

CANCER DU SEIN, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Cette directive clinique a été rédigée par le COMITÉ SUR LES MALADIES DU SEIN et approuvée par le Comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEURS PRINCIPAUX

Michael Helewa, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)
Pierre Lévesque, MD, FRCSC, Rimouski (Qc)
Diane Provencher, MD, FRCSC, Montréal (Qc)

Comité sur les maladies du sein

Robert H. Lea, MD, FRCSC (président), Halifax (N.-É.)
Michael Helewa, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)
Pierre Lévesque, MD, FRCSC, Rimouski (Qc)
Diane Provencher, MD, FRCSC, Montréal (Qc)
Vera Rosolowich, RN, Winnipeg (Man.)
Heather M. Shapiro, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)

Résumé

Objectif : L'objectif principal de cette directive clinique est de fournir aux médecins canadiens une information et des recommandations courantes et exactes sur :

- i) l'effet de la grossesse et de la lactation sur le risque de cancer du sein ;
- ii) le pronostic d'un cancer du sein diagnostiqué pendant la grossesse et la lactation ;
- iii) le risque de récurrence du cancer du sein lors des grossesses subséquentes ;
- iv) La possibilité de l'allaitement au sein et son impact sur le pronostic pour les femmes atteintes d'un cancer du sein.

Options : Cette directive clinique passe en revue les connaissances actuelles permettant de savoir si la grossesse et l'allaitement affectent le risque à vie de cancer du sein chez les femmes et si un cancer du sein diagnostiqué pendant la grossesse ou la période de lactation a un pronostic différent. Elle donne au clinicien des conseils sur les choix de diagnostics qui aident à identifier le cancer du sein pendant la grossesse et pendant la période de lactation. De plus, elle fait des recommandations fondées sur les preuves scientifiques pour la prise en charge de la grossesse ou de l'allaitement devant se poursuivre lorsqu'un traitement pour le cancer du sein est prévu. Elle offre aussi des recommandations aux médecins pour conseiller leurs patientes sur les grossesses et l'allaitement ultérieurs si elles ont été traitées pour un cancer du sein.

Résultats attendus : Cette directive clinique vise à aider les médecins à guider leurs patientes, en se basant sur des recommandations fondées sur des preuves scientifiques. Celles-ci peuvent permettre d'améliorer le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein pendant la grossesse et la lactation ou des

femmes déjà atteintes d'un cancer du sein qui envisagent la possibilité de nouvelles grossesses.

Preuves : On a mené une recherche sur MEDLINE, comprenant toutes les publications de 1990 à 2000, en langue anglaise, et portant sur le cancer du sein et la grossesse, du point de vue du diagnostic, du pronostic et du traitement ainsi que de celui du cancer du sein et de la lactation. L'accent a été mis sur l'effet que peut avoir le cancer du sein sur la lactation et sur le pronostic de cancer du sein après la lactation. Les auteurs ont fait revoir leur manuscrit par les membres du Comité sur les maladies du sein et ceux-ci ont établi la qualité de l'évidence sur laquelle se fondent les recommandations. Le manuscrit final a été présenté au Conseil de la SOGC pour en recevoir l'approbation et être publié. Le niveau de qualité de l'évidence appuyant les recommandations a été choisi à partir des critères du Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen de santé périodique.

Avantages, préjudices et coûts : Les médecins canadiens seront capables de conseiller leurs patientes sur la question de l'effet de la grossesse et de la lactation sur le risque à vie qu'a une femme d'être atteinte du cancer du sein. Les médecins et les patientes disposeront des outils nécessaires pour décider de la conduite à tenir vis-à-vis de la grossesse et de la lactation quand un cancer du sein est découvert pendant la grossesse et seront sensibles aux ramifications que comportent la reproduction et l'allaitement après un cancer du sein. Cette directive clinique souligne les domaines où les preuves scientifiques sont insuffisantes et proposent des directions pour la recherche.

Recommandations : Les femmes devraient être renseignées sur leur risque personnel de cancer du sein et savoir que :

- I. Des preuves solides indiquent qu'il y a une augmentation tran-

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'une procédure ou d'un mode de traitement exclusifs à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

- sitoire du risque de cancer du sein au cours des trois ou quatre années qui suivent la naissance d'un bébé unique (II-2B). Par la suite, leur risque à vie semble être plus faible que celui des femmes demeurées nullipares (II-2B).
2. Des preuves solides indiquent que la lactation fait diminuer le risque de cancer du sein avant la ménopause (II-2A). Cet effet protecteur semble être meilleur chez les femmes ayant allaité au sein pendant de longues périodes au cours de leur vie (II-2B). Les femmes présentant des antécédents familiaux pourraient potentiellement bénéficier le plus de l'allaitement au sein (II-2C). Puisque le lait maternel est l'aliment idéal pour un nouveau-né et que l'allaitement au sein est un facteur de risque modifiable, on doit encourager toutes les femmes à allaiter leurs enfants (II-2A).
 3. Il faut encourager toutes les femmes à pratiquer l'auto-examen des seins au cours de la grossesse et pendant la lactation (II-2B). Les cliniciens devraient procéder au dépistage du cancer du sein chez toutes les patientes enceintes, grâce à un examen des seins approfondi au début de la grossesse (III-B). On recommande au clinicien d'examiner les seins durant le postpartum, si la femme n'allait pas. On recommande à l'obstétricien d'examiner les seins en tout temps, durant le postpartum, si la femme présente des symptômes aux seins (III-B).
 4. Il faut encourager les médecins à avoir recours à l'échographie, à la mammographie, à la biopsie par aspiration ou à celle du sein pour évaluer des masses mammaires suspectes au cours de la grossesse et pendant la lactation, au moment opportun, de la même façon qu'il faut le faire pour les femmes qui ne sont ni enceintes ni en lactation (II-2A). L'interruption de l'allaitement pendant la durée des examens n'est pas nécessaire, ni même recommandée, à moins que des études nucléaires ne soient envisagées (III-B).
 5. Dès qu'un cancer du sein est diagnostiqué, une approche multidisciplinaire devrait être employée. Celle-ci comprend l'obstétricien, les chirurgiens, les oncologues internistes et les radio-oncologues, ainsi que les conseillers en santé du sein (II-2A).
 6. Au début de la grossesse, il faut informer la patiente quant à l'effet de la thérapie proposée sur le fœtus et sur le pronostic global pour la mère. L'interruption de grossesse doit être discutée, mais la patiente doit être informée que le pronostic ne sera pas affecté par une interruption de grossesse. Les femmes devraient être avisées que les traitements contre le cancer du sein peuvent entraîner une ménopause prématurée, surtout si une chimiothérapie est administrée à des patientes de plus de 30 ans (II-2C).
 7. Jusqu'à récemment, la mastectomie radicale modifiée était le traitement chirurgical clé contre le cancer du sein au cours d'une grossesse. Il faut envisager la possibilité d'une chimiothérapie postopératoire administrée sans délai, si nécessaire. La patiente devrait être renseignée sur l'effet de la chimiothérapie sur le fœtus et sur son potentiel reproducteur futur (II-2B). Pendant le troisième trimestre, les risques et les avantages d'un accouchement provoqué par opposition à la poursuite de la grossesse, de même que l'effet de la chimiothérapie sur le fœtus, devraient être discutés (II-2B). Les femmes traitées par chimiothérapie ou au tamoxifène ne devraient pas allaiter (III-B).
 8. Les patientes traitées pour un cancer du sein et désireuses de concevoir doivent être informées qu'une grossesse est possible et que celle-ci ne semble pas être liée à un moins bon pronostic (II-3C). Cependant, elles doivent être mises au courant que les preuves scientifiques sur lesquelles une telle opinion repose

sont relativement faibles.

9. Puisque la plupart des rechutes de cancer du sein se produisent deux à trois ans après le diagnostic initial, il faut conseiller aux patientes de remettre leur grossesse à trois ans plus tard (III-C). Si une patiente est atteinte aux ganglions lymphatiques axillaires, la recommandation de reporter la grossesse devrait être étendue à cinq ans, mais cela n'est qu'une simple opinion (III-C). Avant de chercher à concevoir, la survivante d'un cancer du sein devrait consulter un spécialiste et subir une évaluation oncologique complète.
10. Il n'y a pas de preuves solides indiquant que l'allaitement augmente le risque de rechutes d'un cancer du sein ou d'apparition d'un second cancer du sein, ou qu'il comporte un risque pour la santé de l'enfant. Il faut encourager les femmes déjà traitées pour un cancer du sein et qui ne montrent aucun signe d'une tumeur résiduelle à allaiter leurs enfants au sein (III-B).

Validation : La qualité de l'évidence, la qualité de la recherche dans les publications choisies et les recommandations qui en résultent ont été revues et discutées par les membres du Comité sur les maladies du sein de la SOGC, ainsi que par un membre du Comité d'oncologie gynécologique. On a aussi obtenu les commentaires et critiques d'évaluateurs externes, spécialisés en ce domaine.

INTRODUCTION

Le risque de contracter un cancer du sein à la suite d'une grossesse, le pronostic d'un cancer du sein diagnostiqué pendant la grossesse ou la lactation et la perspective de nouvelles grossesses et d'allaitement après qu'un cancer du sein s'est déclaré sont des questions qui préoccupent grandement les cliniciens. Chez les Canadiennes, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent, le quart des cas étant diagnostiqués avant la ménopause.^{1,2} Bien que le cancer du sein atteigne une femme sur 20 000 à l'âge de 25 ans, ce taux augmente de façon constante pour passer à 1/1 000 au cours de la trentaine, à 1/500 dans la quarantaine et à 1/300 dans la cinquantaine.

La plupart des publications sur le cancer du sein pendant la grossesse rapportent une prévalence de 3 cas par 10 000 grossesses, ce qui représente 3 % de tous les cancers du sein diagnostiqués.³ De plus, 7 % des femmes fécondes traitées pour un cancer du sein deviennent enceintes par la suite, le plus souvent au cours des cinq années qui suivent leur diagnostic et leur traitement.⁴⁻⁶

Cette directive clinique porte sur le cancer du sein, la grossesse et l'allaitement dans quatre domaines :

1. Effet de la grossesse et de la lactation sur le risque ultérieur de cancer du sein
2. Cancer du sein diagnostiqué pendant la grossesse et la lactation
3. Grossesse à la suite d'un cancer du sein
4. Allaitement au sein à la suite d'un cancer du sein.

La qualité de l'évidence rapportée dans cette directive clinique a été déterminée à partir des critères établis par le Groupe de travail canadien sur l'examen de santé périodique (Tableau 1).⁷

TABLEAU I ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE L'ÉVIDENCE ⁷	CLASSIFICATION DES RECOMMANDATIONS
<p>Les recommandations de cette directive clinique ont été pondérées en utilisant les critères d'évaluation de l'évidence établis par le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.</p> <p>I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.</p> <p>II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.</p> <p>II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.</p> <p>II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.</p> <p>III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.</p>	<p>Les recommandations de cette directive clinique ont été adaptées de la méthode de classification décrite dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.</p> <p>A : On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>B : On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>C : On dispose de données insuffisantes pour appuyer l'inclusion ou l'exclusion de cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique, mais les recommandations peuvent reposer sur d'autres fondements.</p> <p>D : On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>E : On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p>

EFFET DE LA GROSSESSE ET DE LA LACTATION SUR LE RISQUE ULTÉRIEUR DE CANCER DU SEIN

Les données d'observation indiquent que le risque de contracter un cancer du sein augmente avec la nulliparité et une première conception tardive.⁸⁻¹² Cependant, il y a aussi des preuves selon lesquelles il pourrait y avoir une augmentation transitoire des cancers du sein au cours des quelques années qui suivent une grossesse.¹³⁻¹⁶ Dans une étude prospective basée sur une population de 802 457 Norvégiennes âgées de 20 à 56 ans, on a observé 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 de 95 % 1,7–2,3).¹³ Des résultats semblables ont été observés dans une étude cas/témoins portant sur des Suédoises appariées suivant l'âge.¹⁴ Après ajustement pour la parité et l'âge à la première naissance, le risque relatif d'apparition d'un cancer du sein dans les trois ans suivant le dernier accouchement était 1,2 fois celui des femmes dont le dernier accouchement avait eu lieu 10 ans auparavant ou plus (IC de 95 % 1,02–1,44).¹⁴ Le risque semble être moindre chez les femmes qui donnent naissance à des jumeaux comparativement à celles qui ont des naissances uniques (OR 0,88, IC de 95 % 0,78–0,99).^{15,16} Certains ont, par ailleurs, mis en doute la théorie voulant qu'une grossesse à terme soit associée de façon transitoire à un risque plus élevé de cancer du sein^{17,18} et que les naissances multiples soient associées à un risque plus faible.¹⁹

Certaines données indiquent la possibilité d'un risque plus

élevé de cancer du sein pour les femmes ayant des fausses couches ou des avortements provoqués.²⁰ Après ajustement pour la parité, l'âge à la première naissance et d'autres facteurs de risque, une interruption de grossesse était associée à un RR de 1,12 (IC de 95 % 1,0–1,5).²⁰

Le lait maternel est la meilleure source de nutriments pour un bébé²¹⁻²³ et l'allaitement offre des avantages indéniables à la fois pour la mère et l'enfant.²¹⁻²³ En fait, les organisations nationales et internationales d'aide à l'enfance ont pris position de manière catégorique en faveur de l'allaitement.²¹⁻²³ On peut donc s'attendre à ce qu'un nombre croissant de femmes choisissent d'allaiter leurs enfants.

Des données fiables indiquent que la lactation a soit un effet protecteur contre le cancer du sein,²⁴⁻⁴⁰ soit un effet neutre.^{12,41-46} Des observations provenant d'études cas/témoins ajustées pour l'âge à la naissance et menées au Mexique,²⁹ aux É.-U.^{28,32,47} et en Grèce,³⁰ montrent que le risque relatif de cancer du sein avant la ménopause, chez les femmes ayant allaité, diminue à 0,5 (IC de 95 % 0,24–0,62). 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 plus bénéfique.^{30,32,33,36,40,48} Un tel effet protecteur n'a pas été observé régulièrement pour le cancer du sein post-ménopausique, mais trois études rétrospectives nord-américaines récentes ont révélé une réduction du risque de 30 à 80 % chez les femmes âgées de 50 à 79 ans ayant allaité leurs enfants.⁴⁹⁻⁵¹ D'autres études cas/témoins ont mis en doute l'effet bénéfique de l'allaitement au sein sur le risque de cancer du sein avant et

après la ménopause quand le risque est ajusté pour l'âge à la première grossesse, l'âge à la première apparition des règles, l'âge à la ménopause et l'indice de masse corporelle.^{41,42}

Sur une base strictement biologique, il est plausible que l'allaitement au sein puisse contribuer à une réduction du risque d'apparition et de progression d'un cancer du sein.⁵² L'allaitement au sein réduit le nombre d'ovulations proportionnellement à sa durée et à son intensité et maintient un niveau d'œstrogène plus bas que celui que l'on observe au cours du cycle menstruel.⁵² La lactation déclenche plusieurs modifications histologiques et fonctionnelles importantes à l'intérieur du sein. L'allaitement au sein peut mobiliser les carcinogènes endogènes et exogènes présents parmi les cellules épithéliales canalaire et lobulaires. Son influence sur ce milieu cellulaire local a été étudiée par Ing *et coll.*⁵³ chez des femmes du Sud-Est asiatique qui, pour des raisons culturelles, n'avaient allaité qu'à partir du sein droit. Ils rapportent que leur risque de cancer du sein est quatre fois plus grand du côté gauche que du côté droit.⁵³ L'allaitement au sein fait diminuer le pH, le niveau d'œstrogènes et les carcinogènes locaux des lobules et des canaux.^{54,55} Les organochlorés sont des produits lipophiles qui s'accumulent dans le tissu adipeux. Certains d'entre eux ont un léger effet œstrogénique. Quoique controversées, les données épidémiologiques indiquent que la fixation de ces xénoestrogènes sur la glande mammaire pourrait être cancérogènes pour l'humain.⁵⁶ Le lait est une voie d'excrétion importante de ces organochlorés en raison de son contenu élevé en gras.⁵⁵ Il y a une diminution des organochlorés présents dans les tissus des femmes ayant allaité leurs enfants.^{55,56} La diminution possible du risque de cancer du sein figure parmi les nombreux avantages de l'allaitement.

RECOMMANDATIONS

Les femmes devraient savoir que :

1. Des preuves solides indiquent qu'il y a une augmentation transitoire du risque de cancer du sein au cours des trois ou quatre années qui suivent la naissance d'un bébé unique (II-2B). Par la suite, leur risque à vie semble être plus faible que celui des femmes demeurées nullipares (II-2B).
2. Des preuves solides indiquent que la lactation fait diminuer le risque de cancer du sein avant la ménopause (II-2A). Cet effet protecteur semble être meilleur chez les femmes ayant allaité au sein pendant de longues périodes au cours de leur vie (II-2B). Les femmes présentant des antécédents familiaux pourraient potentiellement bénéficier le plus de l'allaitement au sein (II-2C). Puisque le lait maternel est l'aliment idéal pour un nouveau-né et puisque l'allaitement au sein est un facteur de risque modifiable, on doit encourager toutes les femmes à allaiter leurs enfants (II-2A).

CANCER DU SEIN DIAGNOSTIQUÉ PENDANT LA GROSSESSE ET LA LACTATION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes enceintes, avec une prévalence d'un à trois cas par 10 000 grossesses. Au Canada, un clinicien ne traitera en moyenne que deux ou trois cas de cancer du sein associés à une grossesse au cours de sa carrière. Il n'y a pas de preuves que la grossesse est responsable de l'apparition ou de la progression du cancer du sein. Le diagnostic d'un cancer du sein pendant la grossesse est difficile à établir en raison des changements qui se produisent au niveau des seins, surtout pendant la lactation. La détection d'anomalies dans les tissus mammaires par un examen des seins est plus difficile si la femme est en lactation; pour cette raison, certains médecins préfèrent attendre que la femme ait fini de donner le sein pour pratiquer les examens du sein habituels. Les femmes qui sont atteintes d'un cancer pendant qu'elles sont enceintes et allaitent leur nourrisson pourraient connaître un retard dans la détection, le diagnostic et le traitement de leur maladie. Pour cette raison, les patientes souffrant d'un cancer du sein pendant leur grossesse ont tendance à présenter des tumeurs plus grosses, des métastases ganglionnaires et un stade avancé de la maladie. Un examen approfondi des seins lors de la première visite prénatale, avant que l'engorgement mammaire ne survienne, peut permettre de diagnostiquer ces patientes plus rapidement.

Appariées pour l'âge et le stade, les femmes atteintes d'un cancer du sein pendant la grossesse tendent à présenter des taux de survie, après cinq et dix ans, semblables à ceux de patientes n'étant pas enceintes.⁵⁷⁻⁶¹ Cependant, certaines études cas/témoins rétrospectives ont suggéré qu'un cancer du sein pendant la grossesse pourrait présenter un moins bon pronostic quel que soit le stade de la maladie. L'une de ces études a établi une plus forte proportion du cancer inflammatoire du sein, des tumeurs plus grosses, un état récepteur négatif, une survie sans rechutes plus faible cinq ans plus tard et une survie sans métastases plus faible.⁶² Une autre étude de cohorte prospective a constaté que la lactation était également associée à un moins bon pronostic, après ajustement pour l'état ganglionnaire, la taille de la tumeur et l'âge.⁶¹

On a rapporté que le fœtus n'est pas affecté par les métastases placentaires d'un cancer du sein.⁶³

Au cours de la lactation, une femme souffrant d'un cancer du sein présente parfois des symptômes suggérant l'obstruction d'un canal galactophore. Le canal obstrué devrait répondre en moins de 72 heures à un traitement conservateur (chaleur locale, massages, changements de la position du nourrisson). Une masse persistante justifie un examen plus approfondi. Il faut soupçonner la présence d'un cancer du sein chez les femmes présentant soit une mastite récurrente au même endroit, soit une mastite afebrile qui ne répond pas aux antibiotiques.⁶⁴ Le rejet d'un sein malade par le nourrisson pourrait être une indication subtile de

la présence d'une lésion maligne sous-jacente.⁶⁴⁻⁶⁹

L'auto-examen des seins doit être encouragé pendant la grossesse et la lactation, puisque 90 % des cancers du sein sont détectés de cette façon.⁷⁰ Dès qu'on soupçonne un cancer du sein, il faut sans hésiter recommander une mammographie avec blindage abdominal et une échographie pour identifier la présence de tumeurs solides ou kystiques. La mammographie n'est pas contre-indiquée pour les femmes enceintes ou qui produisent du lait. Les techniques modernes et un blindage abdominal et pelvien adéquat minimisent l'exposition fœtale (< 50 mrad). La mammographie produit cependant des faux négatifs dans 37 % des grossesses,^{70,71} en raison de l'augmentation relative de la densité de l'eau et des changements hyperplasiques de la glande. La mammographie ne semble ni moins sensible ni moins spécifique pendant la lactation.⁷¹⁻⁷³ Un résultat de mammographie négatif ne devrait jamais faire reporter à plus tard l'évaluation d'une masse indolore. La scintigraphie ne doit être employée que si elle présente un avantage.

La biopsie par aspiration et la biopsie du sein de masses suspectes peuvent être faites en toute sécurité pendant la grossesse et la lactation.⁷⁴ La forage-biopsie présente une bonne sensibilité, mais aussi un risque légèrement plus élevé d'interprétation faussement positive pendant la lactation en raison d'une cellularité abondante, de nucléoles proéminents et de débris cellulaires, caractéristiques qui sont aussi celles d'un état cancéreux.^{75,76} Toute démarche diagnostique visant à écarter la possibilité d'un cancer du sein, notamment la biopsie, peut être menée sans sevrer le nourrisson. Des fistules mammaires peuvent être une complication possible à la suite d'une biopsie d'excision dans un endroit central ou profond à l'intérieur du sein.

Lorsqu'un cancer du sein est diagnostiqué chez une femme qui allaite, on devrait mettre fin à l'allaitement au sein et entreprendre un traitement définitif sans plus attendre.⁷⁷ L'usage d'agents radiopharmaceutiques pour la scintigraphie des os, du foie et des poumons exige parfois l'interruption de l'allaitement au sein pendant une période définie par la nature même de l'isotope et par sa posologie. Une consultation avec un spécialiste en médecine nucléaire, avant d'entreprendre l'examen diagnostique, est recommandée pour que le radionucléide qui possède le plus court temps d'excrétion dans le lait maternel puisse être utilisé.^{78,79} Discuter la possibilité de l'interruption de l'allaitement au sein plutôt que du sevrage du bébé devrait toujours avoir lieu dans un tel contexte.⁸⁰

Les femmes subissant une chimiothérapie active ne devraient pas allaiter. Les agents cytotoxiques utilisés pour une chimiothérapie postopératoire peuvent être détectés en petites quantités dans le lait maternel et ils peuvent être toxiques pour le nouveau-né.^{78,81,82} Nous ne disposons pas actuellement de connaissances sur le passage du tamoxifène dans le lait maternel, mais cet agent inhibe la production de lait et ne devrait pas être utilisé par une mère qui allaite.^{83,84}

La question d'une interruption de grossesse peut être

soulevée au début de la grossesse lors d'une consultation avec la patiente. L'interruption de grossesse peut permettre une radiothérapie postopératoire plus précoce,⁸⁵ mais elle ne semble pas améliorer le pronostic ou la survie.⁸⁵⁻⁸⁷

Le traitement de base contre le cancer du sein pendant la grossesse est la mastectomie radicale modifiée.^{60,85,86} Pour certaines patientes, on a eu recours à un traitement conservateur combinant une résection de la tumeur et le rayonnement, mais cela peut créer de l'incertitude et un retard. Mieux vaut éviter la radiothérapie pendant la grossesse, malgré le fait qu'il semble qu'avec un blindage adéquat au tout début de la grossesse, l'exposition fœtale est faible (3-9 cGy) pour une dose tumorale totale de 46 Gy. La dose fœtale tolérée pourrait être plus élevée au stade avancé de la grossesse.⁸⁷ Habituellement, on essaie de décourager les patientes de choisir des approches thérapeutiques faisant appel à la radiothérapie. Aucune étude n'a encore 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.

Une chimiothérapie postopératoire peut être administrée aux deuxième et troisième trimestres.^{77,88,89} Les médicaments tout désignés sont la doxorubicine, le cyclophosphamide et le fluorouracil.⁸⁸ La chimiothérapie peut entraîner un retard de la croissance intra-utérine, un travail prématuré, une naissance pré-terme, une neutropénie et une alopécie 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.⁹⁰ Le moment optimal pour l'accouchement devrait être choisi par l'obstétricien et l'oncologue selon les circonstances individuelles.

RECOMMANDATIONS

3. Il faut encourager toutes les femmes à pratiquer l'auto-examen des seins au cours de la grossesse et pendant la lactation (II-2B). Les cliniciens devraient procéder au dépistage du cancer du sein chez toutes les patientes enceintes, grâce à un examen des seins approfondi au début de la grossesse (III-B). On recommande au clinicien d'examiner les seins durant le postpartum, si la femme n'allait pas. On recommande à l'obstétricien d'examiner les seins en tout temps, durant le postpartum, si la femme présente des symptômes aux seins (III-B).
4. Il faut encourager les médecins à avoir recours à l'échographie, à la mammographie, à la biopsie par aspiration ou à celle du sein pour évaluer des masses mammaires suspectes au cours de la grossesse et pendant la lactation, au moment opportun, de la même façon qu'il faut le faire pour les femmes qui ne sont ni enceintes ni en lactation (II-2A). L'interruption de l'allaitement pendant la durée des examens n'est pas nécessaire, ni même recommandée, à moins que des études nucléaires ne soient envisagées (III-B).
5. Dès qu'un cancer du sein est diagnostiqué, une approche multidisciplinaire devrait être employée. Celle-ci comprend

l'obstétricien, les chirurgiens, les cancérologues internistes et les radio-oncologues, ainsi que les conseillers en santé du sein (II-2A).

6. Au début de la grossesse, il faut informer la patiente quant à l'effet de la thérapie proposée sur le fœtus et sur le pronostic global pour la mère. L'interruption de grossesse doit être discutée, mais la patiente doit être informée que le pronostic ne sera pas affecté par une interruption de grossesse. Les femmes devraient être avisées que les traitements contre le cancer du sein peuvent entraîner une ménopause prématurée, surtout si une chimiothérapie est administrée à des patientes de plus de 30 ans (II-2C).
7. Jusqu'à récemment, la mastectomie radicale modifiée était le traitement chirurgical clé contre le cancer du sein au cours d'une grossesse. Il faut envisager la possibilité d'une chimiothérapie postopératoire administrée sans délai, si nécessaire. La patiente devrait être renseignée sur l'effet de la chimiothérapie sur le fœtus et sur son potentiel reproducteur futur (II-2B). Pendant le troisième trimestre, les risques et les avantages d'un accouchement provoqué par opposition à la poursuite de la grossesse, de même que l'effet de la chimiothérapie sur le fœtus, devraient être discutés (II-2B). Les femmes traitées par chimiothérapie ou au tamoxifène ne devraient pas allaiter (III-B).

GROSSESSE À LA SUITE D'UN CANCER DU SEIN

On a fait très grand cas de la réadaptation physique et psychologique des patientes atteintes du cancer du sein. Il est donc naturel qu'avant leur ménopause, les patientes espèrent pouvoir concevoir après un traitement contre le cancer du sein. Toutes les femmes chez qui l'on a diagnostiqué un cancer du sein avant la ménopause doivent être mises au courant de leurs possibilités reproductrices.

À la suite d'un cancer du sein, la grossesse est possible. Cependant, la majeure partie des résultats portant sur son innocuité, son effet sur les rechutes ou son pronostic sont rétrospectives. Ils font appel à de petits nombres de patientes, comportent de nombreux biais et ont souvent été compilés sur plusieurs décennies.^{91,92} Ces résultats sont d'autant plus suspects que plusieurs grossesses ultérieures ne sont pas signalées.^{91,92} La survie des femmes enceintes, à la suite d'un traitement contre le cancer du sein, ne semble pas diminuer. Cependant, les graves faiblesses dont souffrent les publications médicales sur ce sujet ne permettent qu'une qualité d'évidence des niveaux II-3 ou III.

Le bon pronostic observé pour les femmes qui conçoivent après un traitement contre le cancer du sein⁹³ résulte peut-être d'un biais d'auto-sélection en faveur de la « mère saine ». Dans une étude provenant de Finlande,⁹³ les témoins qui n'ont pas conçu après un cancer du sein avaient un RR de décès de 4,8 (IC de 95 % 2,2–10,3) comparativement à celles qui avaient accouché à la suite d'un diagnostic de cancer du sein. Une grossesse ultérieure peut aussi jouer le rôle de stimulus chez des

femmes jeunes en les incitant à être à nouveau « en santé ».⁹⁴ Dans de petites études de cohortes appariées, menées de 1954 à 1986, des femmes qui avaient conçu après avoir été atteintes d'un cancer du sein ont été comparées à un groupe témoin de femmes qui n'ont pas conçu,^{6,95} sans qu'un effet préjudiciable sur une grossesse ultérieure ne soit noté.^{6,95} Dans une étude de cohorte rétrospective, basée sur la population danoise, les femmes qui avaient conçu ont vu leur risque de décès diminuer de manière statistiquement non significative (RR 0,55, IC de 95 % 0,28–1,06).⁹⁶ Une vaste série faite à l'hôpital Princess Margaret de Toronto, où l'on a suivi 136 patientes diagnostiquées au cours de cinq décennies, a révélé un taux de survie global après cinq ans de 78 %.⁹⁷

Comme les rechutes ont surtout tendance à survenir trois ans après le diagnostic et le traitement d'un cancer du sein, on conseille aux femmes de remettre une grossesse ultérieure après cette période. Cependant, il n'y a pas de données montrant clairement qu'une conception avant la fin de cette période empire le pronostic de la patiente.^{98,99} Clark et Chua¹⁰⁰ ont rapporté un taux de survie de 54 %, après cinq ans, chez des femmes ayant attendu de 6 mois à deux ans avant d'être enceintes après un traitement contre le cancer du sein, comparativement à 78 % chez celles qui ont attendu deux ans.

L'insuffisance des données nous empêche de conseiller nos patientes avec assurance au sujet d'une grossesse ultérieure à la suite d'un traitement contre le cancer du sein.⁶

RECOMMANDATIONS

8. Les patientes traitées pour un cancer du sein et désireuses de concevoir doivent être informées qu'une grossesse est possible et que celle-ci ne semble pas être liée à un moins bon pronostic (II-3C). Cependant, elles doivent être mises au courant que les preuves scientifiques sur lesquelles une telle opinion repose sont relativement faibles.
9. Puisque la plupart des rechutes de cancer du sein se produisent deux à trois ans après le diagnostic initial, il faut conseiller aux patientes de remettre leur grossesse à trois ans plus tard (III-C). Si une patiente est atteinte aux ganglions lymphatiques axillaires, la recommandation de reporter la grossesse devrait être étendue à cinq ans, mais cela n'est qu'une simple opinion (III-C). Avant de chercher à concevoir, la survivante d'un cancer du sein devrait consulter un spécialiste et subir une évaluation oncologique complète.

ALLAITEMENT AU SEIN À LA SUITE D'UN CANCER DU SEIN

Il n'y a pas de données épidémiologiques sur l'effet de l'allaitement sur le risque d'un second cancer du sein ou le risque d'une rechute dans le sein ipsilatéral (III-C).

Le traitement d'un cancer du sein peut entraver la capacité d'allaiter.¹⁰¹⁻¹⁰³ Par exemple, l'incision circumauréolaire, souvent

utilisée à des fins cosmétiques au moment de l'excision d'une tumeur, peut faire diminuer la quantité de lait pour le nourrisson, si plusieurs canaux collecteurs ou sinus galactophores ont été endommagés. La radiothérapie peut influencer de façon négative le potentiel fonctionnel du sein traité, bien que nos connaissances sur ce sujet soient principalement fondées sur des cas anecdotiques.^{101,102} La lactation est moins susceptible d'être possible dans des cas où des lésions centrales sont déjà survenues.¹⁰¹ Le rayonnement provoque dans le sein une fibrose périlobaire et périductale, une atrophie lobulaire et une sténose des canaux galactophores. L'élasticité du mamelon peut en être affectée, ce qui peut empêcher le nourrisson de prendre le sein et de téter correctement. La radiothérapie peut aussi provoquer une diminution de la production de lait dans le sein traité.¹⁰³ Tralins a rapporté que seulement 34 % des femmes ayant accouché après une radiothérapie pour cancer du sein avaient une lactogénèse adéquate leur permettant d'allaiter leur nouveau-né.¹⁰³ Dans le cas d'une mastectomie unilatérale complète, ou dans le cas d'une production de lait inadéquate dans le sein traité, il faut informer la femme qu'elle peut quand même allaiter d'un seul sein.

En raison de facteurs génétiques défavorables, les filles de mères traitées pour un cancer du sein peuvent elles-mêmes avoir un risque accru de cancer du sein, mais il n'y a pas de preuves que le lait d'une mère déjà traitée pour un cancer du sein fasse augmenter le risque que cette enfant soit atteinte de la maladie. La transmission virale oncogène par la production de lait a été démontrée chez certaines souches de souris, mais jamais chez l'humain.¹⁰⁴ Des carcinogènes potentiels sont trouvés dans le lait maternel humain, mais on ne connaît pas d'effet ou de facteur de risque associés pour le nourrisson en ce qui a trait au risque d'un cancer quelconque.^{105,106}

Des études cas/témoins portant sur l'apparition du cancer du sein au cours de la vie de filles ayant été allaitées pendant leur enfance ont montré soit un risque non modifié,¹⁰⁷ soit une diminution du risque de cancer du sein de l'ordre de 25 à 35 %.^{104,108,109}

Du point de vue des risques pour l'enfant, l'allaitement au sein par une mère déjà traitée pour un cancer du sein n'est pas contre-indiqué.¹¹⁰ Étant donné les nombreux avantages que procure l'allaitement au sein, autant pour les enfants que pour les mères elles-mêmes, il faut encourager les femmes déjà traitées pour un cancer du sein, et qui ne montrent aucun signe d'une tumeur résiduelle, à nourrir leurs nourrissons au sein (III-B).

RECOMMANDATIONS

10. Il n'y a pas de preuves solides indiquant que l'allaitement augmente le risque de rechutes d'un cancer du sein ou d'apparition d'un second cancer du sein, ou qu'il comporte un risque pour la santé de l'enfant. Il faut encourager les femmes déjà traitées pour un cancer du sein et qui ne mon-

trent aucun signe d'une tumeur résiduelle à allaiter leurs enfants au sein (III-B).

J Obstet Gynaecol Can 2002;24(2):172-80.

RÉFÉRENCES

1. Canadian Cancer Statistics 2001, Toronto, Canada, 2001.
2. Hoover HC. Breast cancer during pregnancy and lactation. *Surg Clin North Am* 1990;70:1151-63.
3. Gallenberg MM, Lopines CL. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;65:369-70.
4. Kalache A, Vessey MP, McPherson K. Lactation and breast cancer. *Br Med J* 1980;280:223.
5. Donegan WL. Menstrual cycle and breast cancer [Comment]. *J Surg Oncol* 2000;74(3):237.
6. Gemignani ML, Petrek JA, Borgen PI. Breast cancer and pregnancy [Review] [76 refs]. *Surg Clin North Am* 1999;79(5):1157-69.
7. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on the Periodic Health Exam. Ottawa: Canada Communication Group; 1994. p. xxxvii.
8. Kelsey J. A review of the epidemiology of human breast cancer. *Epidemiol Rev* 1979;1:74-109.
9. Willett W, Stampfer M, Colditz A, et al. Dietary fat and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987;316:22-8.
10. Kelsey J, Berkowitz G. Breast cancer epidemiology. *Cancer Res* 1988;48:5615-23.
11. 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(1):5-9.
12. Ramon JM, Escriva JM, Casas I, Benet J, Iglesias C, Gavalda L, et al. Age at first full term pregnancy, lactation and parity and risk of breast cancer: a case-control study in Spain. *Eur J Epidemiol* 1996;12(5):449-53.
13. Albertktsen 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 Norwegian women. *Br J Cancer* 1995;72(2):480-4.
14. Leon DA, Carpenter LM, Broeders MJ, Gunnarskog J, Murphy MF. Breast cancer in Swedish women before age 50: evidence of a dual effect of completed pregnancy. *Cancer Causes Control* 1995;6(4):283-91.
15. Lambe M, Hsieh C, Tsai S, Ekblom A, Adami HO, Trichopoulos D. Maternal risk of breast cancer following multiple births: a nation-wide study in Sweden. *Cancer Causes Control* 1996;7(5):533-8.
16. Albertktsen G, Heuch I, Kvale G. Multiple births, sex of children and subsequent breast cancer risk for the mothers: a prospective study in Norway. *Int J Cancer* 1995;60(3):341-4.
17. Cummings P, Weiss NS, McKnight B, Stanford JL. Estimating the risk of breast cancer in relation to the interval since last term pregnancy. *Epidemiology* 1997;8(5):488-94.
18. Cummings P, Stanford JL, Daling JR, Weiss NS, McKnight B. Risk of breast cancer in relation to the interval since last full term pregnancy. *Br Med J* 1994;308(6945):1672-4.
19. Dietz AT, Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R. Multiple births and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1995;62(2):162-4.
20. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Willett WC. Pregnancy termination in relation to risk of breast cancer. *J Am Med Assoc* 1996;275(4):283-7.
21. Innocenti Declaration: On the Protection, Promotion and Support of Breastfeeding. 1 August, 1990, Florence, Italy. WHO/UNICEF policymaker's meeting on Breastfeeding in the 1990s: A Global Initiative.
22. American Academy of Pediatrics, Work Group on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997;100(6):1035-8.
23. Canadian Paediatric Society, Dietitians of Canada and Health Canada. Nutrition for Healthy Term Infants. (1998). Minister of Public Works and Government Services Canada, Ottawa.

24. Egan KM, Stampfer MJ, Rosner BA, et al. Risk factors for breast cancer in women with a breast cancer family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:359-64.
25. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L. Breastfeeding experience and breast cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(5):365-9.
26. McCredie M, Paul C, Skegg DC, Williams S. Reproductive factors and breast cancer in New Zealand. *Int J Cancer* 1998;76(2):182-8.
27. Lopez-Carrillo L, Bravo-Alvarad J, Poblano-Verastegui O, Ortega Altamirano D. Reproductive determinants of breast cancer in Mexican women. *Ann NY Acad Sci* 1997;837:537-50.
28. Enger SM, Ross RK, Henderson B, Bernstein L. Breastfeeding history, pregnancy experience and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 1997;76(1):118-23.
29. Romieu I, Hernandez-Avila M, Lazcano E, Lopez L, Romero-Jaine R. Breast cancer and lactation history in Mexican women. *Am J Epidemiol* 1996;143(6):543-52.
30. Katsouyanni K, Lipworth L, Trichopoulos A, Samoli E, Stuver S, Trichopoulos D. A case-control study of lactation and cancer of the breast. *Br J Cancer* 1996;73(6):814-8.
31. Brinton L, Potischman NA, Swanson CA, Schoenberg JB, Coates RJ, Gammon MD, et al. Breastfeeding and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 1995;6(3):199-208.
32. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330(2):81-7.
33. Chilvers CED, and the UK National Case-control Study Group. Breastfeeding and risk of breast cancer in young women. *Br Med J* 1993;307:17-20.
34. Yoo K, Tajima K, Kuroishi T, et al. Independent protective effect of lactation against breast cancer: a case control study in Japan. *Am J Epidemiol* 1992;135(7):726-33.
35. Siskind V, Shofield F, Rice D, et al. Breast cancer and breastfeeding: results from an Australian case-control study. *Am J Epidemiol* 1989;130:229-39.
36. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, et al. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. *J Clin Epidemiol* 1989;42(10):963-73.
37. Yuan JM, Yu MC, Ros RK, et al. Risk cancer for breast cancer in Chinese women in Shanghai. *Cancer Res* 1988;48:1949-53.
38. Tao SC, Yu MC, Ross RK, Xiu KW. Risk factors for breast cancer in Chinese women of Beijing. *Int J Cancer* 1988;42:495-8.
39. Kvåle G, Heuch I. Lactation and cancer risk: is there a relation specific to breast cancer? *J Epidemiol Community Health* 1987;42:30-7.
40. McTiernan A, Thomas DB. Evidence for a protective effect of lactation on risk of breast cancer in young women: results from a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986;124:353-8.
41. Stuver SO, Hsieh CC, Bertone E, Trichopoulos D. The association between lactation and breast cancer in an international case-control study: a re-analysis by menopausal status. *Int J Cancer* 1997;71:166-9.
42. Negri E, Braga C, La Vecchia C, Levi F, Talamini R, Franceschi S. Lactation and the risk of breast cancer in an Italian population. *Int J Cancer* 1996;67:161-4.
43. Yang PS, Yang TL, Liu CL, Wu CW, Shen CY. A case-control study of breast cancer in Taiwan - a low-incidence area. *Br J Cancer* 1997;75:752-6.
44. Michels KB, Willet WC, Rosner BA, et al. Prospective assessment of breast-feeding and breast cancer incidence among 89,887 women. *Lancet* 1996;347(8999):431-6.
45. London SJ, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Lactation and risk of breast cancer in a cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1990;132:17-26.
46. Adami H, Bergstrom R, Lund E, et al. Absence of association between reproductive variables and the risk of breast cancer in young women in Sweden and Norway. *Br J Cancer* 1990;62:122-6.
47. Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE, Moysich KB, Muti P, Laughlin R, et al. Lactation history and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1997;146(11):932-8.
48. Marcus PM, Baird DD, Millikan RC, Moorman PG, Qaqish B, Newman B. Adolescent reproductive events and subsequent breast cancer risk. *Am J Public Health* 1999;89:1244-7.
49. Newcomb PA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Trentham-Dietz A, Greenberg ER, Baron JA, et al. Lactation in relation to postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1999;150:174-82.
50. Furberg H, Newman B, Moorman P, Millikan R. Lactation and breast cancer risk. *Int J Epidemiol* 1999;28:396-402.
51. Tovar-Guzmán V, Hernandez-Girón C, Lazcano-Ponce E, Romieu I, Hernández Avila M. Breast cancer in Mexican women: an epidemiological study with cervical cancer control. *Salud Pública* 2000;34:113-9.
52. Mc Neilly AS, Tay CC, Glassier A. Physiological mechanism underlying lactational amenorrhea. *Ann NY Acad Sci* 1994;709:145.
53. Ing R, Ho JHC, Petrakis NL. Unilateral breastfeeding and breast cancer. *Lancet* 1977;2:124-7.
54. Kennedy KI. Effects of breastfeeding on women's health. *Int J Gynecol Obstet* 1994;47 Suppl:S11-S21.
55. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Medical progress: breast cancer. *N Engl J Med* 1992;327:319-28.
56. Moysich KB, Ambrosone CB, Vena JE, Shields PG, et al. Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(3):181-8.
57. Schecter A, Ryan JJ, Papke O. Decrease in levels and body burden of dioxins, dibenzofurans, PCBS, DDE, and HCB in blood and milk in a mother nursing twins over a thirty-eight month period. *Chemosphere* 1998;37(9-12):1807-16.
58. Dewailly E, Ayotte P, Brisson J. Protective effect of breastfeeding on breast cancer and body burden of carcinogenic organochlorines. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:803.
59. 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(2):204-11.
60. Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994;74(1 Suppl):518-27.
61. Chang YT, Loong CC, Wang HC, Jwo SC, Lui WY. Breast cancer and pregnancy. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei* 1994;54(4):223-9.
62. Shivers SA, Miller DS. Pre-invasive and invasive breast and cervical cancer prior to or during pregnancy. *Clin Perinatol* 1997;24(2):369-89.
63. Lethaby AE, O'Neill MA, Mason BH, Holdaway IM, Harvey VJ. Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. *Auck Breast Cancer Study Group. Int J Cancer* 1996;67(6):751-5.
64. Petok ES. Breast cancer and breastfeeding: five cases. *J Hum Lact* 1995;11:205-9.
65. Mäkanjuola D. A clinico-radiological correlation of breast diseases during lactation and the significance of unilateral failure of lactation. *West Afr J Med* 1998 Oct-Dec;17(4):217-23.
66. Saber A. The milk rejection sign: a natural tumor marker. *Am Surg* 1996;62:998-9.
67. Hadary A, Zidan J, Oren M. The milk rejection sign and earlier detection of breast cancer. *Harefuah* 1995;128:680-1.
68. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, Bonichon F, Julien JP, Charpin C, 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(5):720-7.
69. Goldsmith HS. Milk rejection sign of breast cancer. *Am J Surg* 1974;127:280-1.
70. Sorosky JL, Scott-Conner CE. Breast disease complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25(2):353-63.
71. Samuels TH, Liu FF, Yaffee M, Haider M. Gestational breast cancer. *Can Assoc Radiol J* 1998;49(3):172-80.
72. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy associated breast cancer. *Radiology* 1994;191(1):245-8.
73. Swinford AE, Adler DD, Garver KA. Mammographic appearance of the breasts during pregnancy and lactation: false assumptions. *Acad Radiol* 1998;5(7):467-72.
74. Collins JC, Liao S, Wile AG. Surgical management of breast masses in pregnant women. *J Reprod Med* 1995;40(11):785-8.

75. Mitre BK, Kanbour AI, Mauser N. Fine needle aspiration biopsy of breast carcinoma in pregnancy and lactation. *Acta Cytol* 1997;41(4):1121-30.
76. Gupta RK, McHutchison AG, Dowle CS, Simpson JS. Fine-needle aspiration cytodiagnosis of breast masses in pregnant and lactating women and its impact on management. *Diagn Cytopathol* 1993;9(2):156-9.
77. Hornstein E, Skornick Y, Rozin R. The management of breast carcinoma in pregnancy and lactation. *J Surg Oncol* 1982;21:179-82.
78. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:137-5.
79. Riordan J, Auerbach KG. Isotope use in breastfeeding mothers, Chap 17. In: *Breastfeeding and Human lactation*. 2nd ed. Jones and Bartlett Publishers, Sudbury MA. 1999.
80. Coackley AJ, Mountford PJ. Nuclear medicine and nursing mother. *Br Med J* 1985;291:159-60.
81. Amato D, Niblett JS. Neutropenia from cyclophosphamide in breast milk. *Med J Aust* 1977;1:383-4.
82. Johns DG, Rutherford L, Leighton PC. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:978-80.
83. Masala A, Delitala G, Lo Dico G, Stoppelli I, Alagna S, Devilla L. Inhibition of lactation and inhibition of prolactin release after mechanical breast stimulation in puerperal women given tamoxifen or placebo. *Br J Obstet Gynecol* 1978;85:134-7.
84. Shaaban MM. Suppression of lactation by an antiestrogen, tamoxifen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1975;4:167-9.
85. Marchant DJ. Breast cancer in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37(4):993-7.
86. Petrek JA. Breast cancer and pregnancy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16:113-21.
87. Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J, Balafouta E, Karinov E, Kollaros N, et al. Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(4):995-9.
88. Espie M, Curvier C. Treating breast cancer during pregnancy. What can be taken safely? *Drug Saf* 1998;18(2):135-42.
89. Ezzat A, Raja MA, Berry J, Zwaan FE, Jamshed A, Rhydderch D, et al. Impact of pregnancy on non-metastatic breast cancer: a case-control study. *Clin Oncol R Coll Radiol* 1996;8(6):367-70.
90. Myers SE, Schilsky RJ. Prospects for fertility after cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1992;19:597-604.
91. Petrek JA. Pregnancy safety after breast cancer. *Cancer* 1994;74(1 Suppl):528-31.
92. Surbone A, Petrek JA. Childbearing issues in breast carcinoma survivors. *Cancer* 1997;79(7):1271-8.
93. Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: a healthy mother effect. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(3):818-23.
94. Dow KH. Having children after breast cancer. *Cancer Pract* 1994;2(6):407-13.
95. Dow KH, Harris JR, Roy C. Pregnancy after breast conserving surgery and radiation therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16:131-7.
96. Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast cancer treatment? *Lancet* 1997;350(9074):319-22.
97. Clark RM, Reid J. Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1978;4(7-8):693-8.
98. Harvey JC, Rosen PP, Ashikari R, Robbins GF, Kinne DW. The effect of pregnancy on the prognosis of carcinoma of the breast following radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1981;153(5):723-5.
99. Mignot L, Morvan F, Berdah J, Querleu D, Laurent JC, Verhaeghe M, et al. Pregnancy after treated breast cancer: Results of a case-control study [French]. *Presse Medicale*. 1986;15(39):1961-4.
100. Clark RM, Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin Oncol* 1989;1(1):11-18.
101. Higgins S, Haffty BG. Pregnancy and lactation after breast-conservative therapy for early stage breast cancer. *Cancer* 1994;73:2175-80.
102. David FC. Lactation following primary radiation therapy for carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1425.
103. Tralins AH. Lactation after conservative breast surgery combined with radiation therapy. *Am J Clin Oncol* 1995;18:40-3.
104. Titus-Ernstoff L, Egan KM, Newcomb PA, et al. Exposure to breast milk in infancy and adult breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:921-4.
105. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health. PCBs in breast milk (RE9420): Policy statement. *Pediatrics* 1994;94:122-3.
106. Somogyi A, Beck H. Nurturing and breast-feeding: exposure to chemicals in breast milk. *Environ Health Perspect* 1993;101 Suppl 2:45-52.
107. Ekbohm A, Hsieh CC, Trichopoulos D, Yen YY, Petridou E, Adami HO. Breast-feeding and breast cancer in the offspring. *Br J Cancer* 1993;67:842-5.
108. Freudenheim J, et al. Exposure to breast milk in infancy and the risk of breast cancer. *Epidemiology* 1994;5:324-31.
109. Weiss HA, Potischman NA, Brinton LA, Brogan D, Coates RJ, Gammon MD, et al. Prenatal and perinatal risk factors for breast cancer in young women. *Epidemiol* 1997;8(2):181-7.
110. Lawrence RA. Breastfeeding, a guide for the medical profession. 4th ed. Mosby-Year Books: 1994. p.205.