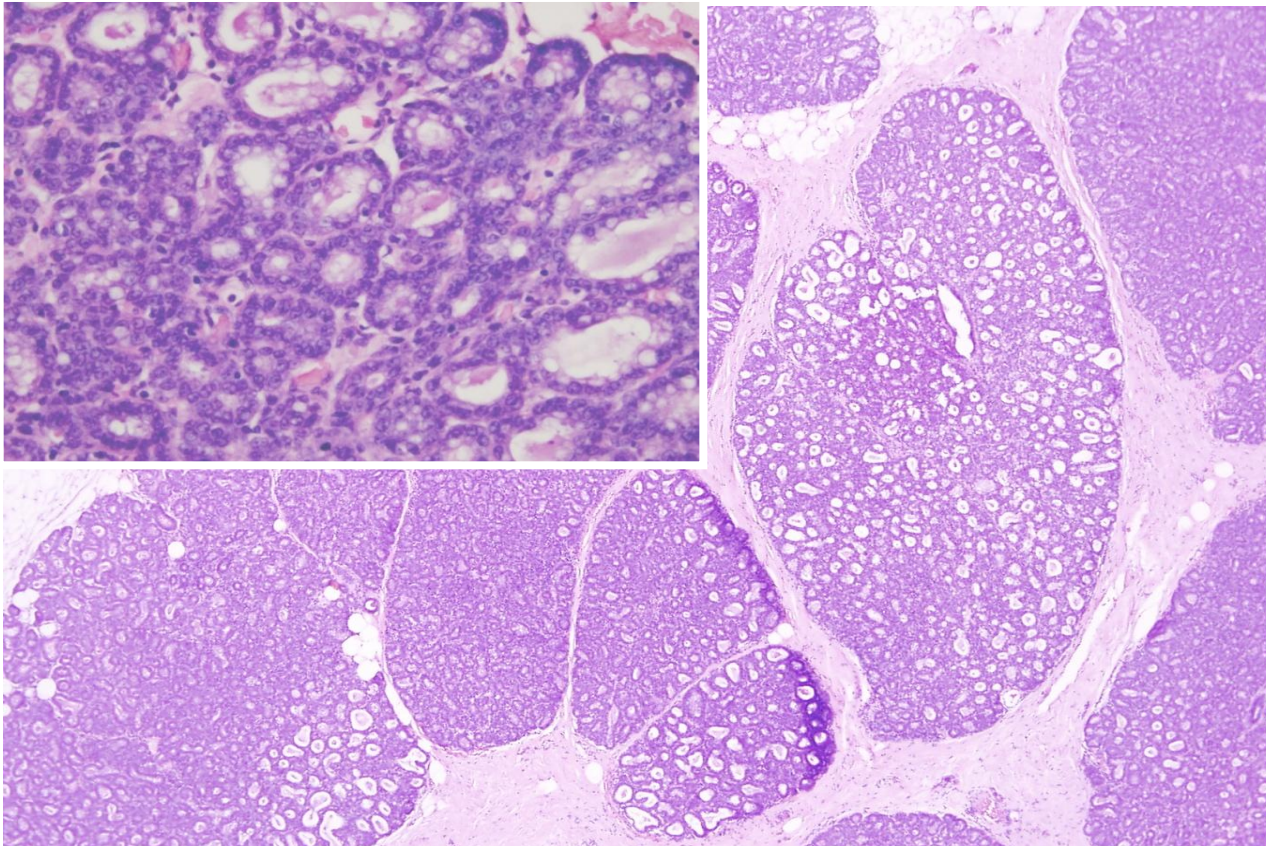


Epithélium gravide



# Phase sécrétoire

Différenciation en épithélium sécrétoire au 2<sup>ème</sup> trimestre



# Sein normal pendant l'allaitement



**Chute des hormones placentaires**

**Succion des mamelons (tétée)**



**Sécrétion d'hormones lactogéniques**

- prolactine : favorise la synthèse du lait
- ocytocine : favorise l'excrétion du lait

# Sein normal lors du sevrage



- **Phase 1 : dure de 2 à 3 jours**
  - apoptose massive
  
- **Phase 2 : dure de 3 à 8 jours**
  - remodelage de la glande

# Sein normal lors du sevrage

## 1<sup>ère</sup> phase (de 2 à 3 jours)



Dès l'arrêt des tétées



Stase lactée



Distension de l'épithélium



Induction de facteurs d'apoptose (TGFβ3)



Processus massif d'apoptose des cellules épithéliales

# Un mécanisme de protection pour le sein normal



Cette apoptose massive est bénéfique :

- «Nettoyage» de la glande mammaire
- Elimination des cellules sécrétrices devenues inutiles
- Elimination de cellules potentiellement mutées ou précancéreuses
- Élément du rôle protecteur de la grossesse dans le cancer du sein

# Sein normal lors du sevrage

## 2<sup>ième</sup> phase



Arrêt prolongé des tétées



Chute du taux d'hormones lactogéniques circulantes



Remodelage de la glande mammaire

# Remodelage de la glande mammaire : MEC



## Dégradation de la MEC par les protéases

- profil d'expression des MMPs proche de celui des cancers du sein
- présence de fragments de MEC dans le sein en involution
- rupture de la membrane basale

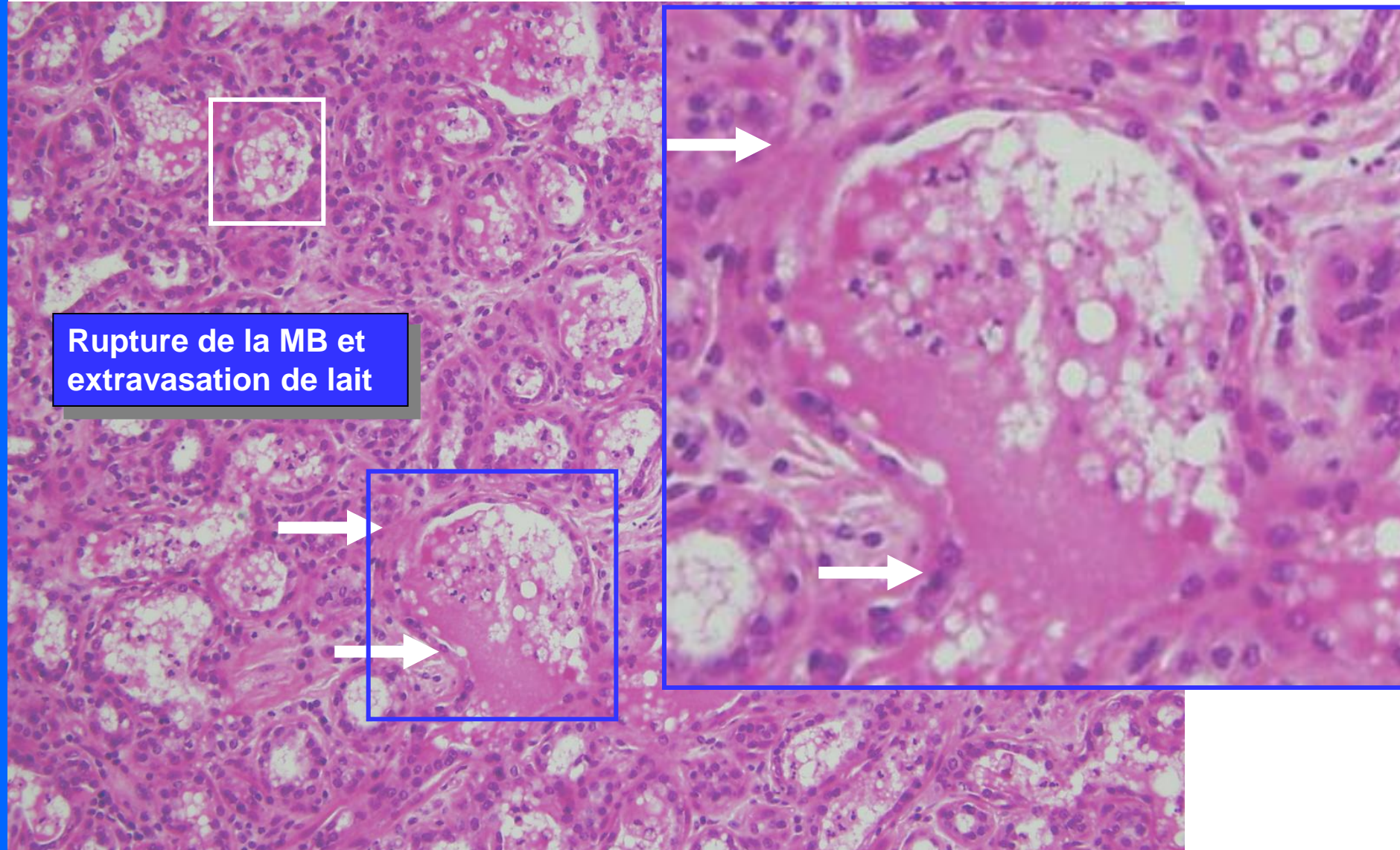
*Maller et al. Collagen architecture in pregnancy induced protection from breast cancer. J Cell Sci. 2013; in press*

*Almholt K et al. Extracellular proteolysis in transgenic mouse models of breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2007; 12(1) : 83-97*

*Lyons TR et al. Postpartum mammary gland involution drives progression of ductal carcinoma in situ through collagen and cox-2. Nature medicine. 2007; 17 (9) 1109-15*



# Remodelage de la glande mammaire : MEC



# Remodelage de la glande mammaire : inflammation



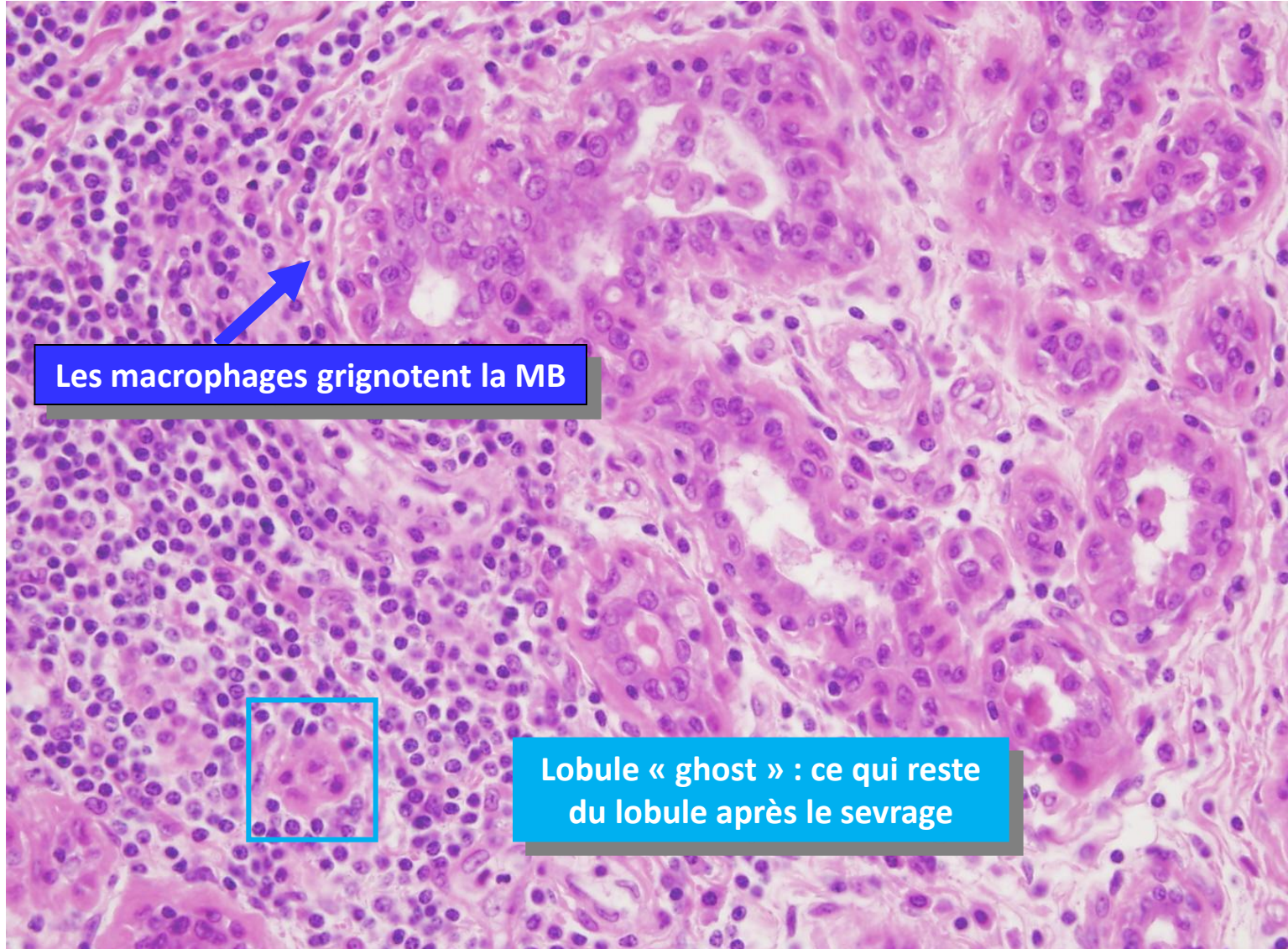
- Recrutement de macrophages
- Sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-3, IL-13)
- Sécrétion de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)
- Activation de la voie NF- $\kappa$ B

➔ **Contexte inflammatoire**

*O'Brien et al. Alternatively activated macrophages and collagen remodeling characterize the postpartum involuting mammary gland across species. Am. J Pathol. 2010;176 :1241-55*

*Schedin P et al. Microenvironnement of the involuting mammary gland mediates mammary cancer progression . J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2007; 12(1) : 71-82*

# Remodelage de la glande mammaire : inflammation



Les macrophages grignotent la MB

Lobule « ghost » : ce qui reste  
du lobule après le sevrage

# Remodelage de la glande mammaire : angiogenèse



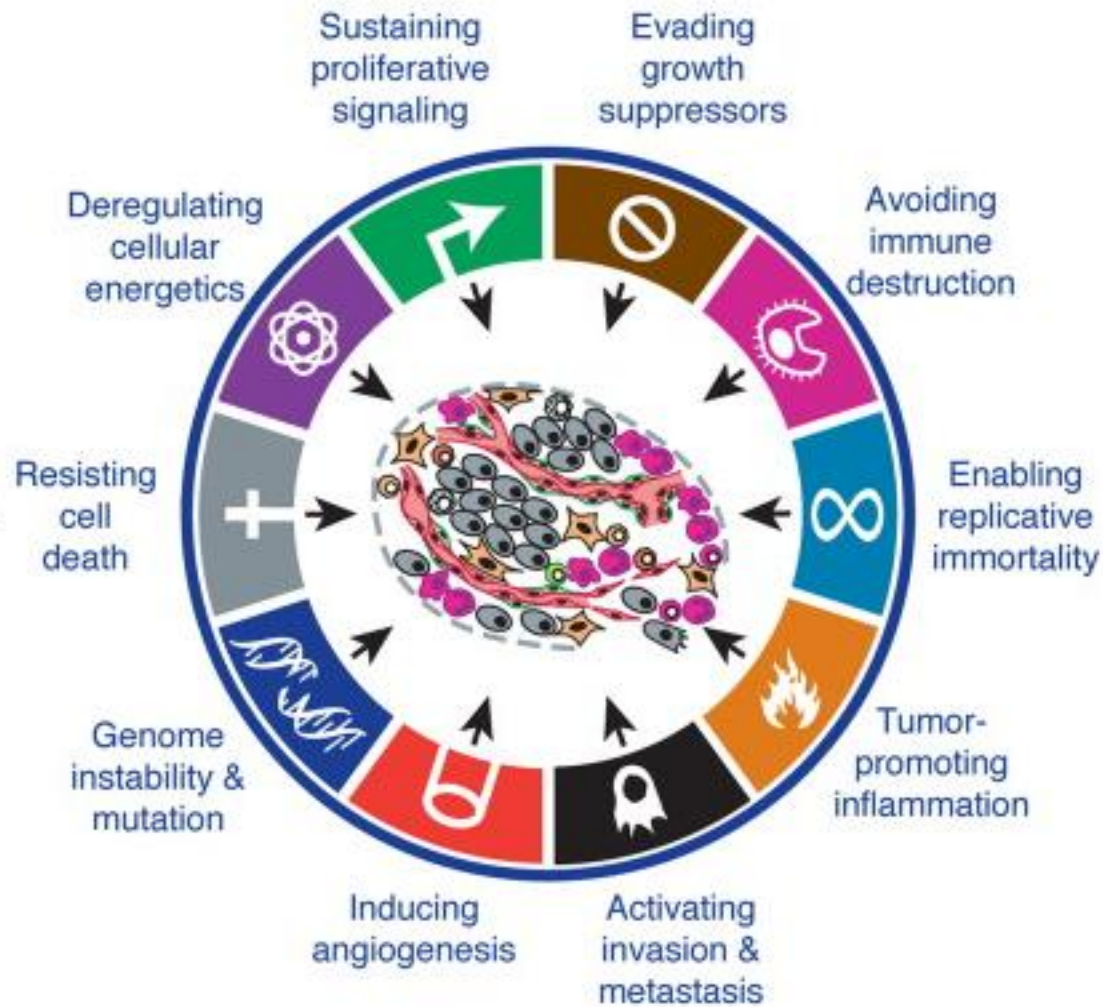
- Hypervascularisation de la glande mammaire
- Sécrétion de VEGF et de PDGF par les macrophages

➔ **Induction de l'angiogénèse**

- Sécrétion d'IGF-I et d'IGF-II

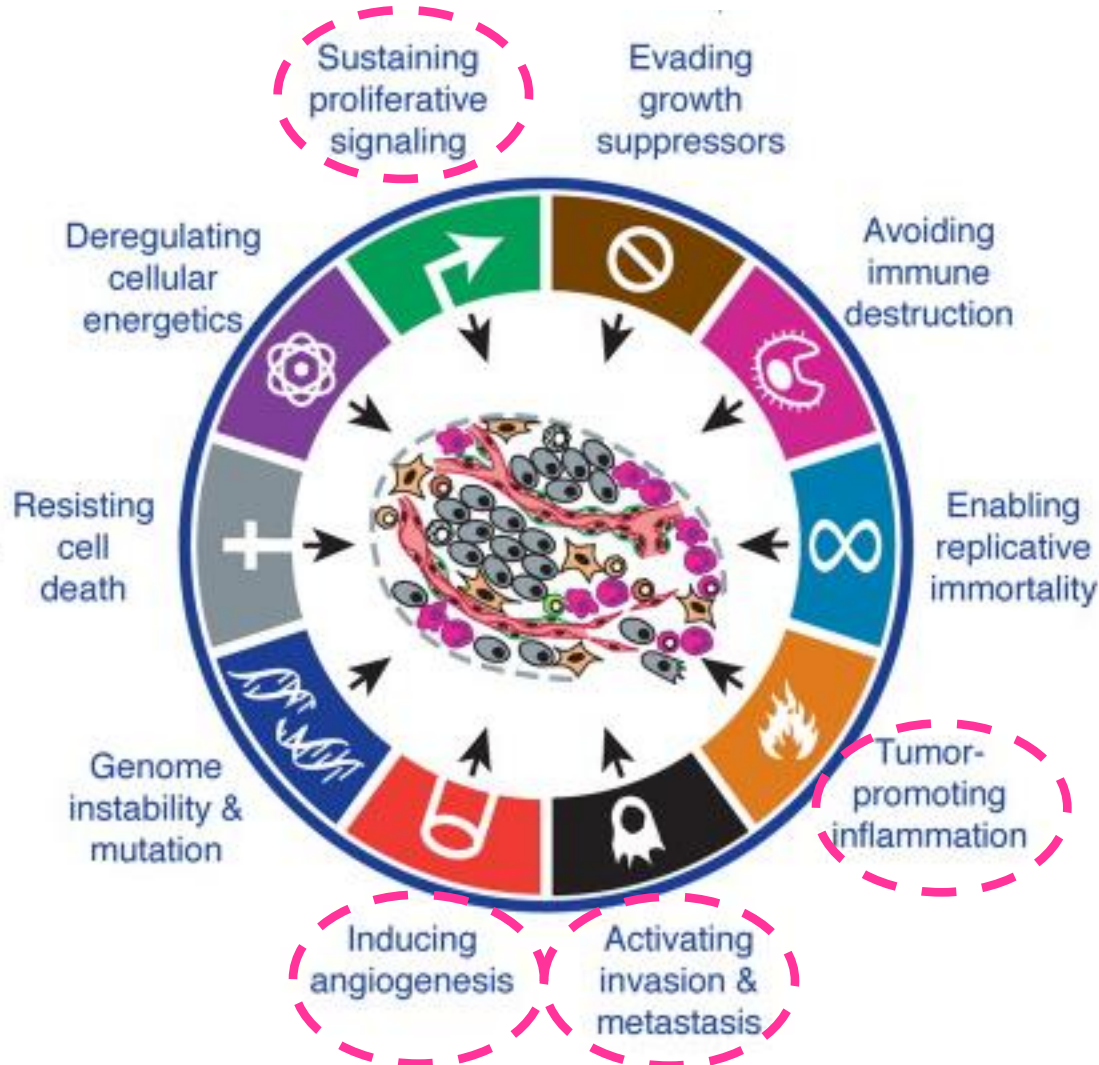
➔ **Maintien de la prolifération**

# 10 Caractéristiques des tumeurs cancéreuses



# L'involution : un micro-environnement pro-oncogénique

1. Prolifération
2. Inflammation
3. Invasion
4. Angiogenèse



# Involution : mécanisme dangereux en présence de cellules tumorales



- Les cellules cancéreuses échappent à l'apoptose massive de la 1<sup>ière</sup> phase
- L'involution lors du sevrage constitue une situation favorable à leur prolifération et leur dissémination

# Travaux *in vivo*

- McDaniel a étudié *in vivo* les interactions entre différentes MEC (provenant de glandes mammaires de rates nullipares, en involution et de matrice produite par des cellules cancéreuses) et les cellules épithéliales mammaires.
- Des cellules cancéreuses mammaires ont été mélangées avec chacune des MEC, afin de réaliser des greffes orthotopiques dans les glandes mammaires de souris immuno-déficientes.
- **Les métastases pulmonaires, hépatiques et rénales sont majorées par l'utilisation de la MEC en involution.**

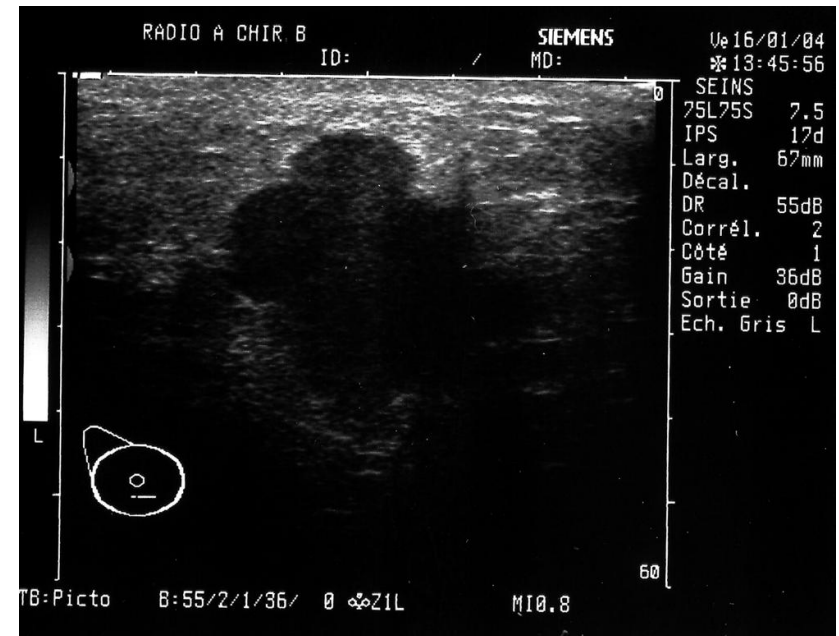


Que faire en pratique?

# Observation



- Mme S A, 32 ans, sans antécédent, consulte à 31 SA (primigeste) pour un nodule de croissance rapide du QII du sein droit
- Examen : nodule arrondi de 3x4 cm de diamètre légèrement douloureux du QII du sein droit.
- Il n'y a pas de signes inflammatoires. Ganglion axillaire mobile et non induré à droite.



# Clichés de profil de la mammographie



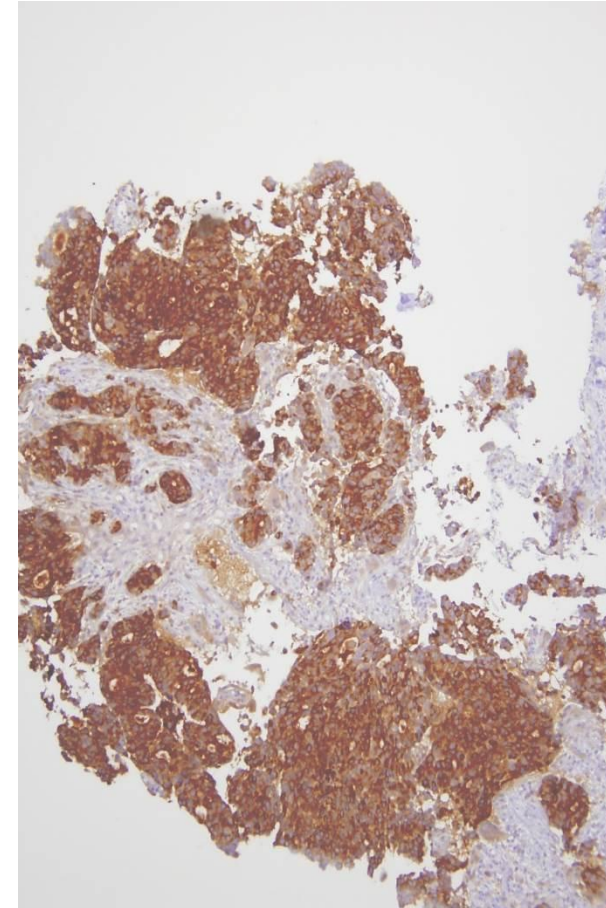
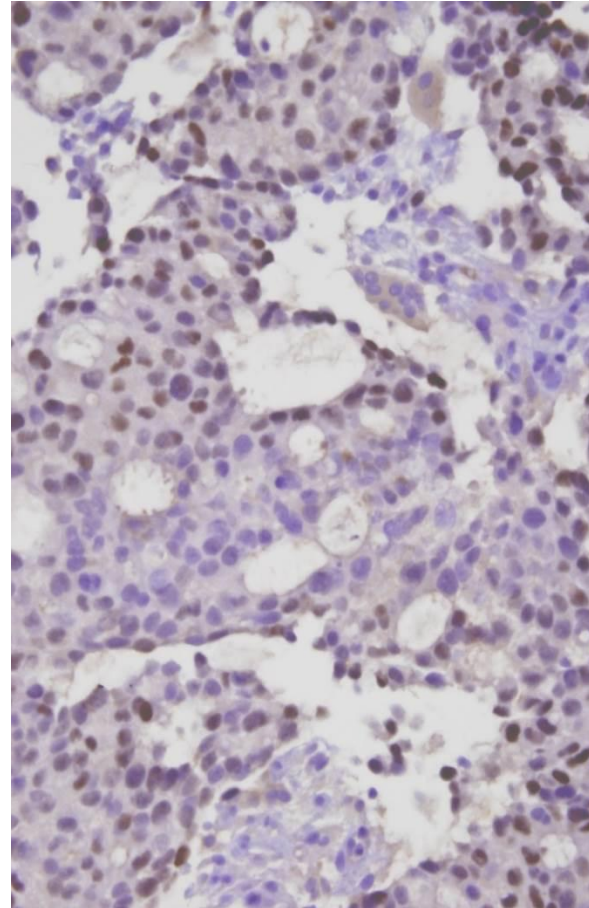
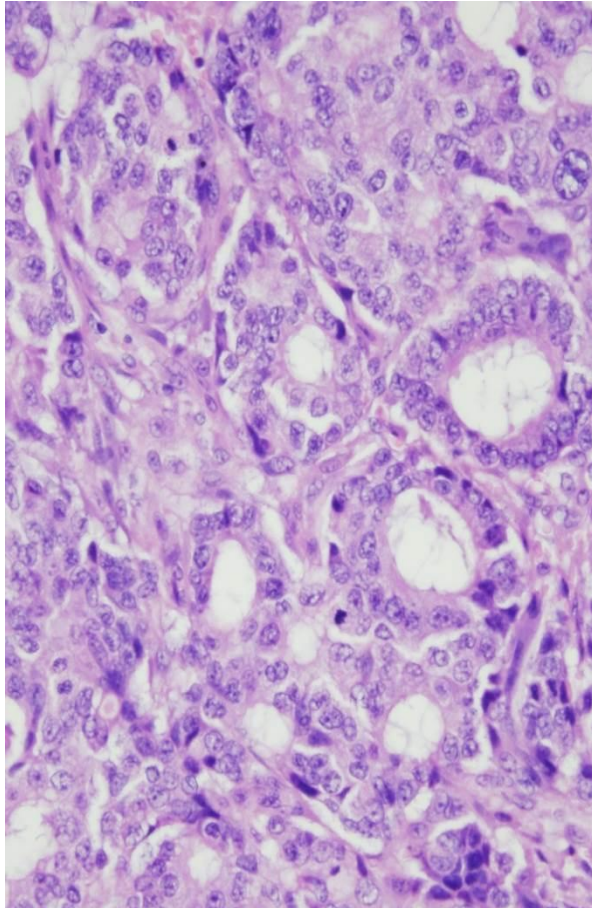
# Microbiopsie : CCI grade SBR III, RH+, HER2 négatif



CCI grade SBR III

RE ++ à +++ (60%)

pS2/TFF1 : +++ (100%)



# Résultats histologiques post-opératoires



## RCP :

- Si désir de conservation mammaire : chimiothérapie néo-adjuvante, sinon mastectomie et curage axillaire puis chimiothérapie adjuvante
- Accouchement provoqué (dès la maturité foétale)
- Poursuite chimiothérapie
- Radiothérapie
- Tamoxifène

Mastectomie et curage axillaire en cours de grossesse : CCI de grade SBR III de 35 mm N 0/11  
Après 9 ans ½ de suivi : maman et fillette vont bien

Quelle est la place de la  
chimiothérapie  
néoadjuvante pour les  
cancers de la  
grossesse?



482 identified for possible article on  
Breast Cancer during pregnancy and/or lactation



385 Full-text article assessed for inclusion



**30 independent studies included**  
- 27 with a single comparison (PABC vs. no PABC)  
- 3 comparing either BC during pregnancy and BC  
during lactation

Cancer  
gravidique

≠

Cancer du  
postpartum

# Conclusion

*« Furthermore, we believe that further studies should not consider patients diagnosed during pregnancy or shortly post-partum as one entity. This will guide further refinement of our understanding to their prognosis and biology, which would consequently impact the clinical management of these patients. » Azim*

Nous pensons que les nouvelles études ne devraient pas considérer les cancers gestationnels et du postpartum comme une seule entité. Cette distinction permettra d'affiner notre compréhension des mécanismes biologiques et pronostiques qui pourraient modifier par voie de conséquence la prise en charge des patientes.