

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Scuola di Dottorato in Ginecologia Oncologica

***TUMORE DELLA MAMMELLA IN GRAVIDANZA:
FATTORI DI PROGNOSI E RISULTATI CLINICI IN
UNO STUDIO CASO CONTROLLO***

Tesi di dottorato di:

ELENA CIRIELLO

Matr. 534628

Relatore: Prof. Luigi FRIGERIO

Correlatore: Dr. Fedro Alessandro PECCATORI

XXIII ciclo

INDICE

Introduzione	pg 3
Tumore mammario in gravidanza	pg 6
Clinica e diagnosi	pg 9
Anatomia patologica e fattori biologici	pg 14
Stadiazione	pg 18
Conduzione clinica	pg 23
Trattamento chirurgico e radioterapia	pg 24
Trattamento medico	pg 29
Management della gravidanza	pg 36
Obiettivo	pg 38
Materiali e metodi	pg 39
Risultati	pg 45
Discussione	pg 56
Bibliografia	pg 61

INTRODUZIONE

Studi epidemiologici condotti nell'ultimo decennio stimano, approssimativamente, che l'incidenza di neoplasie maligne durante la gravidanza sia dello 0,1%.

Qualunque tumore maligno può verificarsi durante la gravidanza, ma i più comuni sono il tumore della cervice, il tumore della mammella, il melanoma, i linfomi e le leucemie.

Non esistono linee guida standard nella gestione di queste pazienti, per cui spesso è necessario un lavoro di equipe che coinvolga l'ostetrico, l'oncologo, l'ematologo, il chirurgo e lo psicologo per gestire in modo ottimale il caso.

E' importante sottolineare che durante la valutazione della paziente sono da tenere in massima considerazione l'effetto della gravidanza sul tumore, l'effetto del tumore sulla gravidanza, come proteggere il feto dagli effetti collaterali della terapia per la neoplasia, come salvaguardare la vita della madre e quali siano i desideri della coppia.

L'effetto del trattamento sulla fertilità futura è anch'esso importante ma non peculiare per la gravidanza.

Il carcinoma della mammella è la neoplasia più frequente nelle donne dei Paesi industrializzati ed è la maggior causa di morbilità e mortalità oncologiche. Esiste un'ampia variabilità geografica: è quasi 10 volte più frequente nelle popolazioni ricche dell'Occidente rispetto ai Paesi del Terzo Mondo ed è più frequente nelle aree urbane e nelle classi sociali a più alto tenore di vita. In Italia si stimano circa 40.000 nuovi casi all'anno. Globalmente, nei Paesi Occidentali la mortalità per carcinoma mammario rappresenta la prima causa di morte per tumore nella donna e la prima causa di morte in assoluto per le decadi 40-60 anni.

Il rischio di sviluppare il carcinoma della mammella è stato associato ad un insieme di fattori di ordine genetico, familiare, endocrino, dietetico, ambientale e di abitudini di vita.

Dal punto di vista genetico non esiste una mutazione univocamente associata al rischio di sviluppare una neoplasia mammaria; dal 5 al 10% dei carcinomi mammari compaiono come risultato di specifiche mutazioni in geni ad elevata penetranza, trasmesse con meccanismo mendeliano di tipo dominante e sono relative agli oncogeni soppressori BRCA1 e BRCA2. Allo stato attuale delle conoscenze circa i due terzi delle famiglie con carcinomi mammari ereditari sembrano però presentare dei meccanismi di promozione neoplastica non BRCA1/2 associati.

Dal punto di vista endocrinologico esistono diverse ipotesi in merito al ruolo dell'estradiolo e del progesterone nel promuovere la neoplasia mammaria. Un tempo prolungato di esposizione agli ormoni riproduttivi è considerato un fattore di rischio, mentre la perdita della funzione ovarica in età precoce svolge un ruolo protettivo. I fattori di rischio sono quindi rappresentati dal menarca precoce, dalla menopausa tardiva, dall'età avanzata della prima gravidanza e dalla nulliparità. Globalmente le donne che hanno partorito hanno, nel corso della loro vita, un rischio inferiore rispetto alle nullipare di sviluppare la neoplasia mammaria. Questo dato viene spiegato con l'ipotesi che la gravidanza, stimolando la proliferazione di cellule ai primi stadi della trasformazione neoplastica, aumenti il rischio a breve termine, conferendo però una protezione a lungo termine in quanto induce una differenziazione irreversibile delle cellule mammarie suscettibili di successiva trasformazione neoplastica. Anche le modificazioni fisiologiche della ghiandola durante l'allattamento sembrano svolgere un ruolo protettivo particolarmente per la neoplasia ad insorgenza in età premenopausale, specie per donne che hanno allattato in età molto giovane.

Per quanto riguarda la dieta, vista la varietà di cibi assunti sono ancora molti gli aspetti da chiarire circa i precisi alimenti e il rischio di neoplasia.

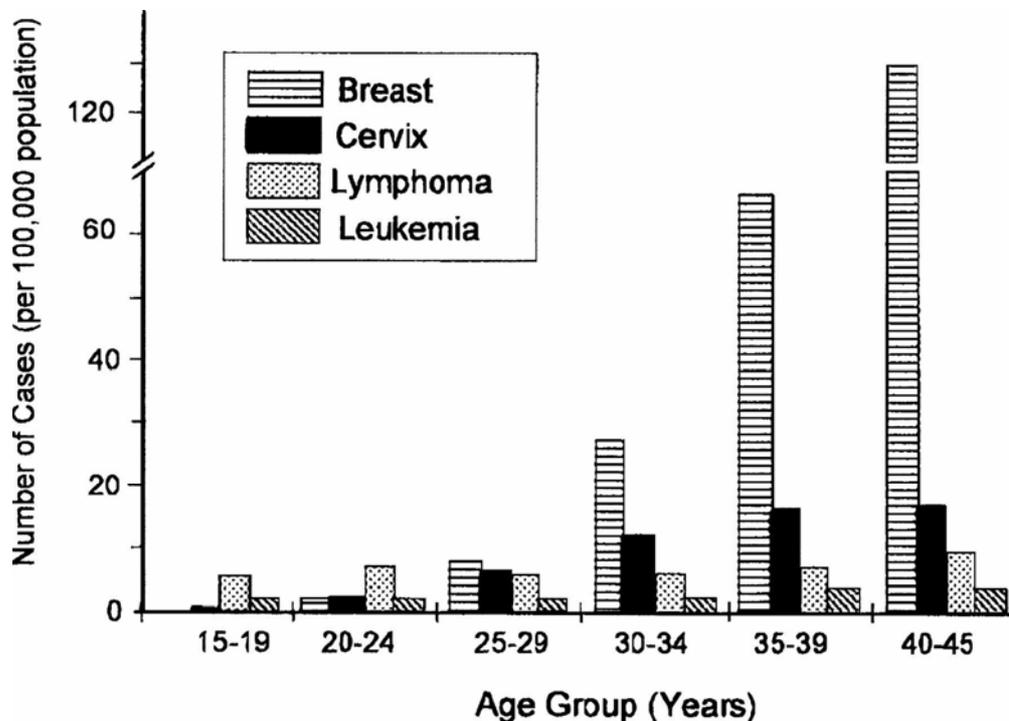
La presenza di un pregressa patologia mammaria rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di un tumore primitivo controlaterale. Le patologie mammarie benigne non proliferative non comportano un aumento del rischio di tumore, al contrario delle patologie proliferative senza atipie dell'iperplasia atipica che implicano un modesto/notevole incremento del rischio.

L'assunzione di ormoni esogeni da soli non aumenta, o aumenta modestamente il rischio di carcinoma mammario. In contrasto, l'aggiunta di progestinici sintetici incrementa il rischio di sviluppare la neoplasia nelle donne in trattamento o a breve distanza dalla sua interruzione.

TUMORE MAMMARIO IN GRAVIDANZA

Il carcinoma della mammella è la più frequente neoplasia maligna diagnosticata durante la gravidanza, con una prevalenza di 1:3000-10.000 gravidanze¹⁻³ ed un'incidenza variabile fra 0,2 e 3,8% di tutti i tumori maligni, ma considerando le donne in età fertile (< 45 anni) l'incidenza sale al 7-14%.^{2,4} E' verosimile che questa incidenza possa aumentare nel futuro, dato che sempre più di frequente le donne posticipano la gravidanza dopo i 35 anni, quando il rischio di sviluppare una neoplasia mammaria aumenta.^{3,5} Le neoplasie più frequenti sono quelle che hanno un'incidenza maggiore durante l'età fertile, in particolare i tumori della mammella, il cervicocarcinoma, i linfomi e le leucemie acute come mostrato nel grafico 1.⁶

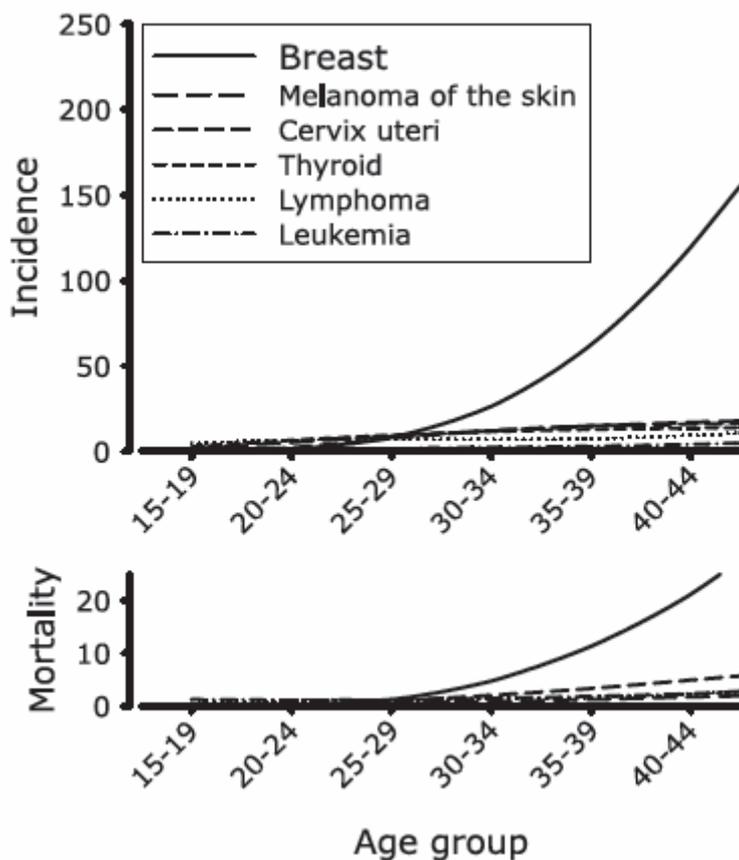
Grafico 1. Incidenza dei tumori maligni in età fertile



Dato che esiste una chiara tendenza a posticipare la gravidanza, è probabile che l'associazione tumore/gravidanza diventi meno rara, tenendo conto che l'età è il fattore di rischio più importante per la maggior parte dei tumori solidi.

Il tumore mammario resta comunque un evento raro nelle giovani donne: al di sotto dei 40 anni si manifesta in meno del 10% delle pazienti affette da neoplasia mammaria; però nei paesi industrializzati rappresenta la più comune causa di morte in donne dai 30 anni in poi e l'incidenza è maggiore rispetto ad altri tumori come mostrato nel grafico 2.⁵

Grafico 2. Incidenza e mortalità dei più comuni tumori maligni diagnosticati in età fertile



Comunemente si considera il carcinoma mammario in gravidanza una neoplasia che insorga durante la gravidanza, durante l'allattamento o durante i primi 12 mesi dal parto.^{7,8} Sembra però più logico considerare separatamente il tumore mammario che si verifica durante la gravidanza rispetto alle neoplasie mammarie diagnosticate dopo il parto, soprattutto per le diverse implicazioni cliniche ed etiche legate alla presenza del feto in utero.

L'età media alla diagnosi è 33 anni, e le donne che hanno la prima gravidanza oltre i 30 anni hanno un rischio di sviluppare un tumore mammario aumentato di 2-3 volte rispetto alle donne che hanno la prima gravidanza prima dei 20 anni.

CLINICA E DIAGNOSI

In modo equivalente alle donne non gravide, la diagnosi di tumore mammario in gravidanza è basata sulla storia clinica della paziente, sull'esame obiettivo della mammella e dei linfonodi, sull'istologia e sugli esami strumentali (ecografia mammaria, mammografia ed eventualmente risonanza magnetica).

La diagnosi clinica di neoplasia mammaria in gravidanza è resa però più complessa rispetto alle pazienti non gravide, sia per le modificazioni anatomico-fisiologiche che la mammella subisce durante la gravidanza, le quali possono rendere difficoltosa la palpazione di un nodulo mammario da parte della paziente o del medico durante la visita, sia per la scarsa, assente sintomatologia riferita dalla paziente stessa.

Durante la gravidanza, infatti, la ghiandola mammaria subisce molte modificazioni legate alla presenza di estrogeni, progesterone e prolattina.⁹ Gli estrogeni, già a partire dal I trimestre, hanno un'azione promuovente sulla proliferazione dell'epitelio della ghiandola mammaria; il progesterone ha un'azione proliferativa e allo stesso tempo si oppone all'azione secretoria indotta dalla prolattina prima del parto; la prolattina, dopo il parto e con la caduta degli ormoni placentari è in grado di stimolare le cellule secretici ormai mature. Alla fine dell'allattamento, la mammella ritorna al suo stato latente conservando però una struttura modificata con dei canali globulari più sviluppati.

A causa di queste fisiologiche modificazioni la diagnosi può anche essere ritardata di qualche mese rispetto alla reale insorgenza della neoplasia. È stato stimato che il tempo fra la comparsa dei primi sintomi e la diagnosi clinico-istologica è variabile fra 1 e 2 mesi⁷ ed in gravidanza un ritardo diagnostico di 1 mese può aumentare il rischio di metastasi linfonodali dello 0,9%.¹⁰

Altri autori sostengono che questo ritardo diagnostico sia stimato in 5-7 mesi nei 2/3 delle pazienti e sia dovuto in parte all'eccessivo ottimismo del medico e alla insufficiente conoscenza del problema e in parte alla paura della paziente che ritiene di dover rinviare ogni accertamento a gravidanza conclusa.^{11,12}

E' comprensibile quindi come le neoplasie mammarie in gravidanza siano più voluminose e di conseguenza con un'incidenza più elevata di linfonodi ascellari coinvolti dalla malattia (60-90% a seconda delle casistiche) rispetto alle neoplasie diagnosticate in un gruppo controllo di pazienti non gravide.³

La presentazione clinica più frequente è un nodulo mammario non dolente, spesso a rapida crescita; in alcuni casi la neoplasia si presenta localmente avanzata, con gli aspetti del carcinoma infiammatorio. A volte il tumore si manifesta con una linfoadenopatia ascellare, una retrazione cutanea o del capezzolo, o raramente con una fuoriuscita di sangue o materiale purulento dal capezzolo che possono destare un sospetto diagnostico.¹³⁻¹⁵

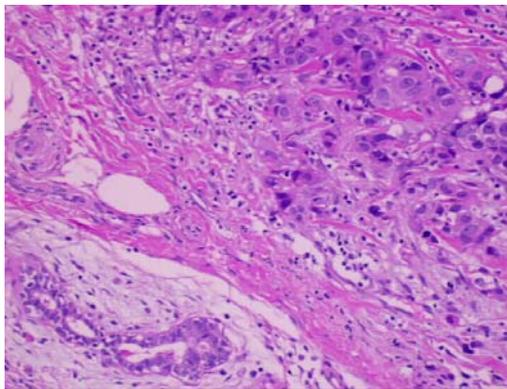
La diagnosi spesso viene sospettata con la sola ecografia mammaria che è la metodica più sensibile e specifica in presenza di tessuto mammario denso (come avviene in gravidanza) e non espone il feto a nessun rischio teratogeno.¹⁶

L'ecografia eseguita da un operatore esperto nello studio del tessuto mammario in gravidanza, permette di identificare con precisione le caratteristiche morfologiche, l'ecogenicità e la vascolarizzazione di un nodulo di recente insorgenza e di chiarire se la massa sospetta sia di natura solida o liquida. In caso di una massa liquida potrebbe trattarsi di una lesione benigna come un ascesso o un galattocele. In caso di massa solida la diagnosi differenziale deve essere posta con il lipoma, l'amartoma ed una cisti lipidica.

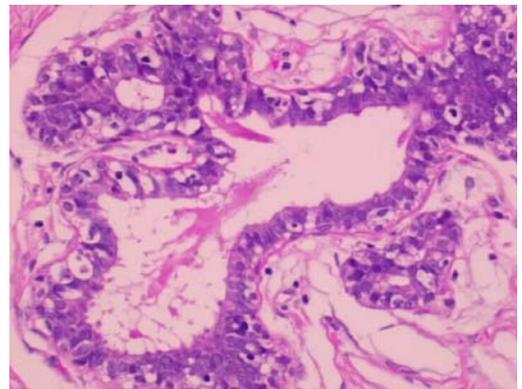
In presenza di un nodulo sospetto all'ecografia, è mandatorio eseguire un esame istopatologico.^{7,15} L'esame istologico che si effettua con una biopsia percutanea (core-cut biopsy) ha una sensibilità del 90%¹⁷ ed è preferibile all'esame citologico con agoaspirato (FNAC – fine-needle aspiration cytology), in quanto quest'ultimo ha una sensibilità bassa essendo associato ad un elevato tasso di

falsi positivi e falsi negativi,^{18,19} anche se in mani esperte questo tasso diminuisce. Inoltre l'esame istologico permette la diagnosi di tumore invasivo e la determinazione delle caratteristiche biologiche del tumore stesso a differenza della sola citologia.

L'agoaspirato o la biopsia microistologica possono essere eseguiti durante tutta la gravidanza,^{18,19} tenendo però conto delle modifiche indotte dallo stato gravidico sul parenchima mammario (aumento della cellularità, nuclei prominenti e presenza di detriti cellulari) e avendo cura di informare il patologo dello stato materno (Figura 2).



a



b

Figura 2

Caratteristiche istologiche di una neoplasia mammaria diagnosticata durante la gravidanza. Carcinoma duttale infiltrante, scarsamente differenziato, con spiccata invasione vascolare (a). Si notino le trasformazioni gravidiche nel parenchima mammario sano intorno alla neoplasia (b). Ematossilina/Eosina 4x (a) e 20x (b)

L'esecuzione di un mammografia è spesso discussa dai clinici a causa dell'irradiazione alla quale potrebbe essere esposto il feto.

In letteratura non c'è accordo unanime sull'argomento. Petrek e altri autori sottolineano come, virtualmente, non esistono radiazioni dannose per il feto se si procede a schermare l'addome materno durante l'esecuzione dell'esame, ma allo stesso tempo sottolineano la scarsa sensibilità dell'esame a causa dell'elevato contenuto d'acqua presente nel seno che causa una perdita di contrasto dei tessuti grassi riducendo i limiti della massa sospetta.²⁰ Souadka, invece, precisa che la mammografia non solo non è controindicata, ma è anche un'utile indagine diagnostica che ha permesso, nella sua casistica, il riscontro in 14 pazienti su 16, di segni sospetti di malignità grazie ad una opacità irregolare e alla presenza di microcalcificazioni.²¹ L'autore Barrat, invece, sostiene che la mammografia sia una procedura diagnostica inutile poichè le immagini radiografiche sono difficili da interpretare.²² Antonelli, in una sua review, sostiene che in un gruppo di 50 donne gravide con neoplasia della mammella, la sensibilità della mammografia si è stata del 68% contro il 93% dell'ecografia.²³

La mammografia, comunque, seppur con i limiti di una ghiandola relativamente densa, può sempre essere eseguita anche durante il primo trimestre, previa schermatura addominale. La dose ricevuta dal feto varia a seconda dell'età gestazionale, ma è sempre comunque inferiore a 4 mGy, dose ben al di sotto del limite di 100 mGy, che viene considerata la dose soglia per il rischio deterministico di teratogenesi.^{24,25}

La mammografia con schermatura dell'addome deve comunque essere raccomandata prima di una chirurgia conservativa per escludere la presenza di microcalcificazioni anche a livello della mammella controlaterale.

L'utilizzo della risonanza magnetica per la diagnosi del tumore mammario in gravidanza non è ancora stato studiato in modo adeguato, quindi non è raccomandato, soprattutto nel I trimestre di gravidanza, per il rischio teratogeno delle radiazioni.^{15,26} È sconsigliato l'uso del gadolinio come mezzo di contrasto, in particolare durante il primo trimestre, soprattutto per l'esiguità dei dati a

disposizione che però dimostrano che il farmaco passa la placenta e di conseguenza può avere un effetto teratogeno sui modelli animali.^{4,27}

L'utilizzo della risonanza magnetica è consentito solo quando le altre metodiche strumentali non forniscono le informazioni richieste.

ANATOMIA PATOLOGICA E FATTORI BIOLOGICI

Dal punto di vista anatomo-patologico, l'istotipo più frequente in gravidanza è il carcinoma duttale invasivo, così come nel tumore al seno riscontrato nella popolazione generale (gruppo controllo).²⁸⁻³⁰ Anche la diffusione metastatica non si discosta dal gruppo controllo ed il coinvolgimento dei linfonodi ascellari varia, in base ai diversi studi, dal 47 all'89%. L'unica differenza, rispetto al gruppo controllo, risiede nella possibile localizzazione metastatica a livello placentare. Sono stati descritti metastasi placentari da neoplasia mammaria avanzata senza conseguenza per il feto, per questo è sempre raccomandata la valutazione istologica della placenta soprattutto per quello che riguarda la potenziale invasione vascolare degli spazi intervillosi. La valutazione al microscopio della placenta ha permesso di riscontrare delle metastasi, microscopicamente non evidenti, nel 32% dei casi.³¹

I tumori mammari in gravidanza sono solitamente poco differenziati e con una spiccata invasione vascolare.^{6,28-30,32-33}

È comune una sovraespressione di Her2/neu, con una prevalenza del 28-58%.³⁴

Dal 50 al 72% dei tumori mammari presenta una negatività per i recettori dell'estrogeno e del progesterone^{25,35-37} e diversi studi dimostrano che i tumori della mammella in gravidanza hanno meno probabilità di essere ormono-responsivi rispetto a quelli della popolazione generale.²⁵

In gravidanza, la valutazione dei recettori ormonali pone, però, non pochi problemi di interpretazione. Hoover sostiene che spesso i dosaggi biochimici siano falsati dagli alti tassi di estrogeno circolanti responsabili di una traslocazione intranucleare dei recettori citosolici e quindi la negatività recettoriale viene individuata più spesso che non nel gruppo di controllo.^{38,39}

Se si eseguono dei dosaggi radio-immuno-istochimici dei recettori utilizzando anche degli anticorpi monoclonali si evidenzia come non esista una differenza

statisticamente significativa fra l'incidenza dei recettori estrogenici e progestinici in gravidanza e nel gruppo controllo.

Questo dato è confermato da studi più recenti che utilizzano la determinazione immunohistochimica per lo studio dei recettori.⁴⁰

Le caratteristiche biologiche che vengono ricercate e segnalate nel tumore della mammella in gravidanza sono: il grading, l'istotipo, le dimensioni del tumore, la positività o meno dei recettori per gli estrogeni e il progesterone, l'invasione vascolare, la Ki-67 che viene usata per determinare la frazione di crescita del tumore e la Her2-neu che è una proteina superficiale di membrana la cui attivazione comporta un aumento della proliferazione e della differenziazione cellulare.

In una recente esperienza dell'Istituto Europeo di Oncologia,⁴¹ sono state valutate le caratteristiche cliniche e biologiche di 21 pazienti gravide con diagnosi concomitante di neoplasia mammaria. In 19/21 pazienti la diagnosi istologica era di carcinoma duttale infiltrante; in una paziente è stato diagnosticato un carcinoma cribriforme e in un'altra paziente una neoplasia occulta della mammella, con linfonodi ascellari positivi. La determinazione immunohistochimica quantitativa dell'espressione dei recettori per estrogeni (ER) e progesterone (PgR) era così suddivisa: ER e PgR entrambi negativi 6/21; ER o PgR positivi 7/21; ER e PgR entrambi positivi 8/21. Due su 15 pazienti avevano una neoplasia ben differenziata e 13/15 una neoplasia moderatamente o poco differenziata. L'indice di proliferazione valutato con Ki 67/Mib-1 era > 20% in 15/20 pazienti. L'invasione vascolare peritumorale era presente in 9/21 pazienti; infine la sovraespressione dell'oncogene HER-2/neu, valutata con test DAKO era positiva (3+) in 5/21 pazienti. Con un follow-up mediano di 25 mesi, 14 pazienti sono vive e libere da malattia, 2 vive con malattia e 5 sono morte di malattia. Il tempo medio alla progressione era di 16.8 mesi (range 5.1-28.7 mesi). Pur essendo la prognosi delle pazienti con carcinoma mammario in

gravidanza piuttosto severa (la sopravvivenza media a 5 e 10 anni di alcune serie è stata riportata del 52% e del 44% rispettivamente), a parità di stadiazione e di fattori prognostici è comunque simile a quella di pazienti non gravide, nonostante gli alti livelli di estrogeni circolanti.^{42,43} Un' interessante ipotesi biologica che potrebbe spiegare l'elevata incidenza di metastasi linfonodali e di micrometastasi a distanza delle neoplasie mammarie insorte durante la gravidanza e diagnosticate entro il primo anno dal parto è stata proposta di recente.

Gli autori ascrivono al microambiente mammario e al rimodellamento ghiandolare allo stato pre-gravidico (la cosiddetta involuzione ghiandolare postpartum) un effetto promuovente la crescita del tumore, attraverso fenomeni proinfiammatori legati alla apoptosi delle cellule lattifere, al reclutamento locale di macrofagi e neutrofilo, al rilascio di fattori solubili con effetto prometastatico.⁴⁴ Una sintesi grafica di questa ipotesi è rappresentata nella Figura 1.

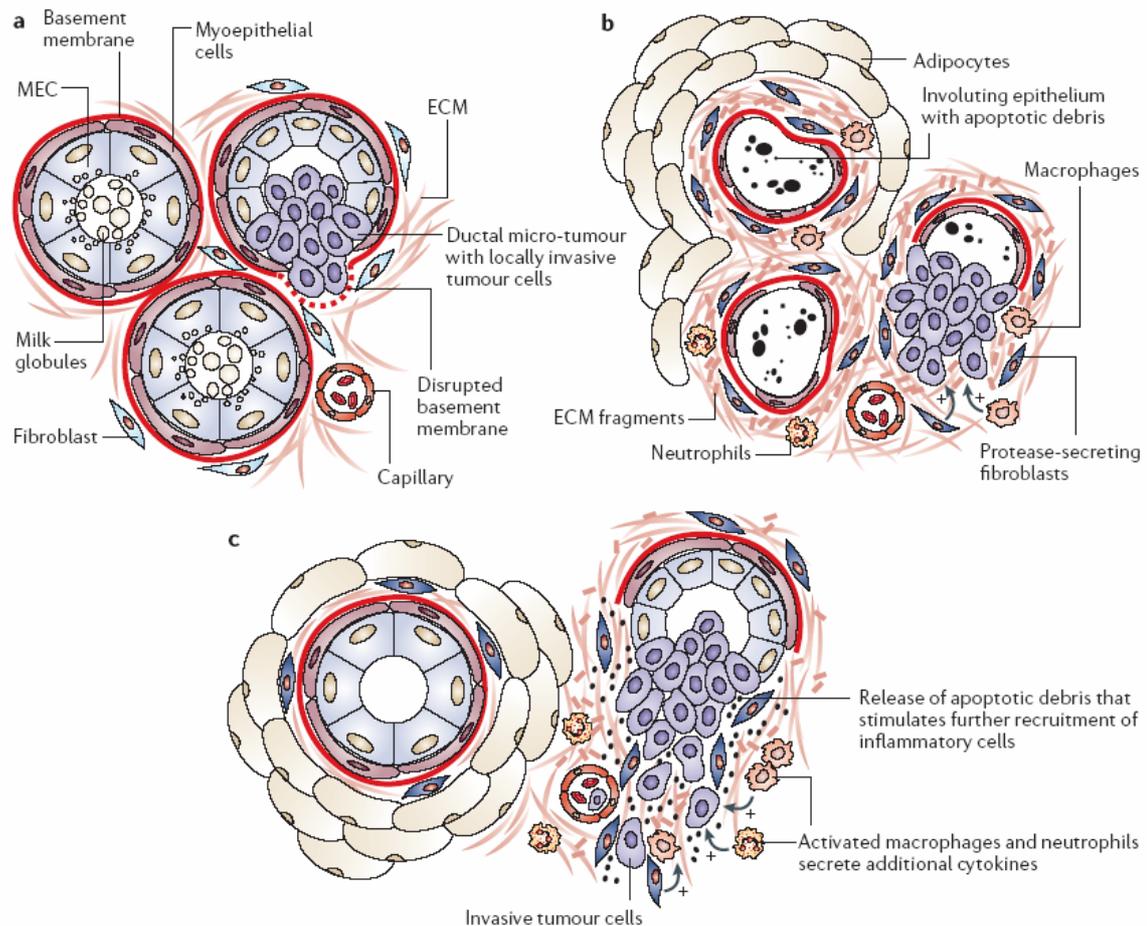


Figura 1

Modello di progressione tumorale e micrometastatizzazione durante involuzione mammaria postpartum.

a) acino mammario durante l'allattamento; in alto a destra è mostrato un focolaio di carcinoma duttale con interruzione della membrana basale.

b) durante l'involuzione mammaria, le cellule lattifere diventano apoptotiche e vengono sostituite da adipociti. Lo stroma circostante è ricco di fibroblasti che secernono proteasi che alterano la matrice extracellulare e attraggono macrofagi e polimorfonucleati.

c) le cellule infiammatorie presenti nello stroma mammario producono fattori solubili (TNF-alfa, IL-1, IL-6, PDGF) che attivano le cellule tumorali, le quali a loro volta rilasciano fattori chemotattici per i macrofagi e i polimorfonucleati.

MEC: secretory mammary epithelial cells; ECM: extracellular matrix

STADIAZIONE

Il carcinoma mammario è una malattia eterogenea nel suo decorso clinico e negli aspetti molecolari e quindi neoplasie che hanno caratteristiche apparentemente simili possono poi presentare un'evoluzione drammaticamente differente. Le caratteristiche cliniche e molecolari che consentono di stimare la probabilità di guarigione sono dette fattori prognostici, mentre i predittori dell'efficacia terapeutica sono denominati fattori predittivi.

Fattori prognostici negativi sono:

- l'età della paziente (fattore prognostico indipendente)
- la positività linfonodale ed il numero di linfonodi positivi (che correlano con la durata della malattia, con la sua aggressività, con le caratteristiche biologiche e con la risposta dell'ospite)
- il diametro tumorale, correlato ad una aumentata probabilità di recidiva di malattia e di metastasi regionali
- l'invasione degli spazi linfatici e micro vascolari
- il grading tumorale (G1, G2, G3)
- le proteine intracellulari con funzione di recettore per gli ormoni steroidei. Le pazienti con recettori ormonali negativi presentano un elevato rischio di recidiva nel corso dei primi 5 anni dalla diagnosi, mentre la probabilità di recidiva delle pazienti con recettori ormonali positivi è protratta oltre tale periodo di osservazione e permane sostanziale anche dal 5° anno in poi. I recettori, quindi, rappresentano sia in fase adiuvante, sia in fase avanzata, il più importante fattore in grado di predire la risposta al trattamento endocrino.

La valutazione clinica iniziale delle pazienti don sospetto di neoplasia mammaria, deve determinare lo stadio clinico della malattia per permettere di

programmare il trattamento definendo le indicazioni per la chirurgia iniziale, conservativa o non e per il trattamento sistemico in caso di malattia avanzata. I criteri classificativi di solito utilizzati adottano il sistema di classificazione TNM.⁴⁵

CLASSIFICAZIONE TNM (2002)

Tumore primitivo (T)

TX	tumore primitivo non definibile
T0	nessun segno di tumore primitivo
T is	carcinoma in situ
T is DCIS	carcinoma duttale in situ
T is LCIS	carcinoma lobulare in situ
T is Paget's	morbo di Paget del capezzolo senza nodulo
T1	tumore ≤ 2 cm nella dimensione massima
T1 mic	microinvasione ⁽¹⁾ di 1 mm o meno nel suo diametro maggiore
T1a	$\leq 0,5$ cm nella dimensione massima
T1b	tra 0,5 e 1 cm nella dimensione massima
T1c	tra 1 e 2 cm nella dimensione massima
T2	tra 2 e 5 cm nella dimensione massima
T3	> 5 cm nella dimensione massima
T4	qualsiasi dimensione con estensione alla parete toracica ma non ai muscoli pettorali (T4a) o alla cute con edema o ulcerazioni o noduli satelliti (T4b). Se sono presenti le caratteristiche T4a e T4b si parla di T4c. Il carcinoma infiammatorio ⁽²⁾ si definisce T4d.

(1) Per microinvasione si intende l'estensione del tumore oltre la membrana basale nei tessuti adiacenti con focolai < 1 mm di diametro massimo

(2) Il carcinoma infiammatorio è caratterizzato da eritema ed edema (pelle a buccia d'arancia) della mammella anche senza nodulo palpabile. All'esame radiologico si può individuare un nodulo con tipico ispessimento del piano cutaneo soprastante.

Linfonodi regionali (N)

Classificazione clinica:

NX	linfonodi non definiti
N0	nessuna metastasi
N1	metastasi in linfonodi ascellari omolaterali mobili

N2	metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi o a pacchetto o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente apparenti in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari
N2a	metastasi in linfonodi ascellari omolaterali a pacchetto o adesi ad altre strutture
N2b	metastasi esclusivamente nei linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente apparenti e in assenza di interessamento clinicamente evidente nei linfonodi ascellari
N3	metastasi nei linfonodi infraclavicolari in assenza o meno di interessamento ascellare o con metastasi clinicamente apparenti nei linfonodi omolaterali della mammaria interna o con metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari. Oppure metastasi nei linfonodi sopraclavicolari
N3a	metastasi nei linfonodi omolaterali infraclavicolari
N3b	metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari
N3c	metastasi nei linfonodi sopraclavicolari omolaterali

Classificazione patologica pTNM

dati ottenuti attraverso dissezione linfonodale anche con biopsia

pNX	linfonodi regionali non definibili
pN0	assenza di metastasi all'esame istologico senza esami ulteriori per la ricerca di cellule neoplastiche isolate
pN1	metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e/o mammari interni identificate nel linfonodo sentinella ma non clinicamente apparenti
PN1a	metastasi in 1-3 linfonodi ascellari
pN1b	metastasi in linfonodi mammari interni non clinicamente apparenti, positività del linfonodo sentinella
pN1c	metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e mammari interni non clinicamente apparenti, malattia microscopica nel linfonodo sentinella
pN2	metastasi i 4-9 linfonodi ascellari o mammari interni diagnosticati clinicamente in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari
pN2a	metastasi in 4-9 linfonodi ascellari (almeno una metastasi > 2 mm)
pN2b	metastasi in linfonodi mammari interni clinicamente apparenti in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari
pN3	metastasi in 10 o più linfonodi ascellari o infraclavicolari o mammari interni clinicamente apparenti in presenza di almeno 1 linfonodo ascellare positivo o in più di 3 linfonodi ascellari con metastasi microscopicamente accertate, ma clinicamente negative, in linfonodi mammari interni o sopra clavicolari
pN3a	metastasi in 10 o più linfonodi ascellari (almeno una > 2 mm) o metastasi in linfonodi infraclavicolari

pN3b	metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente apparenti con almeno 1 linfonodo ascellare positivo o più di 3 linfonodi ascellari positivi e presenza di metastasi microscopiche nei linfonodi mammari interni clinicamente negative ma positive alla biopsia del linfonodo sentinella
pN3c	metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

Metastasi a distanza (M)

MX	impossibile accertare la presenza di metastasi
M0	assenza di metastasi a distanza
M1	presenza di metastasi a distanza

Per definire un caso M0 è sufficiente una storia clinica e un esame obiettivo negativi.

In presenza di metastasi nei linfonodi sovra clavicolari il caso si definisce N3.

Grading istologico

Si utilizza il grading istologico combinato di Nottingham, ovvero il Grading System di Scarff-Bloom- Richardson modificato da Elston-Ellis

		Punti
Tubuli	> 75% del tumore composto di tubuli	1
	10-75% del tumore composto di tubuli	2
	< 10% del tumore composto di tubuli	3
Grado nucleare	Nuclei piccoli e uniformi	1
	Moderate anomalie di forma e volume	2
	Marcato pleomorfismo	3
Indice mitotico	Misurazione diretta nel campo	1-3

Il grado istologico deriva dalla somma delle precedenti 3 componenti:

GX	grading non definibile	-
G1	tumore ben differenziato	3-5
G2	moderatamente differenziato	6-7
G3	scarsamente differenziato	8-9

STADIAZIONE

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1 – T1mic	N0	M0
Stadio IIA	T0	N1	M0
	T1-T1mic	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T0	N2	M0
	T1-T1mic	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadio IIIC	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

Gli esami di stadiazione, quali TAC, risonanza magnetica e scintigrafia ossea dovrebbero essere evitati durante il primo trimestre di gravidanza. Se c'è un sospetto di tumore metastatico possono essere eseguiti, con le dovute cautele, nel II trimestre di gravidanza. Al contrario, la mammografia, la radiografia del torace e l'ecografia mammaria e addominale, possono e devono essere eseguite indipendentemente dall'epoca della gravidanza.⁴⁶

La biopsia del linfonodo sentinella per la stadiazione dei linfonodi regionali può essere eseguita con sicurezza durante la gravidanza.^{47,48}

I marcatori tumorali non si sono dimostrati di alcun valore nella fase preoperatoria; per il CA 15.3, ad esempio, sono documentate alterazioni dal 20 al 50% dei casi, a fronte del fatto che il 20% delle pazienti con patologia benigna può mostrare livelli patologici di questo marcatore; il CA-125 e l'AFP aumentano significativamente, come pure la fosfatasi alcalina durante la gravidanza. Tale aumento è indipendente dalla presenza di malattia neoplastica quindi non sono utili marcatori per il tumore.

CONDUZIONE CLINICA

Il trattamento materno proposto dovrebbe aderire, nei limiti del possibile, ai protocolli standard per la cura del tumore della mammella non in gravidanza.

È importante che il trattamento medico o chirurgico, non venga posticipato dopo il parto a meno che quest'ultimo venga programmato entro 2-4 settimane dalla diagnosi.⁴⁹

Il trattamento medico- chirurgico ha due finalità:

- Trattare la malattia materna senza ritardi
- Salvaguardare la gravidanza, dall'embrione al feto nei diversi stadi di maturazione

Le opzioni terapeutiche possibili da proporre alla paziente con tumore mammario in gravidanza e da eseguire o durante la gravidanza o dopo l'espletamento del parto sono rappresentate da:

1. chirurgia conservativa o demolitiva
2. trattamento farmacologico (chemioterapia e terapia ormonale)
3. trattamento radioterapico

La scelta della terapia è naturalmente dipendente dalle caratteristiche cliniche e biologiche del tumore.

Alcuni autori ritengono che possa essere ragionevole proporre l'interruzione della gravidanza in donne con stadio avanzato della malattia, con malattia metastatica o con tumore diagnosticato nelle prime settimane di gestazione, per il rischio teratogeno legato alla chemioterapia durante il primo trimestre.⁵⁰

Numerosi studi prospettici hanno però dimostrato che l'interruzione della gravidanza non aumenta la sopravvivenza, anche in presenza di un cancro diffuso.⁵⁰⁻⁵²

TRATTAMENTO CHIRURGICO E RADIOTERAPIA

La chirurgia mammaria può essere eseguita durante la gravidanza indipendentemente dal trimestre poiché l'anestesia non provoca conseguenze negative sul feto.⁵³ Il rischio di 1-2% di aborto spontaneo durante il primo trimestre o di induzione di parto prematuro (rischio relativo 1.5-2.0) nel secondo-terzo trimestre deriva soltanto da dati provenienti da studi osservazionali⁵³ ed è comunque minore rispetto alla popolazione generale.

Un'equipe composta da chirurghi della mammella, anestesisti ed ostetrici è essenziale per assicurare il benessere materno e fetale nel periodo perioperatorio. I farmaci utilizzati per indurre l'anestesia durante l'intervento non rientrano nella lista degli agenti teratogeni⁵⁴ ed è noto che comportino un'alterazione del tracciato cardiocografico, con riduzione sia della linea di base che della variabilità.⁵⁵ L'interpretazione del tracciato cardiocografico deve quindi tenere conto di queste alterazioni fisiologiche. È utile proseguire il monitoraggio fetale anche terminato l'intervento perché l'anestesia può mascherare l'insorgenza di attività contrattile e quindi ritardare l'inizio di una terapia tocolitica.

Un'adeguata anestesia è necessaria perché è dimostrato che il dolore può essere fonte scatenante di un travaglio prematuro⁵⁶ così come è necessaria la tromboprofilassi con eparina a basso peso molecolare per l'aumentato rischio correlato sia con l'intervento chirurgico e la conseguente stasi venosa post-operatoria sia per lo stato di ipercoagulabilità indotto dalla gravidanza.⁵⁷

Sia la mastectomia radicale modificata, sia la quadrantectomia con linfonodo sentinella o dissezione ascellare possono essere eseguite, in base al rapporto dimensioni tumore/mammella.¹⁶

Fino a qualche anno fa il trattamento chirurgico d'elezione di una neoplasia mammaria in gravidanza era la mastectomia radicale modificata. Questo in virtù del fatto che molti tumori venivano diagnosticati in fase localmente avanzata e

che la chirurgia conservativa deve essere necessariamente seguita dalla radioterapia postoperatoria, la quale non può essere somministrata in gravidanza ma solo dopo il parto.

Infatti sussiste il rischio che l'irradiazione mammaria in gravidanza provochi danni fetali per le radiazioni diffuse dal tessuto materno.⁵⁸⁻⁶¹

Alcune evidenze suggeriscono invece che se il rapporto volumetrico tumore/ghiandola è favorevole, si può procedere con intervento conservativo sulla mammella,^{6,41,62} soprattutto se la paziente deve ricevere comunque un trattamento medico adiuvante dopo l'intervento chirurgico. La radioterapia verrà posticipata dopo il parto, che deve essere indotto a maturità polmonare fetale raggiunta (35 settimane).

Non c'è accordo in letteratura sulla latenza chirurgia-radioterapia. Alcuni autori sostengono che la radioterapia dovrebbe essere comunque somministrata entro e non oltre 12 settimane dalla chirurgia e bisogna informare la coppia che il ritardo nell'inizio della radioterapia aumenta la probabilità di metastasi dello 0.028–0.057% al giorno,^{10,63,64} anche se i dati a disposizione sono relativamente scarsi. Per altri autori l'inizio della radioterapia entro 4 mesi non aumenta il rischio di recidiva e se la paziente deve essere nel frattempo sottoposta a chemioterapia una latenza di 6 mesi è accettabile.³⁴

Comunque il tasso di recidive locali nelle donne con tumore della mammella in gravidanza non è conosciuto. Uno studio riporta che nelle donne al di sotto dei 43 anni il tasso di recidiva è del 30% in 8 anni di follow-up.⁶⁵

Non sono stati descritti tassi di recidive mammarie aumentate dopo interventi conservativi in gravidanza, né differenze significative di sopravvivenza nelle donne trattate con mastectomia rispetto a quelle trattate con chirurgia conservativa.^{41,62}

I criteri di selezione per la chirurgia conservativa non sono omogenei, ma sono ben definite alcune controindicazioni assolute come l'esteso interessamento cutaneo, due o più grossi tumori in quadranti diversi e la presenza di

microcalcificazioni estese. Le pazienti che non rientrano in questi gruppi sono sottoposte a quadrantectomia e, nel caso in cui la malattia risulti invasiva, si procede anche alla linfadenectomia ascellare previo linfonodo sentinella.

Il trattamento chirurgico conservativo deve essere obbligatoriamente seguito dalla radioterapia per ridurre le recidive locali.

La radioterapia è un supporto terapeutico non privo di rischi per la paziente in gravidanza: l'irradiazione nel periodo che va dal concepimento fino a 10 giorni dopo, comporta spesso l'aborto; nel periodo dell'organogenesi, 10-14 giorni dopo il concepimento fino ad 8 settimane è molto elevato il rischio di malformazioni. Nel 20% dei casi sono state segnalate delle malformazioni a carico del sistema nervoso centrale. L'esposizione alle radiazioni nell'ultimo periodo della gravidanza espone il feto a rischio di microcefalia anche se dopo la 30 settimana il rischio malformativo è molto basso. L'impatto della radioterapia è difficile da valutare per la molteplicità dei fattori di rischio associati come: patologie proprie della gravidanza e del feto, l'età materna, la dose di esposizione, la frequenza dell'esposizione e la quantità di radiazioni assorbite. E' consenso unanime che l'interruzione di gravidanza non è raccomandata se il feto è stato esposto a dosi inferiori a 5 cGy.^{66,67}

È stata calcolata la dose assorbita dal feto nei vari trimestri della gravidanza.⁶⁸

La dose assorbita aumenta con l'avanzamento della gravidanza, per l'avvicinamento del feto al sito di irradiazione primario. Con la protezione si può raggiungere una riduzione del 50-75% della dose radioattiva assorbita.^{48,61,68}

Quindi durante il primo e secondo trimestre di gravidanza la dose assorbita dal feto è inferiore rispetto a quella considerata responsabile di indurre malformazioni fetali, mentre nel terzo trimestre questo cut off viene superato. Inoltre l'irradiazione in utero in qualsiasi epoca gestazionale può aumentare il rischio di cancro nell'infanzia.⁶⁸ Sebbene la radioterapia intraoperatoria potrebbe ridurre la dose assorbita dal feto,⁶⁹ non ci sono dati disponibili circa l'efficacia

di questa procedura. Per tale motivo non può essere raccomandata come una procedura di routine.

Non vi è accordo sul trattamento chirurgico dell'ascella. Per meglio stimare la fattibilità e la sicurezza per il feto della linfoscintigrafia mammaria in gravidanza, all'Istituto Europeo di Oncologia è stata condotta una valutazione in 26 donne fertili, non gravide, con diagnosi di carcinoma mammario.⁴⁷ Alle pazienti è stata iniettata in prossimità della neoplasia una soluzione di nanocolloidi di albumina marcata con tecnezio 99, corrispondente ad una radioattività di circa 12 MBq. Dopo 15 minuti e dopo 16 ore sono state acquisite immagini scintigrafiche a livello della regione mammaria e "whole body", con valutazione della radioattività anche nelle urine e nel sangue. Inoltre sono stati posizionati dosimetri termoluminescenti vicino al sito di iniezione e a livello dell'ombelico, dell'epigastrio e dell'ipogastrio. Le immagini scintigrafiche hanno confermato che il tracciante rimane confinato nel sito di iniezione e a livello del linfonodo sentinella. I dati di farmacocinetica hanno dimostrato che solo una piccola quantità della radioattività iniettata circola nel sangue ed è escreta con le urine (<2%). In 23/26 pazienti (88%), le misurazioni acquisite dai dosimetri erano al di sotto della soglia di rilevazione (< 0.001 mGy); nelle altre 3 pazienti la dose assorbita a livello dell'ombelico, dell'epigastrio e dell'ipogastrio era 100-1000 volte inferiore alla dose soglia considerata a rischio deterministico (100 mGy)

Uno altro studio recente condotto allo IEO su 12 donne gravide, sottoposte a linfoscintigrafia con basse dosi (10 MBq) di Tc99m, ha dimostrato la sicurezza della biopsia del linfonodo sentinella.⁷⁰ Il linfonodo sentinella ha un tasso di falsi negativi accettabile, la stessa capacità di individuare metastasi linfonodali e una minore morbosità rispetto alla dissezione ascellare.⁷¹

La Società Americana di Oncologia Medica sostiene che la dose di irradiazione al feto è minima. Nonostante questo nel 2005 si concludeva che i dati riguardo

l'utilizzo del linfonodo sentinella nel tumore della mammella in gravidanza erano pochi.⁷²

In realtà diversi studi hanno dimostrato che la dose radioattiva utilizzata, di 10 mGy, è nettamente inferiore a quella stimata per indurre malformazioni fatali e non e che nelle peggiori condizioni possibili, cioè nel caso in cui tutta la radioattività iniettata venga assorbita ed escreta con le urine, la stima di irradiazione fetale è intorno a 4.3 mGy, ben al di sotto della soglia a rischio che è di 50-100 mGy.^{58,73-75} Le pazienti dovrebbero comunque essere doverosamente informate della scarsità delle casistiche e della controversia esistente sull'argomento.

Attualmente allo IEO la procedura standard è chirurgia conservativa (se possibile) + asportazione linfonodo sentinella (che rispetto alla dissezione ascellare riduce la morbosità chirurgica, è sicura per il feto e ha la stessa efficacia nella stadiazione) e in caso di positività di questo, si esegue la dissezione ascellare.

TRATTAMENTO MEDICO

La decisione di proporre un trattamento medico adiuvante o neoadiuvante si basa sugli stessi criteri adottati in pazienti non gravide. La valutazione del rischio e dei fattori predittivi della risposta ai farmaci sono i medesimi e comprendono l'età della paziente, le dimensioni della neoplasia, il grado di differenziazione, la sovraespressione del recettore HER-2/neu, il tasso proliferativo valutato con Ki67/Mib1, l'invasione vascolare, l'interessamento dei linfonodi ascellari, il numero dei linfonodi ascellari positivi e l'espressione quantitativa dei recettori per estrogeni e progesterone che definisce anche la endocrinoresponsività della neoplasia, sulla quale si basa il trattamento adiuvante.⁷⁶ (Figura 1).

Figura 1. Rischio di recidive nel carcinoma della mammella ER+/PgR in stadio iniziale: definizioni delle categorie di rischio di St. Gallen

Rischio	pN	+	pT	G	PVI	ER/PgR	HER2	Età	Ki-67
Basso*	neg	tutti	≤ 2 cm	1	neg	≥ 50%	neg	≥ 35	
Intermedio	neg	Almeno 1	> 2.1 e < 5 cm	2	pos	< 50%	pos	< 35	>16% e < 30%
	pos (1-3)	Tutti	≤ 2 cm	1	neg	≥ 50%	neg	≥ 35	≤ 15%
Alto**	pos (1-3)	Almeno 1	> 2.1 e < 5 cm	2 o 3	pos	< 50%	pos		< 15%
	pos (≥ 4)		> 5 cm						

* indicazioni per la sola endocrinoterapia

** indicazioni per chemioendocrinoterapia

pT: diametro tumorale; G: grado istologico; PVI: invasione vascolare peritumorale; ER/PgR: recettori per estrogeno o progesterone; pN: interessamento linfonodale

La somministrazione alla madre di farmaci citotossici o di ormoni durante la gravidanza pone però il problema della sicurezza per il feto e per il normale procedere della gravidanza,^{30,77-80} oltre alle comprensibili problematiche etiche e

psicologiche. Bisogna quindi tener conto dell'opportunità di anticipare il parto e di somministrare il trattamento sistemico dopo la nascita del neonato, sempre che la madre desideri portare a termine la gravidanza.

La maggior parte dei farmaci citotossici hanno un peso molecolare inferiore a 600KDa e possono quindi passare la placenta e raggiungere la circolazione fetale, a meno di un forte legame con le proteine plasmatiche.^{81,82}

La riduzione della motilità gastrointestinale (che comporta riduzione dell'assorbimento e quindi un aumento dell'emivita dei farmaci), la ritenzione di liquidi nel comparto intracellulare (ricco anche di proteine a cui il farmaco si può legare senza riuscire a raggiungere il suo sito d'azione) e intravascolare, la riduzione dell'albumina plasmatica e l'aumento della ossidazione epatica e della clearance renale sono altri fattori che determinano l'alterazione della cinetica dei farmaci somministrati durante la gravidanza.^{81,82} Nonostante queste alterazioni fisiologiche indotte dalla gravidanza non ci sono studi che giustifichino una modifica delle dosi di chemioterapico somministrate, sulla base dell'altezza e del peso attuale, così come nella popolazione di controllo.

Dal punto di vista dell'effetto tossico dei farmaci, la gravidanza può essere divisa in tre periodi: il periodo dal concepimento fino alla 2 settimana di vita embrionaria (peri-impianto), il periodo dalla 3 alla 8 settimana, e il periodo a partire dalla 9 settimana di vita embrionaria, che corrisponde alla 11 settimana di amenorrea, fino al termine.⁸¹

Il periodo peri-impianto è caratterizzato da una rapida proliferazione dell'embrione e degli annessi fetali. In questa fase l'effetto tossico della chemioterapia risulta "tutto o nulla", potendosi verificare l'aborto per arresto di crescita o interferenza con l'impianto o nessun danno apparente. Durante il primo trimestre la chemioterapia può interferire con l'organogenesi e il rischio teratogeno è massimo: 10% per un trattamento di monochemioterapia, 20% per un trattamento polichemioterapico, secondo il tipo di farmaci.⁸⁰ Durante il

secondo e terzo trimestre l'organogenesi è completata, con l'eccezione del SNC, del cuore e dell'apparato genitale (Figura 2).

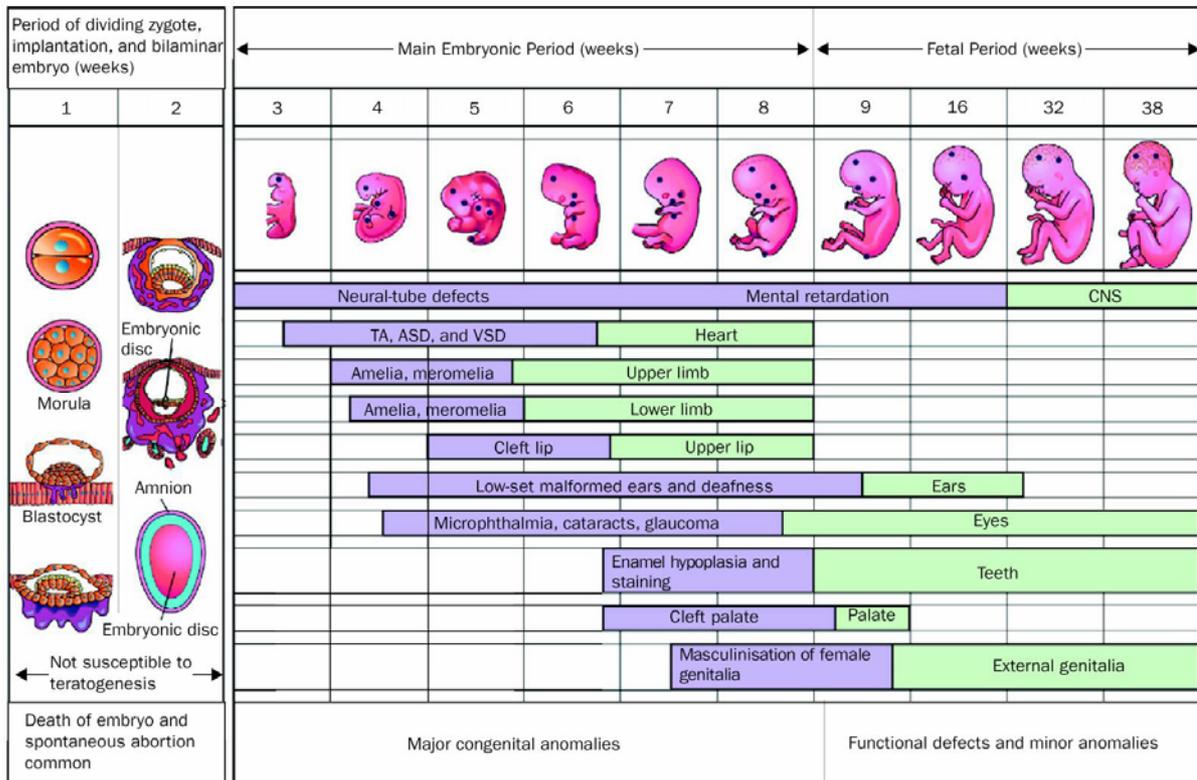


Figura 2. Tappe dello sviluppo embrio-fetale e possibile tossicità dei farmaci

La chemioterapia somministrata nel I trimestre (durante il periodo dell'organogenesi) può provocare difetti di chiusura del tubo neurale, labiopalatoschisi, malformazioni cardiache, aborto ed altre anomalie minori,^{37,83} è quindi controindicata e dovrebbe essere posticipata dopo la 16° settimana.⁹¹

Se somministrata nel II trimestre gli effetti più evidenti della chemioterapia comprendono invece disturbi funzionali, ritardo di crescita intrauterina, parto prematuro, basso peso alla nascita e, in linea teorica, non si possono neppure escludere danni all'apparato genitale, al sistema nervoso centrale e al cuore.³⁶ Le malformazioni congenite descritte in neonati le cui madri avevano ricevuto chemioterapia dopo il primo trimestre sono però rare (1-3%) e con un'incidenza non diversa dalla popolazione generale.^{78,79,83}

In particolare, combinazioni di chemioterapia contenenti antracicline, fluorouracile e ciclofosfamide sono state somministrate dopo la 13 settimana di gestazione ad un numero elevato di donne affette da neoplasia mammaria, sia come trattamento adiuvante, sia a scopo neoadiuvante, senza effetti dannosi sui feti e sui neonati e con elevata efficacia antitumorale.^{6,84-86}

Un recente studio preclinico condotto su babbuini mostra che il passaggio transplacentare di chemioterapico varia sostanzialmente in base alla molecola somministrata. Questo studio ha evidenziato significativi livelli di platino nel plasma fetale, dopo somministrazione endovenosa di carboplatino, ma bassi livelli di doxorubicina, epirubicina, docetaxel (taxotere), placitaxel, vinblastina e ciclofosfamide.⁸⁷⁻⁸⁹

La scelta del chemioterapico da utilizzare dovrebbe essere fatta in base alle caratteristiche biologiche e dei fattori prognostici del tumore (dimensioni del tumore e interessamento linfonodale).⁹⁰

Per quanto riguarda il regime terapeutico utilizzato nel tumore della mammella, la letteratura riporta una maggiore frequenza di 5-fluorouracile (F), doxorubicina (A) o epirubicina (E) e ciclofosfamide (C) o AC. Non ci sono differenze chiare in termini di tossicità materna/outcome, outcome fetale a breve e lungo termine, e outcome della gravidanza.

Le raccomandazioni di un “consensus meeting” del 2010 sul tumore della mammella in gravidanza¹⁵ suggeriscono che la chemioterapia è relativamente sicura in gravidanza, ma non ci sono dati sufficienti per suggerire un regime rispetto ad un altro. I regimi possibili includono FEC, EC, FAC, AC e taxani.

Metotrexate e CMF (ciclofosfamide, metotrexate e 5-fluorouracile, non dovrebbero essere utilizzati per la potenziale tossicità indotta dal metotrexate.

Questi autori ritengono che il regime consigliato potrebbe essere epirubicina settimanale o doxorubicina, per il teorico e a lungo termine rischio di indurre leucemia dopo l'esposizione in utero a ciclofosfamide. È comunque necessario

somministrare un regime chemioterapico valido per preservare gli outcome materni.¹⁵

Attualmente nelle pazienti che necessitano di un trattamento chemioterapico durante la gravidanza, sia a scopo adiuvante che neoadiuvante, all'Istituto Europeo di Oncologia viene privilegiato un regime di monochemioterapia con epirubicina settimanale al dosaggio di 35 mg/mq ogni settimana, per 10-16 settimane a seconda dell'epoca gestazionale, con anticipo del parto intorno alla 35-36° settimana, a seconda delle condizioni oncologiche materne, del benessere e della maturazione fetale. La scelta di questo regime dipende dalla ricerca della massima efficacia antitumorale, ed evita picchi elevati di farmaco potenzialmente dannosi per il feto.

I dati della letteratura sulla sicurezza a lungo termine rispetto alla salute dei figli delle pazienti che hanno ricevuto chemioterapia contenente antracicline durante la gravidanza sono confortanti sia per quanto riguarda lo sviluppo psicomotorio che per il rischio di sviluppare cardiotoxicità tardiva.⁹²⁻⁹⁴ Tutte le evidenze suggeriscono normale sviluppo neurologico e neuropsichico, senza alterazione rispetto alla attesa curva di crescita, né alterazioni dello sviluppo dentario.⁷⁰ Anche la valutazione cardiologica dimostra assenza di cardiotoxicità clinica a breve e lungo termine.⁸⁵ Esistono però dati recenti che suggeriscono una riduzione dello spessore del ventricolo sinistro nei bambini le cui madri sono state trattate con doxorubicina durante la gravidanza, anche se tale riduzione di spessore non era associata ad un danno clinico apparente.⁹⁵

L'utilizzo di taxani o trastuzumab in gravidanza è stato descritto in pazienti che hanno portato a termine la gravidanza con successo, ma i numeri sono relativamente esigui e la prudenza è d'obbligo.⁹⁶⁻⁹⁸

In letteratura sono descritte 14 gravidanze a termine in cui è stato utilizzato il trastuzumab durante la gravidanza.^{99,111} Si sono osservati: riduzione della quantità del liquido amniotico in 8/14 pazienti, 4 morti neonatali per

insufficienza respiratoria o renale e 3 bambini hanno sviluppato un'insufficienza respiratoria e/o renale, poi risoltasi.

L'oligoidramnios indotto dal trastuzumab sembra essere dovuto all'effetto del farmaco sull'epitelio renale fetale nel quale viene sovra espresso HER-2/neu o sull'inibizione del vascular endothelial growth actor (VEGF) che regola la produzione e l'assorbimento del liquido amniotico. L'effetto è dose e tempo-correlato.

L'uso di tamoxifene in gravidanza è sconsigliato,¹⁰⁰ poiché si sono associati difetti neonatali quali la sindrome di Goldenhar (displasia oculoauricolovertebrale),¹⁰¹ genitali ambigui,¹⁰², la triade di Pierre Robin (ipoplasia mandibolare, schisi del palato molle e glossoptosi)¹⁰³. Solo in un caso è stato riportato un outcome neonatale favorevole nonostante l'esposizione in utero a tamoxifene.¹⁰⁴

Peraltro il ritardo nella somministrazione del farmaco, un volta espletato il parto, non riduce l'effetto terapeutico e quindi il trattamento ormonale dovrebbe essere iniziato dopo il parto e dopo il completamento della chemioterapia.²⁵

La chemioterapia in gravidanza viene quindi somministrata preferenzialmente nel II e III trimestre e la gravidanza interrotta almeno 2-3 settimane dopo l'ultima dose per ridurre al minimo il rischio di tossicità ematologica per la madre e per il neonato. Se la paziente dovrà continuare la chemioterapia anche durante il puerperio è meglio inibire l'allattamento.^{6,10,78}

Per quanto riguarda la terapia di supporto antiemetica, i farmaci di scelta sono ondasteron e metoclopramide, che sono stati utilizzati durante la gestazione senza effetti dannosi per il feto.^{105,106} I dati sull'utilizzo di G-CSF sono sporadici, anche se i pochi case report pubblicati sono tranquillizzanti e autorizzano l'utilizzo dei fattori di crescita emopoietici in caso di neutropenia febbrile in corso di chemioterapia.¹⁰⁷

Dal punto di vista prognostico, si può dire che, globalmente, il riscontro di una neoplasia mammaria in gravidanza è meno favorevole se confrontato con la prognosi in una donna non gravida.

La letteratura non è concorde su questa affermazione. Alcuni studi ritengono che quando controllato per stadio di malattia, la gravidanza non conferisce una prognosi peggiore rispetto al gruppo controllo (popolazione generale con tumore della mammella).^{20,29,108}

Altri studi meno recenti e con un campione più piccolo di pazienti mostrano come la gravidanza peggiori invece la prognosi di queste pazienti.^{33,109} Questo dato viene anche confermato da uno studio recente¹¹⁰ condotto in California su 797 pazienti gravide con tumore della mammella versus 4177 controlli, che sostiene che il tumore associato alla gravidanza abbia più probabilità di presentarsi in uno stadio più avanzato di malattia, abbia dimensioni maggiori, abbia recettori per estrogeno e progesterone negativi rispetto al gruppo controllo e quindi una prognosi peggiore. In un'analisi multivariata lo stadio avanzato, la razza, lo stato recettoriale negativo e la gravidanza sono predittori significativi di morte.

Altri elementi predittivi in senso negativo sono: la giovane età al momento della diagnosi, il riscontro di linfonodi positivi e il ritardo diagnostico. Per le donne gravide con neoplasia mammaria e riscontro di linfonodi negativi la sopravvivenza dopo 5 anni è dell'82% come il gruppo di controllo, per le donne gravide e linfonodi positivi, la sopravvivenza dopo 5 anni è del 47%, mentre quella del gruppo controllo è del 59%.¹⁰⁹ L'epoca gestazionale del riscontro della neoplasia, per alcuni autori, non è significativa; Clark, invece, descrive che la prognosi risulta migliore quando il riscontro della neoplasia avviene nel I trimestre⁵⁰.

MANAGEMENT DELLA GRAVIDANZA

La gravidanza in una paziente con tumore mammario deve essere monitorata attentamente in un centro ostetrico di II livello. È fondamentale prima di iniziare un trattamento chemioterapico eseguire un'ecografia ostetrica accurata per confermare la corretta datazione della gravidanza e la biometria fetale e studiare la morfologia del feto, in relazione all'epoca gestazionale in cui ci si trova.²⁵

Prima dell'inizio di ogni ciclo di chemioterapia è mandatorio verificare il benessere fetale mediante monitoraggio del battito cardiaco con cardiotocografia e controllo ecografico per valutare la quantità di liquido amniotico, la crescita fetale e la flussimetria doppler. Se indicato è possibile misurare il picco di velocità sistolica in arteria cerebrale media, per predire un'eventuale anemia fetale.¹¹²

In caso di anomalie è necessario un monitoraggio fetale intensivo ed eventualmente se possibile, l'espletamento del parto. Dopo la somministrazione della terapia è necessaria una ulteriore valutazione del benessere fetale e dell'eventuale comparsa di attività contrattile, in quanto in letteratura è riportata una maggiore incidenza di parto prematuro in seguito alla somministrazione di agenti citotossici.¹¹³

Il timing del parto deve essere concordato in base all'epoca gestazionale, al trattamento in corso e alla risposta materna al trattamento instaurato. È indicato eseguire un ciclo di maturazione polmonare nell'eventualità si dovesse espletare un parto prematuro.

La modalità del parto è determinata da indicazioni ostetriche e mai oncologiche. Se il trattamento chemioterapico deve essere proseguito anche dopo l'espletamento del parto è auspicabile un parto per la via vaginale piuttosto che un taglio cesareo elettivo, perché il parto spontaneo è associato ad un minor ritardo di ripresa della terapia per minore morbosità materna.

Per ridurre al minimo i rischi di neutropenia materna e fetale è indicata l'induzione del parto non prima di 3 settimane dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia,²⁵ che non deve mai essere somministrato dopo la 35° settimana per l'aumentata probabilità che si inneschi un travaglio di parto.

Sebbene la presenza di metastasi a livello placentare, nel tumore della mammella sia raro, è necessario eseguire l'esame istologico di quest'ultima dopo il parto.^{114,115}

OBIETTIVO

Gli obiettivi dello studio sono 2:

1. confrontare donne con tumore della mammella diagnosticato in gravidanza (casi) con pazienti non gravide affette da tumore mammario (controlli) a parità di età, stadio della malattia e anno di diagnosi, per verificare se vi sono differenze fra i 2 gruppi in merito alle caratteristiche biologiche del tumore e alla sopravvivenza globale, così da valutare se la gravidanza modifica le caratteristiche biologiche del tumore e di conseguenza la prognosi e quindi può essere considerata un fattore di rischio per la mortalità in questo gruppo di pazienti
2. valutare l'outcome e la sopravvivenza delle donne con tumore della mammella diagnosticato in gravidanza, analizzando le caratteristiche biologiche del tumore e le diverse strategie terapeutiche adottate

MATERIALI E METODI

All' Istituto Europeo Oncologico di Milano dal 1996 al 2010 sono stati raccolti all'interno di una database i dati delle pazienti con tumore della mammella diagnosticato in qualsiasi epoca gestazionale della gravidanza, o in fase preconcezionale.

Le pazienti sono giunte alla nostra osservazione, inviate per:

- sospetto clinico di neoplasia, confermato poi con un'indagine ecografica ed eventuale mammografia più diagnosi istologica mediante tru-cut
- diagnosi istologica di neoplasia invasiva eseguita presso altri centri

Le pazienti sono state sottoposte a valutazione clinica, ecografica e counselling congiunto con oncologi e chirurghi del nostro centro ed inviati per una consulenza ostetrico-ginecologica negli ospedali di riferimento.

Di tutte le donne giunte alla nostra osservazione sono state selezionate per lo studio quelle che hanno eseguito l'intervento chirurgico (demolitivo o conservativo) presso l'Istituto e per le quali quindi è disponibile del materiale biologico su cui verranno effettuate, in un secondo momento, indagini molecolari.

Alle pazienti sono state proposte le diverse strategie terapeutiche (che sono affini a quelle utilizzate per la cura del tumore della mammella fuori gravidanza), e la possibilità di interruzione della gravidanza (se la diagnosi era posta entro la 13° settimana), specificando però che in letteratura non è dimostrato che l'interruzione della gravidanza modifichi la sopravvivenza globale di queste pazienti.

Prima di essere sottoposte a chirurgia sono stati eseguite radiografia del torace, valutazione cardiologica ed anestesiologicala, ecografia mammaria bilaterale ed

eventuale mammografia bilaterale per escludere la presenza di microcalcificazioni o tumori sospetti nella mammella controlaterale.

Le pazienti che hanno deciso di continuare la gravidanza sono state inviate in centri di II-III livello per la gestione clinica della gravidanza e per la somministrazione di chemioterapia. Le pazienti sono state sottoposte ad un monitoraggio stretto con valutazione settimanale (se sottoposte a chemioterapia) del benessere materno (ematochimici e parametri vitali) e fetale (ecografia per la valutazione della biometria, della morfologia fetale e della quantità di liquido amniotico e un monitoraggio cardiotocografico) prima e dopo avere effettuato la chemioterapia.

Alle pazienti con diagnosi di tumore nel III trimestre di gravidanza è stato consigliato di espletare il parto, una volta raggiunta la maturità polmonare (35-36 settimane gestazionali) e sottoporsi successivamente al trattamento previsto.

Sono state incluse nel nostro studio 65 casi e 130 controlli, questi ultimi selezionati per età della paziente (± 2 anni), stadio della malattia (pTNM) e anno della chirurgia (± 2 anni).

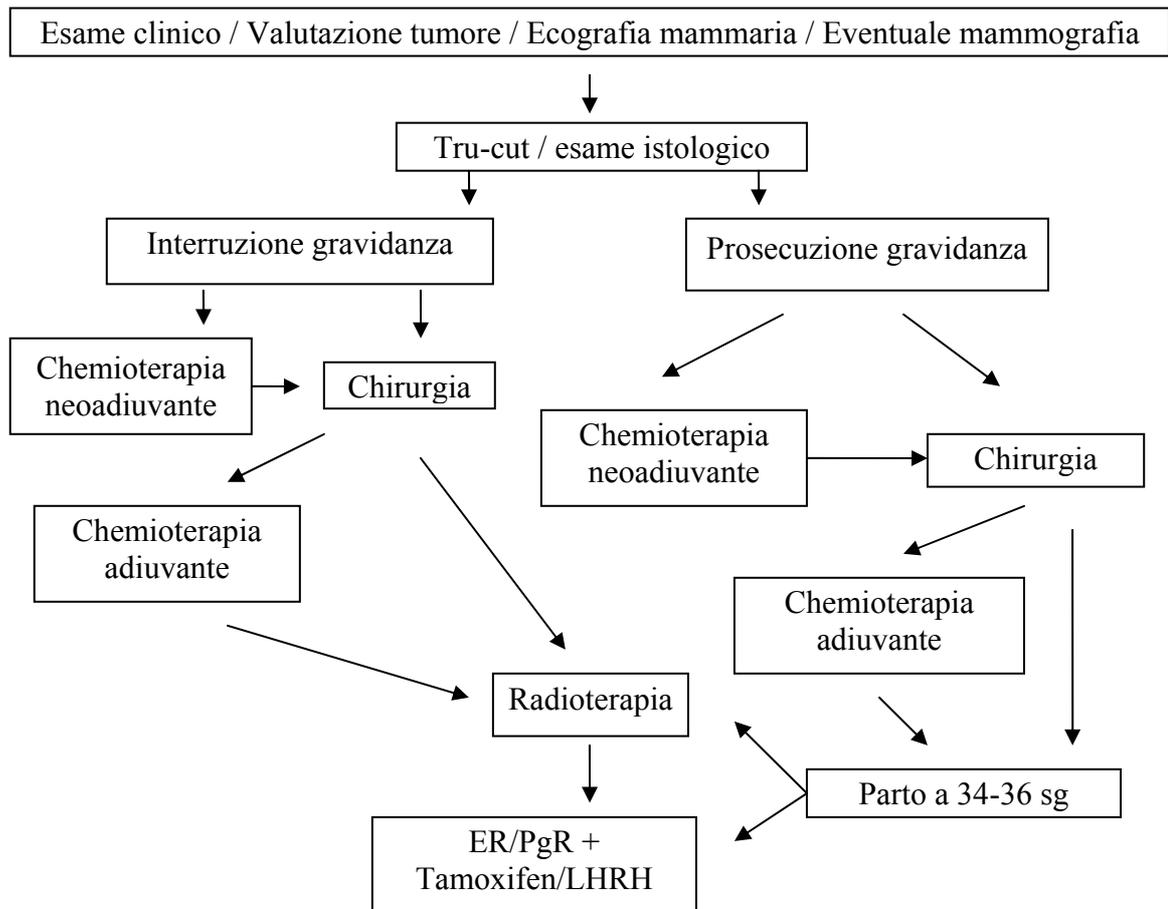
Di queste pazienti sono stati indagati: l'età, la parità, la familiarità per tumore mammario, l'epoca gestazionale alla diagnosi del tumore, la conduzione clinica effettuata (terapia chirurgica o medica durante o dopo la gravidanza), le caratteristiche biologiche del tumore, lo stadio della malattia, le notizie relative al parto (modalità del parto, epoca gestazionale al parto, caratteristiche del neonato) e il follow-up materno e neonatale aggiornato al giugno 2010.

Le neoplasie sono state raggruppate in base alla classificazione clinica TNM del 2002 riclassificando i casi diagnosticati prima del 2002 che rispecchiavano la classificazione clinica TNM del 1997.

E' stato classificato come localmente avanzato lo stadio III A della classificazione TNM del 2002.

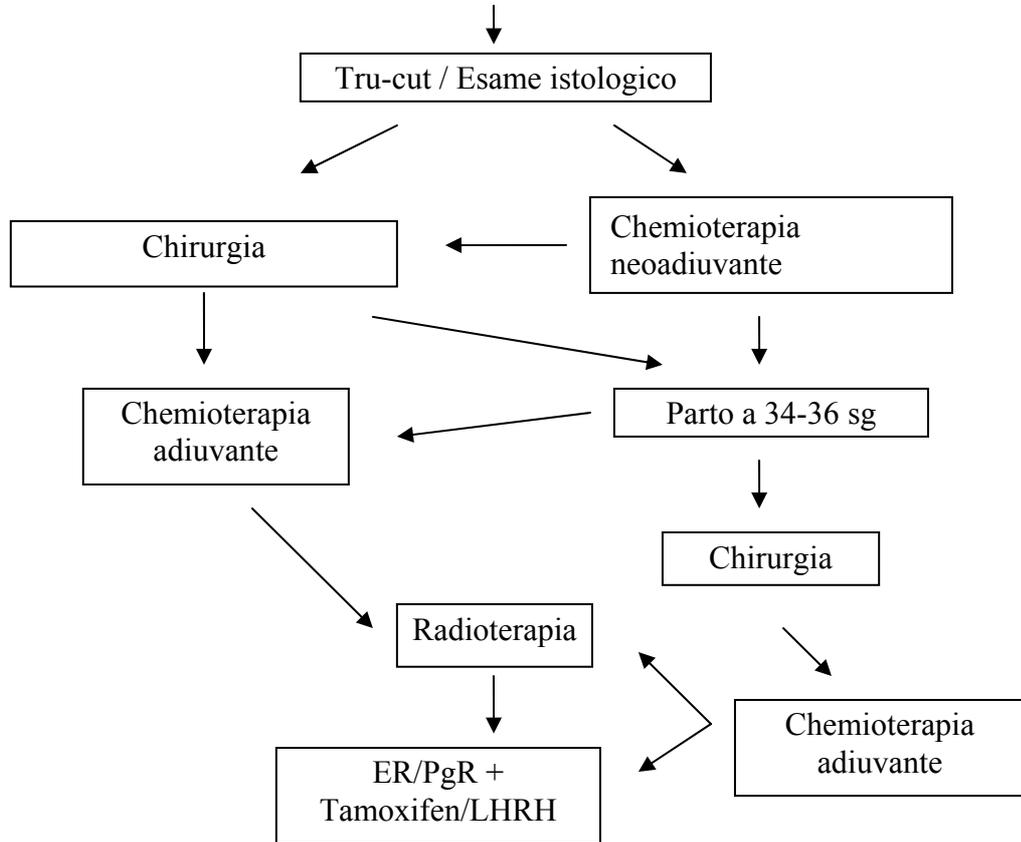
Di seguito sono esemplificati i diversi percorsi diagnostico terapeutici proposti, a seconda dell'epoca gestazionale della diagnosi.

I TRIMESTRE

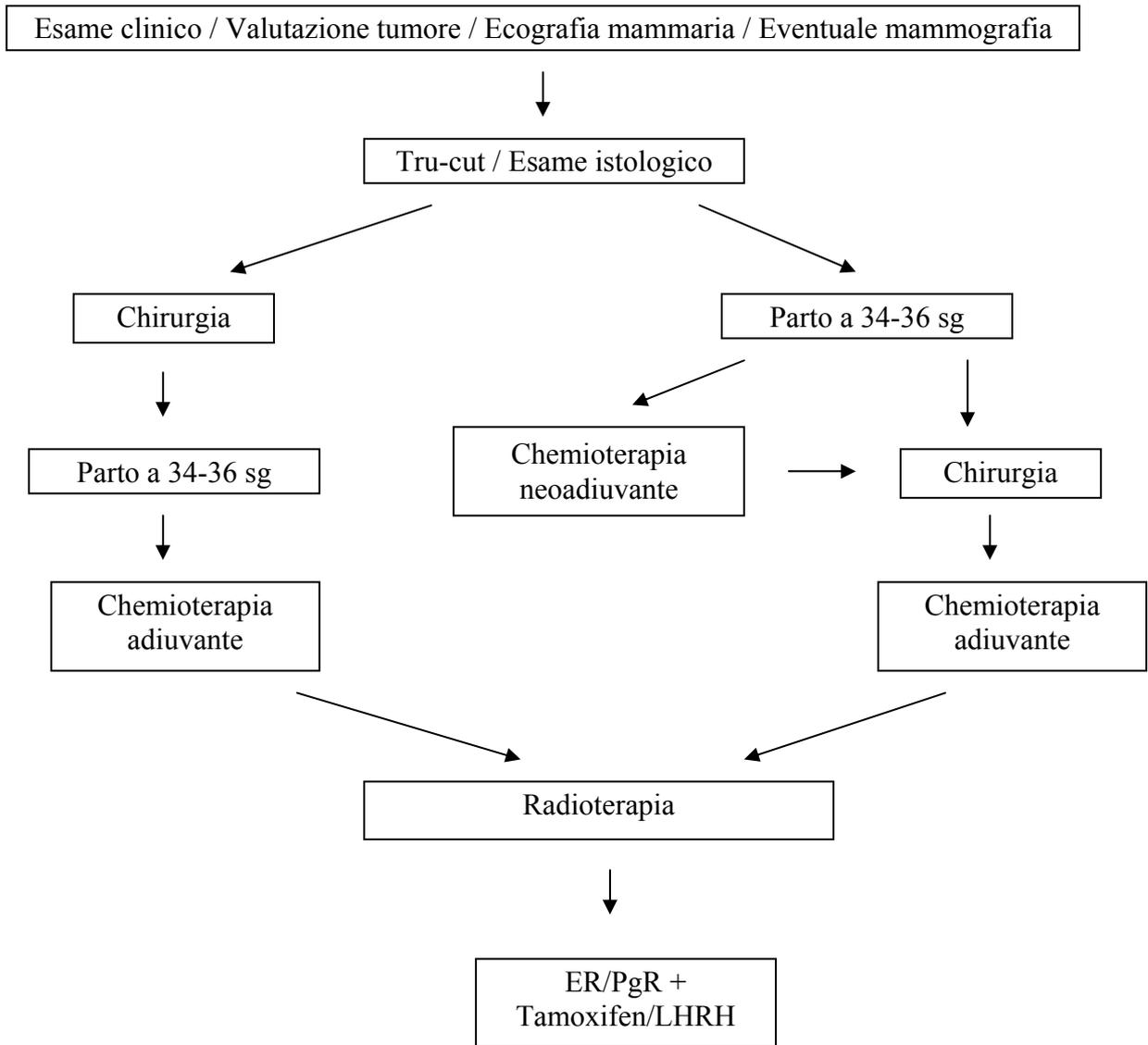


II TRIMESTRE

Esame clinico / Valutazione tumore / Ecografia mammaria / Eventuale mammografia



III TRIMESTRE



I regimi di chemioterapia a cui sono state sottoposte le pazienti sono molteplici e diversi fra loro e sono stati:

- in gravidanza: regime di monochemioterapia con epirubicina settimanale al dosaggio di 35 mg/mq ogni settimana, per 10-16 settimane a seconda dell'epoca gestazionale, somministrata a partire dalla 16° settimana gestazionale

- dopo il parto, stati classificati in 7 gruppi:

Gruppo 1: EC (Epirubicina/Ciclofosfamide) o AC (Adriamicina/Ciclofosfamide) o FEC (5-Fluorouracile/Epirubicina/Ciclofosfamide)

Gruppo 2: EC o AC seguite da CMF (Ciclofosfamide/Metotrexate/5-Fluoruracile)

Gruppo 3: E seguita da Taxani

Gruppo 4: CEF canadese (Ciclofosfamide/Epirubicina/5-Fluoruracile)

Gruppo 5: CMF

Gruppo 6: Herceptin

Il follow-up delle pazienti è stato ottenuto o mediante visite seriate ambulatoriali o mediante follow-up telefonico.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state descritte utilizzando la media e la deviazione standard, poi confrontate nella popolazione controllo con il test “t di Student”.

Le variabili dicotomiche sono state descritte usando la frequenza e la percentuale. Il confronto di queste variabili è stato eseguito utilizzando il “chi quadro”.

È stato considerato significativo un $p < 0.05$

RISULTATI

Sono state incluse nello studio 65 donne con tumore della mammella diagnosticato in gravidanza (casi) e 130 donne con tumore della mammella diagnosticato non in gravidanza (controlli) per un totale di 195 donne operate c/o l'Istituto Europeo Oncologico dal 1996 al 2010.

Abbiamo poi analizzato il gruppo casi in modo dettagliato.

Considerando la classificazione TNM abbiamo diviso il nostro campione in tumori diagnosticati in fase precoce (stadio I e II) e tumori diagnosticati in stadi avanzati o tumore metastatico (dallo stadio III).

Quarantacinque casi sono stati diagnosticati come precoci (I gruppo) e 20 casi come localmente avanzati o metastatici (II gruppo).

Nel I gruppo le diagnosi del I trimestre (<13 sg) sono state 19 (42.2%) e in 10 casi (53%) hanno deciso di interrompere la gravidanza mentre nel II gruppo le diagnosi prima della 13° settimana sono state 11 (55%) con 5 casi (45%) di interruzione volontaria della gravidanza. Si sono verificati 3 aborti spontanei del I trimestre, 2 nel I gruppo e 1 nel 2° gruppo.

Le caratteristiche generali dei 2 gruppi sono riportate nella tabella 1. L'età media alla diagnosi e la familiarità sono sovrapponibili nei 2 gruppi, mentre le nullipare sono maggiori nel I gruppo.

Tabella 1. Caratteristiche generali dei 2 gruppi

	I gruppo n= 45	II gruppo n= 20
<i>Età media alla diagnosi</i>	37 ± 4.1 anni	36 ± 4.6 anni
<i>Nulliparità</i>	21/43 (48.8%)	4/18 (22.2%)
<i>Familiarità per k mammella</i>	17/43 (39.5%)	7/19 (36.8%)

La tabella 2 mostra il trattamento a cui sono state sottoposte le pazienti durante la gravidanza. Circa la metà dei casi (per entrambi i gruppi) sono stati trattati durante la gravidanza.

Il primo step per i tumori in fase precoce è stata la chirurgia (CH), effettuata nel 95% dei casi, seguita dalla chemioterapia (CMT) in 7 casi (35%). Le pazienti che sono state sottoposte alla sola chemioterapia in gravidanza hanno eseguito chirurgia dopo l'espletamento del parto.

In 7 casi è stata somministrata epirubicina settimanale mentre in un caso adriamicina+ciclofosfamide (AC). Tre pazienti hanno effettuato chemioterapia anche dopo il parto con CMF (Ciclofosfamide/Metotrexate/5-Fluoruracile).

Tabella 2. Conduzione clinica in gravidanza

	Totale N= 65	I gruppo N=45	II gruppo N=20
Trattamento in gravidanza	32 (49%)	21 (47%)	11 (55%)
<i>CH + CMT</i>	14 (44%)	7 (33%)	7 (64%)
<i>CH</i>	15 (47%)	13 (62%)	2 (18%)
<i>CMT</i>	3 (9%)	1 (5%)	2 (18%)

Nel I gruppo sono state sottoposte a chirurgia conservativa 17 donne, di cui 13 con biopsia del linfonodo sentinella e 4 con dissezione ascellare. Quattro casi hanno eseguito invece una mastectomia radicale modificata con dissezione ascellare.

Nel II gruppo delle 11 donne sottoposte a chirurgia 7 hanno eseguito una quadrantectomia e 4 una mastectomia, con dissezione ascellare.

In 37 casi (57%) il trattamento medico o chirurgico è stato effettuato dopo l'espletamento del parto; nella tabella 3 vengono specificati nel dettaglio le varie conduzioni cliniche.

Il management dopo il parto è lo stesso dei tumori mammari non diagnosticati in gravidanza.

I regimi di chemioterapia utilizzati sono stati in 12 casi EC o AC o FEC; in 10 casi EC o AC seguite da CMF; in 2 casi E seguita da Taxani, in 3 casi CMF; in 2 casi CEF canadese e in un caso è stata somministrata vinorelbina.

In 3 casi è stato associato anche l'herceptin.

Tabella 3. Conduzione clinica dopo il parto

	Totale n= 65	I gruppo n=45	II gruppo n=20
Trattamento dopo il parto	37**(57%)	27 (60%)	10 (50%)
<i>CH + CMT</i>	27 (73%)	19 (70%)	8 (80%)
<i>CMT</i>	3 (8%)	2 (8%)	1 (10%)
<i>CH</i>	7 (19%)	6 (22%)	1*(10%)
<i>Radioterapia</i>	29 (45%)	20 (44%)	9 (45%)
<i>ormonoterapia</i>	25 (38%)	17 (38%)	8 (40%)

* 1 caso mucinoso

**4 casi hanno eseguito trattamento sia in gravidanza che dopo il parto

Nel I gruppo sono state sottoposte a chirurgia 25 donne, di cui 11 quadrantectomie (6 linfonodo sentinella e 5 dissezioni ascellari) e 14 mastectomie radicali modificate + dissezione ascellare.

Nel II gruppo 3 donne hanno eseguito chirurgia conservativa e 6 donne mastectomia, con dissezione ascellare.

Le pazienti trattate in gravidanza iniziano il trattamento prima delle donne che vengono trattate dopo l'espletamento del parto e naturalmente hanno una latenza maggiore fra chirurgia e inizio radioterapia, e chirurgia e inizio chemioterapia rispetto a queste ultime, come mostrato nella tabella 4. Nonostante il ritardo nell'inizio della radioterapia nelle donne trattate in gravidanza non c'è

differenza fra i 2 gruppi in termini di mortalità e recidive/progressione del tumore.

Tabella 4. tempistica dei trattamenti e outcome (trattamento in gravidanza vs trattamento dopo il parto).

	Trattamento in gravidanza	Trattamento dopo il parto	P value
<i>Casi</i>	n=32	n=33	
<i>Latenza diagnosi - terapia (gg)</i>	26	37	0.03
<i>Latenza CH - CMT (gg)</i>	51	39	0.06
<i>Latenza CH - RT (gg)</i>	178	89	0.005
<i>Progressione/Recidive</i>	11 (34%)	9 (27%)	0.59
<i>Mortalità</i>	5 (16%)	6 (18%)	1

Nella tabella 5 sono riportare le caratteristiche biologiche del tumore nei 2 gruppi differenti. Non ci sono differenze statisticamente significative fra i 2 gruppi eccetto per una invasione vascolare maggiore nei tumori che sono diagnosticati i fase avanzata.

Tabella 5. Caratteristiche biologiche del tumore*

	Totale n=65	I gruppo n=45	II gruppo n=20	P value
<i>ER +</i>	43 (66%)	29 (65%)	14 (70%)	0.77
<i>PgR +</i>	41 (63%)	28 (62%)	13 (65%)	1
<i>Ki-67 > 14%</i>	54 (83%)	35 (78%)	19 (95%)	0.15
<i>Her 2 neu (3+)</i>	8 (12%)	6 (13%)	2 (10%)	1
<i>Grading 1</i>	3 (5%)	2 (4%)	1 (5%)	1
<i>Grading 2</i>	22 (24%)	16 (36%)	6 (30%)	0.77
<i>Grading 3</i>	36 (65%)	24 (53%)	12 (60%)	0.78
<i>Invasione vascolare</i>	35 (53%)	18 (40%)	17 (85%)	0.001
<i>CDI</i>	62 (95%)	43 (96%)	19 (95%)	1
<i>Mucinoso</i>	3 (5%)	2 (4%)	1 (5%)	1
<i>Neoplasia ds</i>	39 (60%)	18 (40%)	11 (55%)	0.29

*In 4 casi non è stato valutato il grading

La tabella 6 riassume il management delle 65 pazienti con tumore della mammella diagnosticato in gravidanza.

Le pazienti sono state sottoposte a chirurgia + chemioterapia in 49 casi (75%), chirurgia non seguita da chemioterapia in 16 casi (25%), radioterapia in 52 casi (80%) ed ormonoterapia in 46 casi (71%).

Tabella 6. Management dei tumori mammaria in gravidanza

Casi (n=65)	Chirurgia	CMT	Radioterapia	Ormonoterapia
24	+	+	+	+
14	+	+	+	-
6	+	+	-	+
5	+	+	-	-
14	+	-	+	+
2	+	-	-	+
65	65	49	52	46

Nel 57% dei casi (37) è stata effettuata una chirurgia conservativa con biopsia del linfonodo sentinella in 18 casi (49%), dissezione ascellare in 13 casi (35%) e biopsia del linfonodo sentinella associata a dissezione ascellare in 6 casi (16%).

La chirurgia demolitiva è stata eseguita in 26 pazienti (40%) con biopsia del linfonodo sentinella in 8 casi (31%), dissezione ascellare in 12 casi (46%) e biopsia del linfonodo sentinella associata a dissezione ascellare in 6 casi (23%).

In 2 casi è stata eseguita chirurgia conservativa in prima istanza seguita da una mastectomia.

Abbiamo poi suddiviso le pazienti in base alle diagnosi effettuate nel I trimestre e quelle effettuate nei 2 trimestri successivi, per le diverse implicazioni etiche e mediche che si riscontrano.

Sono state effettuate 30 diagnosi prima della 13° settimana gestazionale (epoca in cui è possibile effettuare un'interruzione volontaria di gravidanza) e 35 diagnosi dopo il I trimestre, come mostrato nella tabella 6.

La metà delle donne con diagnosi del I trimestre ha deciso di sottoporsi ad un'interruzione volontaria di gravidanza (IVG). Solo nel 40% dei casi la gravidanza è stata proseguita, in quanto in 3 casi si è avuto un aborto spontaneo (AS), di cui in 2 casi dopo avere effettuato una chirurgia.

Tabella 7. Esito della gravidanza

	n=65	IVG	AS	gravidanza
Diagnosi < 13 sg	30	15 (50%)	3 (10%)	12 (40%)
Diagnosi ≥ 13 sg	35	0	0	35

Le donne che hanno avuto una diagnosi precoce e hanno deciso di proseguire la gravidanza (12 casi) non hanno la stessa latenza fra la diagnosi e inizio trattamento rispetto a quelle che hanno deciso di interrompere la gravidanza (27 gg vs 28 gg).

Nella tabella 8 vengono confrontati il management effettuato e l'outcome delle pazienti che hanno deciso di proseguire la gravidanza versus le pazienti che hanno deciso di sottoporsi ad una IVG o hanno avuto un aborto del I trimestre.

Nel gruppo di pazienti con diagnosi al di sotto della 13° settimana gestazionale si sono verificati più casi di progressione o recidive di malattia (11 vs 9 - 37% vs 25% p = 0.42) rispetto alle pazienti la cui diagnosi è stata effettuata nel II o III trimestre, ma la sopravvivenza risulta sovrapponibile nei 2 gruppi (5 vs 6 – 17% vs 17% p = 1).

Tabella 8. Conduzione clinica nelle donne che hanno proseguito la gravidanza versus le donne che hanno interrotto la gravidanza

	Totale	Gravidanze	IVG/AS	p value
<i>Casi</i>	65	47 (72%)	18 (28%)	
<i>CMT</i>	3 (5%)	3 (6%)	0	0.55
<i>CH</i>	19 (29%)	13 (28%)	6 (33%)	0.76
<i>CH + CMT</i>	26 (40%)	14 (30%)	12 (67%)	0.01
<i>HRT</i>	46 (71%)	31 (66%)	15 (83%)	0.22
<i>RT</i>	52 (80%)	40 (85%)	12 (67%)	0.16

Tabella 9. Tempistica delle terapie e outcome (gravidanze vs IVG/AS)

	Totale n=65	Gravidanze n=47	IVG/AS n=18	p value
<i>Latenza diagnosi- terapia (gg)</i>	32	31	27	0.39
<i>Latenza CH – RT (gg)</i>	134	157	142	0.19
<i>Latenza CH- CMT (gg)</i>	46	52	35	0.008
<i>Progressione o recidive</i>	21 (32%)	14 (30%)	6 (33%)	0.77
<i>Mortalità</i>	11 (17%)	7 (15%)	4 (22%)	0.48

La mortalità è complessivamente del 17% (entro 5 anni 11 pazienti sono decedute, 2 dopo i 5 anni).

La media del follow-up è di 48 mesi, ed escludendo i decessi non cambia.

Per quanto riguarda l'outcome delle gravidanze, l'epoca gestazionale media al parto è stata di 35,4 sg.

In 27 casi (58%) si è eseguito un taglio cesareo elettivo (per indicazione ostetrica) o in travaglio. Tredici donne hanno partorito per la via vaginale. Per 11 donne il dato è mancante.

Non si sono verificati ritardi di crescita intrauterina e tutti i neonati hanno avuto un esito favorevole. Si sono registrati 2 casi di malformazioni fetali: una labiopalatoschisi in un neonato di madre a cui è stata fatta diagnosi di tumore della mammella a 26 sg e il trattamento effettuato dopo l'espletamento del parto; un neonato con sindattilia. In questo caso la diagnosi di tumore è stata effettuata a 17 sg e la paziente ha eseguito chemioterapia in gravidanza e successivamente chirurgia perché era un carcinoma occulto.

Abbiamo poi confrontato la nostra popolazione (casi) con donne con tumore della mammella diagnosticato fuori gravidanza (controlli).

Tabella 10. Caratteristiche dei 2 gruppi (casi vs controlli)

		Casi n (%)	Controlli n (%)
Totale casi		65	130
Età (anni)	< 35	20 (31)	41 (32)
	35-39	33 (51)	61 (47)
	≥ 40	12 (19)	28 (22)
	Mediana	36 (28-47)	36 (28-47)
Anno della chirurgia	1996 - 2003	16 (25)	37 (29)
	2004 - 2005	20 (31)	35 (27)
	2006 - 2008	16 (25)	36 (28)
	2009 - 2010	13 (20)	22 (17)
	Mediana	2005 (96-2010)	2005 (96-2009)
pT	1a	1 (2)	2 (2)
	1b	4 (6)	8 (6)
	1c	21 (32)	42 (32)
	2	31 (48)	62 (48)
	3	6 (9)	12 (9)
	X	2 (3)	4 (3)
pN	pN0	28 (43)	56 (43)
	pN1	19 (29)	38 (29)
	pN2	10 (15)	20 (15)
	pN3	6 (9)	12 (9)
	pNx	2 (3)	4 (3)
Chemioterapia neoadiuvante	Si	5 (8)	10 (8)
	No	60 (92)	120 (92)

Nella tabella 10 vengono descritti i criteri con i quali sono stati confrontati i casi e i controlli. L'età mediana alla diagnosi è stata di 36 anni.

Abbiamo poi analizzato nel dettaglio e confrontato le caratteristiche biologiche dei tumori, come mostrato nella tabella 11.

Tabella 11. Caratteristiche biologiche dei tumori

		Casi n (%)	Controlli n (%)	p-value
Totale casi		65	130	
ER	Presente	43 (66)	98 (75)	0.175
	assente	22 (34)	32 (25)	
PgR	Presente	42 (65)	87 (67)	0.748
	assente	23 (35)	43 (33)	
Grading^a	1	4 (8)	4 (4)	0.503
	2	18 (34)	43 (39)	
	3	31 (59)	63 (57)	
Ki-67 %^a	< 20	18 (29)	30 (23)	0.442
	≥ 20	45 (71)	98 (77)	
Her2/neu^a	Non elevato	54 (83)	103 (81)	0.737
	elevato	11 (17)	24 (19)	
Invasione perivascolare^a	Assente	31 (48)	70 (55)	0.330
	presente	34 (52)	57 (45)	
Sottogruppo molecolare^a	Luminal A ¹	8 (12)	13 (10)	0.306
	Luminal B ²	37 (57)	82 (65)	
	Her2/Neu ³	6 (9)	4 (3)	
	Triplo negativo ⁴	14 (22)	27 (21)	

^a alcuni dati sono mancanti

¹ ER/PgR + e Ki-67 < 14%

² ER/PgR + Her2/neu elevato

³ ER/PgR + e Ki-67 ≥ 14

⁴ ER/PgR – e Her2-neu basso

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative per le caratteristiche biologiche del tumore nei 2 gruppi. Un lieve trend di significatività si può riscontrare nell'assetto dei recettori per gli estrogeni che risultano essere più negativi nelle pazienti con tumore mammario in gravidanza.

I 2 gruppi sono stati poi confrontati per il trattamento effettuato, senza differenze statisticamente significative (tabella 12).

Tabella 12 . Trattamento adiuvante eseguito

		Casi n (%)	Controlli n (%)	p-value
Totale casi		65	130	
Chemioterapia adiuvante	Yes	44 (68)	81 (62)	0.460
	No	21 (32)	49 (38)	
Ormonoterapia adiuvante	Yes	46 (71)	103 (79)	0.190
	No	19 (29)	27 (21)	
Radioterapia adiuvante^a	Yes	46 (77)	109 (85)	0.200
	No	14 (23)	19 (15)	

^aalcuni dati sono mancanti

Nonostante non si riscontrino differenze statisticamente significative sia nelle caratteristiche biologiche del tumore, sia nel trattamento adiuvante eseguito, la mortalità delle donne con tumore mammario diagnosticato in gravidanza risulta più elevata del gruppo controllo.

Grafico 1. Curve di sopravvivenza libera da malattia (p value = 0.03)

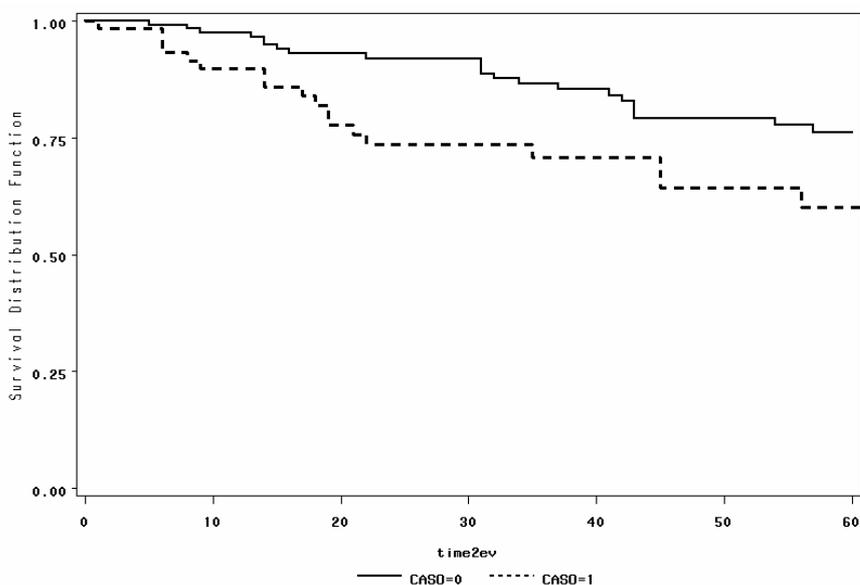
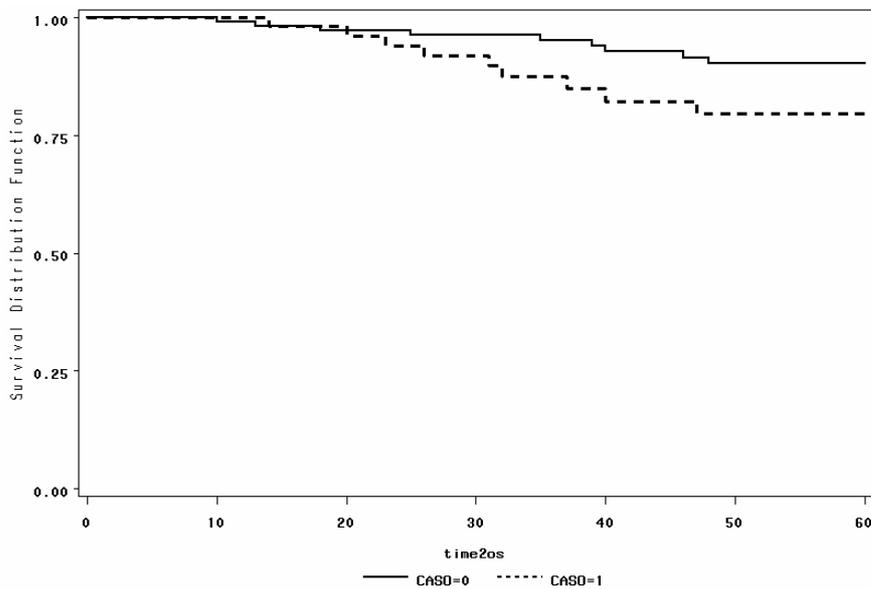


Grafico 2. Curve di sopravvivenza globale (p value = 0.04)



La mediana del follow-up è di 48 mesi considerando tutte le pazienti (37 mesi per I casi e 50 mesi per I controlli). Escludendo i decessi e i secondi tumori la mediana del follow-up è di 51 mesi (51 mesi per i casi e 52 mesi per i controlli).

DISCUSSIONE

Il tumore mammario in gravidanza verrà sempre più frequentemente diagnosticato poiché le donne posticipano la ricerca di una gravidanza rispetto agli ultimi anni e il picco di incidenza del tumore della mammella è nell'età fertile, fra i 35 e i 40 anni.

I tumori diagnosticati in giovane età sono più aggressivi rispetto a quelli diagnosticati in età più avanzata e poiché la pazienti gravide sono per definizione anche pazienti giovani, il tumore della mammella in gravidanza è più aggressivo e spesso si presenta in fase più avanzata rispetto alle donne con tumore mammario diagnosticato fuori gravidanza.

In letteratura viene riportato un tasso di negatività dei recettori per estrogeno e progesterone maggiore nei casi rispetto ai controlli. Bonnier riporta un tasso di negatività del 42% nei casi vs il 21 % nel gruppo controllo.¹¹⁶ Altri studi riportano un'incidenza maggiore di sovraespressione di Her2/neu nei tumori diagnosticati in gravidanza rispetto ai controlli (58% vs 10-25%).³⁸ I nostri dati confermano la maggiore incidenza di ER negativi nei casi (33%) rispetto ai controlli (25%) anche se non si raggiunge una differenza statisticamente significativa, mentre non confermano una sovraespressione di Her2/neu nei casi rispetto ai controlli. Le caratteristiche biologiche del tumore, quindi, non differiscono in modo significativo fra i casi e i controlli.

Poiché la terapia è strettamente individuale, è necessario che ad occuparsi della paziente sia un'equipe di medici composta da oncologi, chirurghi oncologi, radioterapisti, patologi e ostetrici.

Non ci sono evidenze che l'interruzione di gravidanza modifichi la prognosi delle pazienti, in termine di recidive o di sopravvivenza.¹¹⁷

La chirurgia può essere conservativa o demolitiva. La review di Woo ha concluso che la mastectomia radicale modificata con dissezione ascellare è da

considerarsi la scelta migliore per le pazienti con diagnosi di carcinoma mammario nel I trimestre, che decidono di proseguire la gravidanza, così da eliminare la necessità di eseguire radioterapia, che può essere somministrata solo dopo l'espletamento del parto.¹¹⁸ Alcuni autori però ritengono che la chirurgia conservativa possa essere proposta eventualmente in associazione alla radioterapia intraoperatoria (ELIOT – Electron beam intraoperative radiotherapy) nel I e II trimestre, senza provocare effetti teratogeni sul feto.⁶⁹

Ci sono opinioni contrastanti sull'utilizzo della biopsia del linfonodo sentinella in gravidanza con il tecnezio radioattivo. Kaufmann¹¹⁹ non raccomanda il suo uso per il supposto effetto teratogeno, mentre Gentilini, recentemente, ha pubblicato dati che dimostrano la sicurezza di questa procedura.⁷⁰

La chemioterapia somministrata nel I trimestre è associata con un aumentato rischio di aborto e malformazioni congenite del feto, ed è quindi controindicata. Dati rassicuranti si hanno sulla somministrazione di chemioterapia durante il II e III trimestre.

L'Università del Texas ha riportato il più grande studio prospettico di carcinomi mammari in gravidanza trattati con chemioterapia durante la gravidanza.¹²⁰ Sono descritte 57 pazienti trattate con FAC (5-fluorouracile, doxorubicina e ciclofosfamide) in adiuvante (n=32) o neoadiuvante (n=25) per 4-6 cicli ogni 21 o 28 giorni fino alla 35° settimana.

Lo studio conclude che questo regime chemioterapico è sicuro sia per le pazienti (76% sopravvivenza di cui 5% con malattia) che per il neonato (1 caso di emorragia subaracnoidea in un neonato con sindrome di Down e piede torto).

E' riportata un'altra serie di 28 pazienti trattate con 3 regimi differenti di chemioterapia (doxorubicina/ciclofosfamide – epirubicina/ciclofosfamide – ciclofosfamide/metotrexate/5-fluorouracile (CMF)) fra 15 e 33 settimane.¹²¹

In una paziente è stata somministrato CMF nel primo trimestre e la gravidanza è terminata con un aborto spontaneo dopo il primo ciclo. Lo studio conclude che

tutti e 3 i regimi chemioterapici sono ben tollerati dalle pazienti, e non dannosi per il feto/neonato. La sopravvivenza globale è stata del 67% con una mediana di follow-up di 40.5 mesi. Il tasso di sopravvivenza libera da malattia è stato del 63%.

E' stato pubblicato recentemente uno studio condotto su 20 donne con tumore della mammella diagnosticato in gravidanza e sottoposte a chemioterapia con epirubicina settimanale dalla 16° settimana gestazionale.¹²² La terapia è stata ben tollerata e non si hanno avuto complicanze maggiori (eccetto un parto prematuro a 28 sg con un neonato che sta bene al follow-up). Non si sono osservate malformazioni fetali eccetto un caso di policistosi renale. L'85% delle donne sono vive ed il 70% sono vive e libere da malattia ad un follow-up di 38 mesi.

Recentemente è stata poi pubblicata un "consensus meeting" che conclude che la chemioterapia è relativamente sicura in gravidanza, ma non ci sono dati sufficienti per suggerire un regime rispetto ad un altro.¹⁵ I regimi possibili includono FEC, EC, FAC, AC e taxani.

Non sono riportati casi aumentati di malformazione in neonati di madri che hanno eseguito cicli di chemioterapia in gravidanza. Sono riportati casi di basso peso alla nascita come risultato di ritardi di crescita intrauterini e parti prematuri.³

Il parto deve essere espletato non prima di 3 settimane dall'ultimo ciclo di chemioterapia, per ridurre la tossicità ematologica materna e fetale. Il follow-up a breve termine dei neonati è rassicurante, mentre studi devono ancora essere pubblicati sul follow-up neonatale a lungo termine.

Alcuni autori sostengono che la gravidanza non sia da considerarsi un fattore di rischio per il tumore della mammella, a parità di stadio ed età.^{20,29,108}

Altri autori sostengono invece che la prognosi delle pazienti con tumore della mammella diagnosticato in gravidanza sia peggiore rispetto alla popolazione controllo, sia in termini di recidive che di sopravvivenza.^{109,116}

Recentemente è stata riportata una numerosa serie di tumore della mammella in gravidanza (797 casi) versus 4177 controlli, trovati utilizzando il “California cancer registry”. Questi autori sostengono che anche controllati per stadio, razza, dimensioni del tumore, tipo di chirurgia e stato ormonale, la gravidanza peggiora la prognosi del tumore, con un rischio relativo di 1.14.

Se uniti tutti gli studi un totale di 742 donne sono riportate con un tasso di sopravvivenza a 5 anni di 69% con linfonodi negativi e 34% per linfonodi positivi.¹²³

Sono state proposte diverse ipotesi per arrivare ad una conclusione definitiva in merito all’argomento. A tutt’oggi non ci sono dati certi. Il nostro studio conferma che la prognosi dei carcinomi mammari in gravidanza è peggiore rispetto alle donne con diagnosi di tumore non in gravidanza.

Probabilmente la prognosi peggiore nei casi è da interpretare continuando a studiare le caratteristiche biologiche del tumore, anche a livello genetico e molecolare, poichè i tumori diagnosticati in gravidanza presentano un assetto ormonale peculiare, non riscontrabile in nessun’altra situazione.

La creazione di registri prospettici delle pazienti con tumore della mammella in gravidanza è necessario per fornire dati più solidi circa l’outcome materno ed il follow-up a breve e a lungo termine del neonato. A questo riguardo è attivo un progetto di registro europeo coordinato dal GBG in collaborazione con il Breast Internation Group (BIG), che aumenterà le nostre conoscenze in questo campo.

Il trattamento di ciascuna paziente con carcinoma mammario diagnosticato in gravidanza richiede lo sforzo di un’equipe multidisciplinare che sia in grado di offrire alla donna le migliori opzioni terapeutiche e il necessario supporto psicologico in un momento estremamente delicato del suo percorso diagnostico e terapeutico.

Tenendo conto che la diagnosi di neoplasia durante la gravidanza rimane un evento infrequente, sarebbe auspicabile che tutti i casi venissero riferiti ai centri

che maggiormente si occupano del problema, nell'ottica di istituire un registro nazionale e internazionale che permetta una conoscenza dell'argomento più approfondita e un counselling delle pazienti più adeguato.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Psyrri A, Burtness B. Pregnancy associated breast cancer. *Cancer J* 2005; 11:83-95.
- 2) Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *The Oncologist* 2002;7(4):279–87.
- 3) Pavlidis NA, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: Diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005;31(6):439–47.
- 4) Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 2005;16:1855–1860.
- 5) Gentilini O. Breast cancer during pregnancy: epidemiology, surgical treatment and staging. *Recent Results in Cancer Research. Cancer and pregnancy. Vol 178. 2007.* Surbone, Pavlidis and Peccatori Eds.
- 6) Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;17:855–861.
- 7) Woo JC, Taechin Y, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003;138(1):91–8.
- 8) Moore HCF, Foster RS. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 2000;27:646–53.
- 9) Russo J, Russo I. The Breast as a devolopping organ. *Molecula basis of Breast Cancer. Prevention and treatment. Germany Springer ;2004.*
- 10) Nettleton J, Long J, Kuban D, Wu R, Shaeffer J, El-Mahdi A. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol* 1996;87:414–418.
- 11) Blackwell D, Elam S, Blackwell J. Cancer and pregnancy: a health care dilemma. *JOGNN* 2000;29:405–12.
- 12) Eisinger F, Noizet A. Breast cancer and pregnancy: decision making and the point of view of the mother. *Bull Cancer* 2002;89:755–67.
- 13) Barthelmes L, Davidson L, Gaffney C et al. Pregnancy and breast cancer. *BMJ* 2005;330:1375-8.
- 14) Sanders M, Baum M. *Breast cancer pregnancy-A review.* *J R Soc Med* 1993;86:162-6.
- 15) Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010;46(18):3158-68.
- 16) Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, et al. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg oncol* 2008;34(8):837-43.

- 17) Oyama T, Koibuchi Y, McKee G. Core needle biopsy (CNB) as a diagnostic method for breast lesion : comparison with fine needle aspiration cytology (FNA). *Breast Cancer* 2004;11(4):339-42.
- 18) Mitre B, Kaubour A, Mauser N. Fine needle aspiration biopsy of breast carcinoma in pregnancy and lactation. *Acta Cytol* 1997;41: 1121–1130.
- 19) Shannon J, Douglas-Jones AG, Dallimore NS. Conversion to core-biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: is it justified by results? *J Clin Pathol* 2001;54:762–765.
- 20) Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy associated breast cancer. *Cancer* 1991 ;67:869-72.
- 21) Souadka A, Zouhal A, Souadka F, Jalil N, Benjelloun S et al. Cancer du sein et grossesse. *Revue francaise de gynécologie obstétrique* 1994 ;89 Suppl 2 :67-72.
- 22) Barrat J, Marteau I, Demuynck B. Cancer du sein et grossesse. *Revue francaise de gynécologie obstétrique* 1993 ;88 : 544-9.
- 23) Antonelli NM, Dotters DGD, Katz VL, Kuller JA. Breast cancer and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1996 ; 51 :125-8.
- 24) Nicklas A, Baker M. Imaging strategies in pregnant cancer patients. *Semin Oncol* 2000; 27: 623–32.
- 25) Loibl S, Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, Keller M, Harder S, Theriault RL, Crivellari D, Klingebiel T, Louwen F, Kaufmann M. Breast carcinoma during pregnancy: international recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2005 ;106:237–246.
- 26) Oto A, Ernst R, Jesse MK, et al. Magnetic resonance imaging of the chest , abdomen, and pelvis I the evaluation of pregnant patients with neoplasm. *Am J Perinatol* 2007;24(4)243-50.
- 27) Garel C, Brisse H, Sebag G et al. Magnetic resonance imaging of the foetus. *Pediatr Radiol* 1998;28:201–211.
- 28) Ives AD, Saunders CM, Semmens JB. The Western Australian gestational breast cancer project: a population-based study of the incidence, management and outcomes. *The Breast* 2005;14:276–282.
- 29) Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, Sakamoto G, Makita M, Tominaga T, Simozuma K, Enomoto K, Fujiwara K, Nanasawa T, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:1143–1149.

- 30) Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18- year experience from five london teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005;23:4192–4197.
- 31) Ben Brahim E, Mrad K, Driss M, Farah F, Oueslati H, Rezigua H, Ben Romdhane K. Placental metastasis of breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil.* 2001;29(7-8):545-8.
- 32) Aziz S, Pervez S, Khan S, Siddiqui T, Kayani N, Israr M, Rahbar M. Case control study of novel prognostic markers and disease outcome in pregnancy/lactation-associated breast carcinoma. *Pathol Res Pract* 2003;199:15–21.
- 33) Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, Bonichon F, Julien JP, Charpin C, Lejeune C, Martin PM, Piana L. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1997;72:720–727.
- 34) Sukumvanich P. Review of current treatment options for pregnancy-associated breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54(1):164-172.
- 35) Williams S, Schilsky RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol* 2007;27:618-22.
- 36) Cardonik E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283-91.
- 37) Doll RC, Ringenberg QS, Yarbo JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337-45.
- 38) Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, McGuire WL. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 1993;71:2499–2506.
- 39) Hoover H. Breast cancer during pregnancy and lactation *Clin North Am* 1990;70 :1151-63.
- 40) Middleton LP, Amin M, Gwyn G, et al. Breast carcinoma in pregnant women. Assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055–60.
- 41) Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:232-6.
- 42) Mueller BA, Simon MS, Deapen D et al. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003; 98: 1131-40.
- 43) Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Maternal and foetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:781–7.

- 44) Schedin P. Pregnancy associated breast cancer and metastasis. *Nature Reviews Cancer* 2006; 6:281-91.
- 45) Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2006;56:37-47.
- 46) Sanchez Martinez MC, Ruiz Simon A. Breast cancer during pregnancy. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:55-58.
- 47) Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 14: 1358-5.
- 48) Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(1):78-83.
- 49) Jones AL. Management of pregnancy-associated breast cancer. *Breast* 2006;15(suppl 2):S47-52.
- 50) Clark RM, Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989;1(1):11-18.
- 51) Gwyn KM, Theriault RL. Breast cancer during pregnancy. *Curr Treat Options Oncol* 2000;1(3):239-243.
- 52) Trivers KF, Gammon MD, Abrahamson PE, Lund MJ, Flagg EW, Kaufman JS et al. Association between reproductive factors and breast cancer survival in younger women. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103(1):93-102.
- 53) Duncan P, Pope W, Cohen M, et al. Foetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986;64:790-4.
- 54) Crawford JS, Lewis M. Nitrous oxide in early human pregnancy. *Anesthesia* 1986;41(9):900-5.
- 55) Cheek T, Baird E. Anesthesia for nonobstetric surgery: maternal and fetal consideration. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52(4):535-45.
- 56) Ni Mhuireachtaigh R, O’Gorman DA. Anesthesia in pregnant patients for nonobstetrics surgery. *J Clin Anesth* 2006;18(1):60-6.
- 57) Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81(5):668-72.
- 58) International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical irradiation. *Ann ICRP* 2000;30:1-43.
- 59) International Commission on Radiological Protection: Biological effects after prenatal irradiation (embryo and foetus). ICRP publication 90. *Ann ICRP* 2003;33(1-2):5-206.

- 60) Otake M, Schull WJ, Lee S. Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors: a re-analysis. *Int J Radiat Biol* 1996;70:755–63.
- 61) Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005;6:328–33.
- 62) Kuerer H, Gwyn K, Ames F et al. Conservative surgery and chemotherapy for breast cancer during pregnancy. *Surgery* 2002; 131: 108-10.
- 63) Ruo Redda MG, Verna R, Guarneri A, Sannazzari GL. Timing of radiotherapy in breast cancer conserving treatment. *Cancer Treat Rev* 2002;28:5–10.
- 64) Whelan TJ, Lada B, Kaukkanen E, Perera FE, Shelley WE, Levine MN, Group BCDS. Breast irradiation in women with early stage invasive breast cancer following breast conserving surgery. *Cancer Prev Control* 1997, updated 2002;1:228–240.
- 65) Elkhuzen PH, van Slooten HJ, Clahsen PC et al. High local recurrence risk after breast-conserving therapy in node-negative premenopausal breast cancer patients is greatly reduced by one course of peri-operative chemotherapy: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18:1075-1083.
- 66) Kimler BF. Prenatal irradiation : a major concern for developing brain. *Int Radiat Biol* 1998 ;73 :423-34.
- 67) Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiatio. *Br J Radiol* 1997 ;70 :130-39.
- 68) Mazonakis M, Varveris H, Damilakis j, et al. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(2):386-91.
- 69) Galimberti V, Ciocca M, Leonardi MC et al. Is electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) safe in pregnant women with early breast cancer? In vivo dosimetry to assess fetal dose. *Ann Surg Oncol* 2009;16(1):100-5.
- 70) Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(1):78-83
- 71) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546–53.
- 72) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703–20.

- 73) Steenvoorde P, Pauwels EK, Harding LK, Bourguignon M, Marière B, Broerse JJ. Diagnostic nuclear medicine and risk for the fetus. *Eur J Nucl Med* 1998;25(2):193–9.
- 74) National Council on Radiation Protection and Measurements. Considerations regarding the unintended radiation exposure of the embryo, fetus, or nursing child. Commentary No. 9. Bethesda, MD: NCRP; 1994.
- 75) Keleher A, Wendt R, Delpassand E et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulphur colloid. *Breast J* 2004; 10: 492-5.
- 76) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Ann Onc* 2005; 16:1569-83.
- 77) Witt KL, Bishop JB. Mutagenicity of anticancer drugs in mammalian germ-cells. *Mutat Res* 1996;355(1–2):209–34.
- 78) Buekers TE, Lallas TA. Chemotherapy in pregnancy. *Obs Gyn Clin North Am* 1998;25:323–9.
- 79) Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74(2):207–20.
- 80) Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 284-91.
- 81) Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:235–69.
- 82) Wiebe VJ, Sipila PEH. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 1994;16:75–112.
- 83) Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Foetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992;152:573–6.
- 84) Turchi J, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988;61:435–40.
- 85) Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-foetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004;15:146–50.
- 86) Peccatori F, Martinelli G, Gentilini O, Goldhiesch A. Chemotherapy during pregnancy: what is really safe? *Lancet Oncol* 2004; 5: 398.
- 87) Van Calsteren K, Verbesselt R, Van Bree R, et al. Substantial variation in transplacental transfer of chemotherapeutic agents in a mouse model. *Reprod Sci*, 2011;18(1):57-63

- 88) Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin and trastuzumab in a baboon model. *Int J Gynecol Cancer* 2010, in press
- 89) Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, et al. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a boboon model. *Gynecol Oncol* 2010;119(3):594-600.
- 90) Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thersholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20(8):1319-29.
- 91) Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Gynecologic cancer in pregnancy: guideline of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(Suppl 1):S1-S12.
- 92) Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Long term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Annals of Oncol* 2005; 17: 286-8.
- 93) Partridge AH, Garber JE. Long term outcomes of children exposed to antineoplastic agents in utero. *Semin Oncol* 2000; 27: 712-6.
- 94) Gwyn K. Children exposed to chemotherapy in utero. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 69-71.
- 95) Van Calsteren K, Berteloot P, Hanssens M et al. In utero exposure to chemotherapy: effect on cardiac and neurologic outcome. *JCO* 2006; 24 (12): 16.
- 96) Sood AK, Shahin MS, Sorosky JI. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001;83(3):599–600.
- 97) Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A et al. Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Anticancer Res* 2003; 23: 5225-30.
- 98) Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005;105:642–3.
- 99) *J R Soc Med.* 2010 Apr;103(4):157-9. Trastuzamab (Herceptin)-related cardiotoxicity in pregnancy. Roberts NJ, Auld BJ.
- 100) Eadarapalli P, Jain S. Breast cancer in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2006;26(1):1-4
- 101) Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifene given to the mother durin gestation. *JAMA* 1994;271(24)1905-6.
- 102) Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, et al. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifene in utero. *Lancet* 1997;350(9072):183.

- 103) Berge JC, Clericuzio CL. Pierre Robin sequence associated with first trimester fetal tamoxifene exposure. *Am J Med Genet A* 2008;146A(16):2141-4.
- 104) Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy – case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001;80(3):405-8.
- 105) Berkovitch M, Mazzota P, Greenberg R, et al. Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy. A prospective multicentre international study. *Am J Perinatol* 2002;19: 311–6.
- 106) Einasson A, Maltepe C, Navioz Y, et al. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG* 2004;111:240–3.
- 107) Medlock ES, Kaplan DL, Cecchini M, et al. Granulocyte-colony stimulating factor crosses the placenta and stimulates foetal rat granulopoiesis. *Blood* 1993;81:916–22.
- 108) King RM, Welch JS, Martin JK Jr, Coulam CB. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:228–32.
- 109) Tretli S, Kvalheim G, Thoresen S, Høst H. Survival of breast cancer patients diagnosed during pregnancy or lactation. *Br J Cancer* 1988;58:382–4.
- 110) Rodriguez AO, Chew H, Cress R, Xing G, McElvy S, Danielsen B, Smith L. Evidence of poorer survival in pregnancy-associated breast cancer. *Obstet Gynecol* 2008;112:71-8.
- 111) Azim HA Jr, Del Mastro L, Scarfone G, Peccatori FA. Treatment of breast cancer during pregnancy: Regimen selection, pregnancy monitoring and more *Breast*. 2011 Feb;20(1):1-6.
- 112) Samson J, Block D, Mari G. Middle cerebral artery Doppler for managing fetal anemia. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Dec;53(4):851-7.
- 113) Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patient emphasizing the obstetrical and the neonatal outcome. *J Clin Oncol* 2010;28(4):683-9.
- 114) Alexaner A, Samlowski WE, Grossman D et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2179-86.
- 115) Dunn Jr JS, Anderson CD, Brost BC. Breast carcinoma metastatic to the placenta. *Obstet Gynecol* 1999;94(5 Pt 2):846.
- 116) Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM 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 :720-7.

- 117) Royal College of Obstetricians and gynaecologist. Guideline n° 12: Pregnancy and breast cancer;2004.
- 118) Woo SY, Fuller LM, Cundiff JH, et al. Radiotherapy during pregnancy for clinical stage IA-IIA Hodgking's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23:407-12
- 119) Kaufmann M, Loibl S, von Minckwitz G. Breast cancer during pregnancy. *Eur J Cancer* 2004;2:22-3.
- 120) Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. treatment of pregnant breast cancer patients and outcome of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer.* 2006;107:1219-1226
- 121) Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. Chemiotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospital. *J Clin Oncol.* 2005;23:4192-4197.
- 122) Peccatori FA, Azinm HA, Scarfone G, et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(3):591-4.
- 123) Rodriguez AO, Chew H, Cress R et al. Evidence of poorer survival in pregnancy-associated breast cancer. *Obstet Gynecol* 2008;112:71-78.