



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA

“ SAPIENZA ”

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

“METODOLOGIA DELLA RICERCA ONCOLOGICA”

***“NEOPLASIA MAMMARIA IN GRAVIDANZA:
OUTCOME MATERNO E NEONATALE”***

Relatore

**Prof.ssa Marialuisa Framarino
dei Malatesta**

Dottoranda

**Dott.ssa Elisa Bevilacqua
Matricola: 690174**

Anno Accademico 2016/2017

INDICE

PRIMA PARTE: IL CARCINOMA DELLA MAMMELLA IN GRAVIDANZA

1. Introduzione ed Epidemiologia	4
2. Fattori di Rischio	6
3. Manifestazioni cliniche e Diagnosi	8
4. Stadiazione	11
5. Istologia e Istochimica	13
6. Trattamento	14
6.1 Interruzione della Gravidanza	14
6.2 Chirurgia	15
6.3 Chemioterapia	18
6.4 Radioterapia	25
6.5 Biofosfonati e Agenti Ormonali	25
6.6 Terapia mirata o target molecolare	27
7. Fattori prognostici	30
8. Prenatal Care	31
9. CHECKLIST Gestione della gravidanza con diagnosi di carcinoma mammario	35

SECONDA PARTE: LO STUDIO

1. Introduzione	37
2. Materiali e Metodi	40
3. I risultati	42
4. Discussione	48
5. Tabelle e Figure	56
BIBLIOGRAFIA	60

PRIMA PARTE

Carcinoma della Mammella in Gravidanza

1. Introduzione ed Epidemiologia

Il carcinoma mammario è il secondo tumore più comune nel mondo e di gran lunga il tumore più frequente tra le donne, con una stima di 1,67 milioni di nuovi casi diagnosticati nel 2012 (25% di tutti i tumori).¹ Il carcinoma mammario rappresenta la prima neoplasia per frequenza nelle donne sotto i 45 anni e nel nostro paese la prima causa di morte per le donne tra i 35 anni e i 44 anni. Nel 2012, l'Italia era al tredicesimo posto tra i paesi con l'incidenza di carcinoma mammario più alta: 91,3 casi ogni 100000 donne,¹ con una incidenza ancora più elevata nelle donne fino a 65 anni. Colpisce una donna su 8 nell'arco della vita e rappresenta il 29 % di tutti i tumori femminili e comporta una mortalità del 16%. L'incidenza più alta è registrata nel Nord America e in Oceania, la più bassa è registrata in Asia e Africa. In Europa, ogni anno più di 200000 donne vengono colpite da tumore al seno, con un'incidenza variabile dal 5 al 10% a seconda dei Paesi.²

Quando il carcinoma mammario viene diagnosticato in donne di età di 30 anni o meno, il 10-20% dei casi può essere associato con la gravidanza o avvenire entro 1 anno dall'espletamento del parto.^{3,4} In questo caso siamo di fronte a un carcinoma della mammella associato alla gravidanza (PABC).⁵ Il primo caso di neoplasia mammaria associata alla gravidanza fu descritto nel 1869.⁶

In questi ultimi anni la prognosi della neoplasia mammaria sta migliorando, con sopravvivenza a 5 anni di circa l'80% per le donne con età inferiore a 50 anni; tuttavia, il tasso di sopravvivenza può essere inferiore in donne più giovani.⁷ L'approccio multidisciplinare garantisce la più alta percentuale di successo.⁸

Uno scenario a parte è costituito dalle donne che affrontano una gravidanza dopo la diagnosi e la terapia di una neoplasia mammaria.^{9,10} Queste donne hanno bisogno di un counselling preciso sull'opportunità di avere una gravidanza dopo una neoplasia mammaria e devono essere informate che spesso i trattamenti si associano a problemi di sterilità e, pertanto devono essere disponibili procedure di conservazione della fertilità.¹¹⁻¹³

Nel mondo occidentale, la donna tende a rimandare il momento della gravidanza, e perché l'incidenza della maggior parte dei tumori aumenta con l'aumentare dell'età, la situazione in cui il cancro complica la gravidanza è destinata a diventare sempre più comune.

2. Fattori di rischio

Non esistono fattori di rischio specifici per il tumore al seno associato alla gravidanza. I fattori di rischio genetici e ambientali sono gli stessi della popolazione generale.¹⁴

I più rilevanti fattori di rischio non modificabili sono:

- ✓ Sesso
- ✓ Età
- ✓ Predisposizione genetica: mutazioni dei geni BRCA1, BRCA2 (che comportano un rischio del 60- 90% di sviluppare nel corso della vita un carcinoma mammario), sindrome di Li Fraumeni, mutazione del gene che codifica per la p53, sindrome di Lynch II
- ✓ Gruppo etnico di appartenenza
- ✓ Iperplasia mammaria atipica
- ✓ Elevata densità mammaria
- ✓ Fattori ambientali: esposizione alle radiazioni ionizzanti in età infantile e/o giovanile (ad esempio in donne con pregresso linfoma di Hodking)
- ✓ Fattori riproduttivi e ormonali: menarca precoce e menopausa tardiva (dopo i 55 anni). La maternità, al contrario, si pensa possa avere un ruolo protettivo, infatti le donne che hanno partorito un figlio mostrano un rischio inferiore del 25%

rispetto a coloro che non hanno avuto prole, ed il rischio è tanto minore quanto più precocemente è avvenuto il primo parto. Infine l'allattamento protratto > 24 mesi ha un effetto protettivo.

Fattori di rischio modificabili:

- ✓ Fumo
- ✓ Obesità
- ✓ Alcool
- ✓ Stile di vita: una dieta ricca di vegetali, frutta, fibre associata ad una regolare attività fisica sembra diminuire il rischio di sviluppare il tumore al seno. Al contrario, una dieta ricca di grassi saturi, proteine animali associati al consumo di alcool, fumo e vita sedentaria aumentano tale rischio. Trenta minuti di attività fisica moderata tutti i giorni riducono del 30% la possibilità di sviluppare il carcinoma mammario.
- ✓ Terapie ormonali: HRT, estroprogestinici comportano un minimo aumento del rischio.

3. Manifestazioni Cliniche e Diagnosi

Il tumore al seno durante la gravidanza si presenta tipicamente come un nodulo indolore palpato dalla donna.¹⁵ I cambiamenti del seno fisiologici durante la gravidanza, tra cui l'ingorgo, l'ipertrofia, e secrezione dal capezzolo, rendono più difficile il rilevamento di questi noduli sia per la paziente che per il medico. Talora, il ritardo nella diagnosi porta a scoprire la malattia in fasi più avanzate rispetto alla popolazione generale. Di conseguenza, la neoplasia mammaria durante la gravidanza può essere associata con più elevata frequenza a metastasi, e a esiti più severi rispetto al carcinoma al seno nelle donne non gravide.¹⁶ Ogni nodulo sospetto o seno infiammato richiede ulteriori indagini (figura 1). Esami diagnostici del seno durante la gravidanza devono essere fatti da un medico altamente qualificato. Anche se circa l'80% delle lesioni mammarie durante la gravidanza sono benigne,¹⁷ i medici possono tranquillamente utilizzare la mammografia per valutare l'estensione della malattia.¹⁸ Tuttavia la maggiore densità della mammella legata alla età e alla gravidanza rendono l'ecografia uno strumento diagnostico prezioso; l'ecografia e gli ultrasuoni non utilizzano fasci ionizzanti ed hanno alta sensibilità e specificità.¹⁹

Una biopsia percutanea di ogni lesione che non soddisfa tutti i criteri per una patologia benigna è fortemente raccomandata.¹⁸

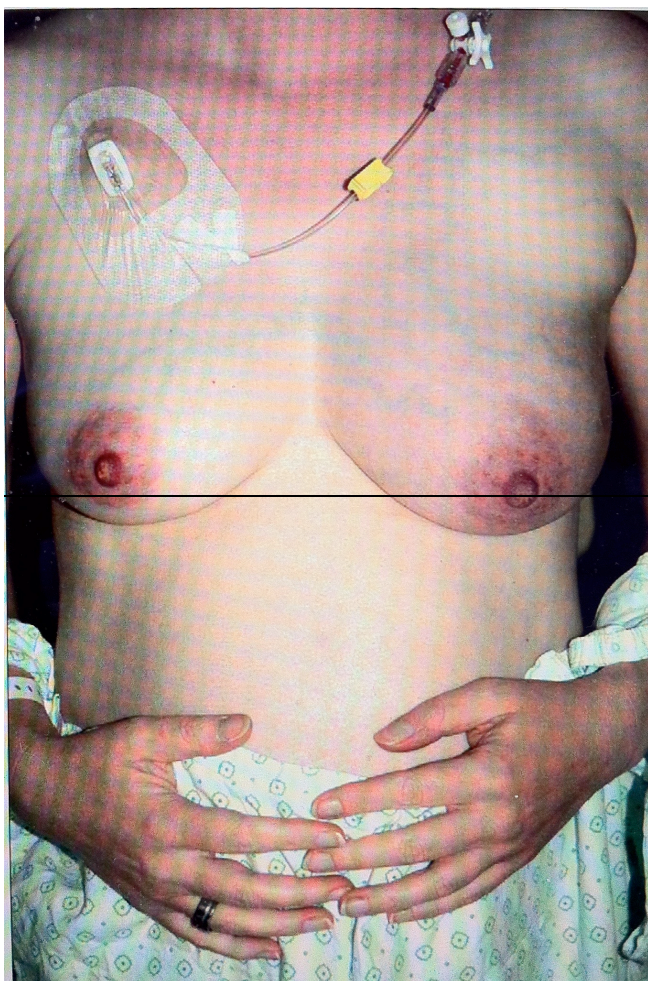


Figura 1 - Carcinoma mammario infiammatorio durante la gravidanza con linfonodi ascellari ingranditi a carico del seno sinistro (Amant F et al. Lancet 2012)⁵

La risonanza con mezzo di contrasto è possibile durante la gravidanza, ma deve essere utilizzata solo nel sospetto di multicentricità o quando vi sia difformità fra mammografia ed ecografia.²¹ In letteratura non sono presenti a tutt'oggi studi ben progettati sull'efficacia e la sicurezza della risonanza magnetica con contrasto durante la gravidanza, e i risultati di alcuni studi hanno dimostrato che gli agenti

di contrasto a base di gadolinio passano attraverso la barriera placentare ed entrano nella circolazione fetale. Lo ione gadolinio potenzialmente tossico potrebbe dissociarsi dalla sua molecola chelata e l'effetto degli ioni liberi di gadolinio nel liquido amniotico non è chiaro.²² Ci sono dati limitati per l'uso di questo metodo di imaging in gravidanza, anche se non sono stati riportati effetti avversi del gadolinio sul feto.²³ Se è necessaria la risonanza magnetica, i mezzi di contrasto approvati includono il gadobenato dimeglumina (approvato da *European Medicines Agency* e *US Food and Drug Administration*) e il gadoterate meglumina (approvato dalla *European Medicines Agency*).²⁴

Una biopsia percutanea di ogni lesione che non soddisfa tutti i criteri per una patologia benigna è fortemente raccomandata²⁰ ed è l'esame standard per ottenere una diagnosi istologica. La biopsia può essere fatta senza alcun rischio durante la gravidanza con una sensibilità di circa il 90%.²⁵ L'ago-aspirato dovrebbe essere evitato in considerazione del fatto che gli ormoni della gravidanza e puerperali inducono dei cambiamenti fisiologici che potrebbero determinare dei falsi positivi o dei falsi negativi.²⁴

I marcatori tumorali come il CA15-3, CEA e CA125 non sono utilizzati nel carcinoma mammario in fase iniziale, possono essere fuorvianti in gravidanza e non sono raccomandati.

4. Stadiazione

Nelle donne non gravide, la tomografia computerizzata (CT) e la scintigrafia ossea sono i metodi d'indagine di scelta per stabilire o escludere la presenza di metastasi. Qualora si voglia evitare la CT si può ricorrere all'ecografia epatica e alla radiografia del torace per la stadiazione.

Gli esami radiografici sono possibili, ma dovrebbero essere fatti solo se i risultati cambierebbero la gestione clinica.²⁶ Quando il rischio stimato di malattia metastatica è basso, la stadiazione può essere rinviata fino a dopo il parto. I radiologi e medici di medicina nucleare dovrebbero essere parte della pianificazione diagnostica per valutare la tossicità fetale e ridurre l'esposizione alle radiazioni.²⁴⁻²⁷

In caso di necessità a eseguire esami con mezzo di contrasto, importante invitare la paziente a bere molto e svuotare rapidamente la vescica. I mezzi di contrasto iodati possono essere utilizzati prima dei 3 mesi di gravidanza: la tiroide fetale non è ancora funzionale; dopo i sei mesi c'è invece un rischio di ipotiroidismo nel neonato e quindi è indicato un dosaggio del TSH, T₃ e T₄ alla nascita.²³

L'utilizzo di radiazioni durante la gravidanza è stato sempre oggetto di grande angoscia e preoccupazione per medici e pazienti. Importante spiegare alle pazienti che per dosi inferiori a 0.3-0.5Gy non sono state descritte malformazioni fetali maggiori e le dosi ricevute dal feto in

corso di esami diagnostici, sono quasi sempre inferiori a 0.1Gy.²⁶ E' stato descritto un rischio aumentato di leucemie in neonati esposti in utero a dosi superiori a 0.3 Gy, in particolare se l'irradiazione avveniva prima del sesto mese di gestazione.²⁸ Nessuna associazione è stata riscontrata tra esposizione in utero e aumento di malattie a trasmissione ereditaria. In generale se necessario, si può eseguire radio/tomografia di cranio/collo/torace con relativa sicurezza. Per quanto riguarda radio/tomografia di addome e pelvi si devono prendere ulteriori accortezze per evitare la dose: ridurre il numero di clichés, limitare il tempo dell'esame, assicurarsi della reale necessità dell'esame. Naturalmente, l'irradiazione a dosi terapeutiche (3.5 – 4 Gy) è controindicata e può essere letale per il feto.²⁷

5. Istologia e Istochimica

I reperti istopatologici e immunoistochimici del carcinoma mammario in gravidanza sono simili a quelli delle donne non in gravidanza. La maggior parte delle pazienti in stato di gravidanza ha una diagnosi di adenocarcinoma duttale infiltrante (71-100%), spesso associata con un comportamento aggressivo, ad esempio, elevata incidenza di tumori di grado 3 (40-95%), invasione linfovaskolare, e un alto tasso di recettori per estrogeni negativi. Il carcinoma mammario in gravidanza è associato a tumori più grandi e una maggiore incidenza di coinvolgimento linfonodale (53-71%) rispetto alle pazienti non gravide. I risultati di studi di espressione di HER2 sono inconcludenti, anche se dati pubblicati su più di 300 pazienti hanno evidenziato la positività di HER2 nel 42%, che è più o meno la stessa (39%) in pazienti con diagnosi di neoplasia mammaria che hanno meno di 35 anni. Le caratteristiche patologiche del carcinoma mammario non sembrano essere modificate dalla gravidanza, ma sono determinati dall'età.²⁹⁻³⁸

6. Trattamento

Le strategie terapeutiche sono determinate dalla biologia del tumore, dallo stadio del tumore, dall'epoca gestazionale, e dai desideri della paziente e della sua famiglia. Un accurato e attento counselling è fondamentale in considerazione della complessità della questione. Un team multidisciplinare, con tutte le specialità coinvolte, dovrebbe valutare i problemi medici (ostetrici, oncologici, pediatrici, e genetici), etici, psicologici e religiosi della presa in carico di una paziente gravida con una diagnosi di cancro.

La gravidanza in sé non sembra peggiorare la prognosi quando si confrontano le donne gravide e non gravide con stessa età e stadio della malattia (a condizione che le linee guida di trattamento standard per il carcinoma mammario siano rispettate).³⁹ La decisione di indurre un parto prematuro pone sempre non poche interrogazioni e preoccupazioni, che possono essere evitate decidendo di trattare la donna durante la gravidanza. Un parto prematuro, inutili ritardi nella diagnosi o trattamento posticipato nel periodo del post-partum dovrebbero essere evitati.

6.1 Interruzione della gravidanza

Ci sono diversi fattori e circostanze che possono influenzare le scelte e le reazioni di una paziente cui è diagnosticato un carcinoma mammario

durante la gravidanza: l'aver già dei figli, il desiderio di continuare l'attuale gravidanza, e il desiderio di mantenere la fertilità. La paziente e il suo partner devono essere informati sulle diverse possibilità terapeutiche e l'equipe medica dovrebbe spiegare che l'interruzione della gravidanza non sembra migliorare l'outcome materno, ma la decisione di continuare o terminare la gravidanza resta molto personale.⁴⁰

Donne con una prognosi severa al momento della diagnosi sono probabilmente più incoraggiate a interrompere la gravidanza rispetto alle donne con una prognosi migliore.

6.2 Chirurgia

In generale, la chirurgia per carcinoma mammario può essere fatta in modo sicuro in tutte le fasi della gravidanza e gli agenti anestetici utilizzati sembrano essere sicuri per il feto.⁴¹⁻⁴³



Figura 2 – Decubito laterale sinistro e cardiocotografia e tocografia durante un intervento per neoplasia mammaria sinistra. (Amant F et al. Lancet 2012)⁵

Una discussione multidisciplinare tra chirurghi, anestesisti e ostetriche dovrebbe concentrarsi sulla prevenzione d'ipossia, ipotensione, ipoglicemia, febbre, dolore, infezioni, o trombosi dal momento che questi eventi possono avere gravi effetti negativi sullo sviluppo fetale. Quindi, molto importante è la sorveglianza del benessere fetale durante il periodo peri- et post-operatorio. I medici utilizzano il monitoraggio della frequenza cardiaca fetale durante l'intervento chirurgico per rilevare una situazione di sofferenza fetale. Una minaccia di parto pretermine può essere provocata dal dolore, è quindi necessario un buon livello di analgesia. La tocografia postoperatoria

identificherà qualsiasi attività uterina che potrebbe essere mascherato dall'analgia. Inoltre, poiché la gravidanza è un fattore di rischio per la trombosi – così come la patologia maligna – una profilassi con eparina a basso peso molecolare è fortemente indicata.

Il trattamento chirurgico può essere intrapreso in qualsiasi momento della gravidanza. Sia un trattamento conservativo che la mastectomia possono essere presi in considerazione, in base alle caratteristiche del tumore e le dimensioni del seno, e a seguito di discussione del team multidisciplinare.

La scelta della chirurgia della neoplasia mammaria durante la gravidanza dovrebbe seguire le stesse linee guida delle donne non gravide. La radioterapia dopo l'intervento chirurgico conservativo è raramente una preoccupazione poiché la maggior parte delle donne riceve una chemioterapia con radioterapia ritardata fino a dopo il parto. Pertanto, la mastectomia non è obbligatoria. In una serie di 67 interventi sulla mammella in donne in gravidanza, sono state riportate poche complicanze post-operatorie.⁴⁴ In caso di chirurgia radicale un impianto protesico è possibile, ma considerando i cambiamenti fisiologici che avvengono durante la gravidanza e nel post-partum, le ricostruzioni autologhe dovrebbe essere ritardate fino a dopo il parto.⁴⁵ Una stadiazione che utilizza il linfonodo sentinella può essere usata in maniera sicura durante la gravidanza.⁴⁶⁻⁴⁸ Le dosi stimate assorbite a

livello dell'epigastrio, dell'ombelico, e all'ipogastrio nelle pazienti non in gravidanza dopo iniezione di $92 \cdot 5$ MBq di tecnezio 99m -marcato zolfo colloidale nel seno sono sotto la dose soglia di assorbimento fetale di $0 \cdot 1-0 \cdot 2$ Gy, nelle condizioni più sfavorevoli.^{47,48} I ricercatori hanno stimato che la dose a livello addominale è di circa $0 \cdot 00045$ Gy.⁴⁹ Al contrario, l'utilizzo di coloranti blu è associato ad un rischio di reazione anafilattica materna, che probabilmente potrebbe determinare una sofferenza del feto. Pertanto, l'uso del colorante blu dovrebbe essere evitato durante la gravidanza.⁵⁰

6.3 Chemioterapia

a) Effetti Teratogeni

L'effetto della somministrazione di un trattamento citotossico su una gravidanza varia e dipende dall'età gestazionale durante l'esposizione. Il periodo dal concepimento all'impianto (2 settimane) è conosciuto come il periodo del "tutto o del nulla" poiché un insulto tossico sull'embrione determina un aborto o il proseguimento senza danno dello sviluppo embrionale. In questa fase l'embrione è indifferenziato e il danno può essere riparato attraverso le cellule totipotenti sopravvissute che si riproducono per sostituire quelle perse.⁵¹

Un danno su un embrione nel periodo dell'organogenesi (da 10 giorni a 8 settimane dopo il concepimento) può provocare malformazioni

congenite. Il secondo e terzo trimestre di gravidanza sono caratterizzati principalmente dalla crescita fetale e la maturazione. Il trattamento citotossico in questo periodo non è associato con l'insorgenza di anomalie fetali, anche se in letteratura sono riportati casi di riduzione della crescita intrauterina, morte intrauterina e neonatale, prematurità, e soppressione emopoietica.⁵² Problemi di sviluppo neurologico, carcinogenesi, sterilità e difetti genetici sono possibili dopo somministrazione di chemioterapia nel secondo e terzo trimestre.⁵²

Per il carcinoma mammario in gravidanza, la decisione di somministrare la chemioterapia dovrebbe seguire le stesse linee guida delle pazienti non in gravidanza, tenendo conto dell'età gestazionale e del piano di trattamento globale (ad esempio, i tempi d'intervento chirurgico, necessità di radioterapia). La chemioterapia può essere adiuvante o neoadiuvante e deve essere somministrato dopo il primo trimestre. I medici possono utilizzare i regimi standard come epirubicina più fluorouracile (EC) o doxorubicina più ciclofosfamide (AC), o doxorubicina o epirubicina più ciclofosfamide e taxani (paclitaxel da settimanale a ogni 3 settimane o docetaxel ogni 3 settimane). Riguardo alla dose-density benchè uno studio proponga una somministrazione settimanale di epirubicina,⁵³ la maggior parte degli Autori usano lo schema trisettimanale.⁵⁴ Il vantaggio principale di regimi settimanali durante la gravidanza è il periodo più breve di nadir

che potrebbe ridurre il rischio di complicazioni quando si verifica un parto pretermine. Lo schema ciclofosfamide-metotrexate-5fluorouracile non dovrebbe essere impiegato perché il metotrexate ha uno spiccato effetto citotossico sulla placenta.⁵⁵

Regimi di dose intensificata sono associati in un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia e globale, in particolare nelle donne con recettori ormonali negativi.⁵⁶ Tuttavia, i dati su questi tipi di regimi chemioterapici durante la gravidanza sono scarsi.

Alcuni studi hanno registrato variazioni farmacocinetiche per diversi farmaci, tra cui gli agenti chemioterapeutici, durante la gravidanza.⁵⁷⁻⁵⁹

I cambiamenti fisiologici che avvengono durante la gravidanza includono un aumento del sistema emodinamico, un aumento del volume plasmatico e della velocità di filtrazione glomerulare, e cambiamenti ormonali della funzionalità epatica. Per i seguenti farmaci, doxorubicina, epirubicina, paclitaxel e carboplatino, questi cambiamenti comportano una riduzione della presenza del farmaco nel plasma (area sotto la curva) e una riduzione del picco di concentrazione plasmatica con un aumento del volume di distribuzione e della clearance del farmaco.^{58,59} Questi risultati sollevano dubbi circa l'efficacia di mantenere le dosi della chemioterapia durante la gravidanza invariate rispetto a quelle fuori della gravidanza.⁶⁰ In un piccolo studio di 11 pazienti con una diagnosi di carcinoma mammario

in gravidanza, la chemio-sensibilità era simile a quella delle pazienti con carcinoma mammario non in gravidanza.⁶¹ Tuttavia, non esiste una relazione diretta tra effetti tossici sui tessuti e la prognosi. Dal momento che nessuna evidenza suggerisce che il trattamento standard nelle donne in gravidanza è meno efficiente che nelle donne non gravide, gli stessi regimi terapeutici (sulla base della superficie corporea o la clearance della creatinina) dovrebbero essere prescritti per le pazienti in stato di gravidanza e non gravide.^{62,63} La dose deve essere calcolata sulla base del peso reale e adattata ai cambiamenti di peso durante la gravidanza.⁶⁴

Se non si può escludere un effetto teratogeno della chemioterapia⁶⁵ almeno una parte di questi farmaci deve passare la placenta.⁵² I dati clinici sul passaggio transplacentare degli agenti chemioterapici sono scarsi.^{66,67} In uno studio preclinico sul passaggio transplacentare di agenti chemioterapici in un babbuino in stato di gravidanza, il tasso di passaggio varia tra i diversi agenti.^{68,69} Quando campioni di plasma fetale e materno sono stati raccolti simultaneamente, per tutti i farmaci chemioterapici testati, le concentrazioni fetali sono risultate molto più basse rispetto alle concentrazioni materne. Le concentrazioni di doxorubicina, epirubicina, paclitaxel e docetaxel erano al di sotto del livello di quantificazione in nove, tre, quattro, e nove campioni fetali, rispettivamente. Quando misurabili, le concentrazioni fetali e materne

di doxorubicina, epirubicina e paclitaxel erano circa 7 · 5%, 4 · 0% e 1 · 4%, rispettivamente.^{68,69} Questi dati confermano un'importante funzione di barriera esercitata dalla placenta, ma la differenza tra le antracicline e taxani è troppo piccola per definire quale sia il miglior regime chemioterapico in pazienti in stato di gravidanza con carcinoma mammario. Le antracicline e i taxani hanno un elevato peso molecolare, una forte capacità di legame alle proteine, e sono substrati di trasportatori leganti ATP come la P-glicoproteina. Tutte queste caratteristiche determinano una bassa esposizione fetale.⁷⁰ Il sinciziotrofoblasto contiene una varietà di trasportatori ATP-binding cassette (ABC), come la P-glicoproteina e il Breast Cancer Resistance Protein (BCRP-1), delle quali diversi agenti antineoplastici (alcaloidi della vinca, derivati delle antracicline, taxani, e topotecan) sono substrati.⁷¹ Questi trasportatori di farmaci sono in grado di mantenere molto basse le concentrazioni di farmaco alle quali il feto è esposto. Tuttavia, i farmaci che inibiscono la glicoproteina-P o che competono con farmaci citotossici per questi recettori di trasporto potrebbero contrastare questa protezione.⁷²⁻⁷⁴

In conclusione con un periodo di sicurezza di 4 settimane, la chemioterapia può essere iniziata da 14 settimane di gestazione.⁷⁵ In questo scenario, gli outcome a breve termine, tra cui l'incidenza di malformazioni congenite per i neonati esposti prima della nascita alla

chemioterapia per il carcinoma mammario, sono ben documentati e rassicuranti.^{52,76-85} I primi studi hanno mostrato un aumento nell'incidenza del ritardo di crescita intrauterino nei feti esposti alla chemioterapia durante la gravidanza⁵² ma alcuni che indagano in particolare il trattamento del carcinoma mammario in gravidanza, non hanno mostrato questo aumento d'incidenza.⁷⁶

b) Tossicità

I dati sugli effetti tossici a lungo termine dopo l'esposizione prenatale alla chemioterapia sono scarsi.^{31,52,67,78,85,86} Le antracicline hanno un ben noto effetto cardiotossico: l'età, la dose cumulativa e precedenti radioterapie aumentano la percentuale di danno cardiaco nei bambini e negli adulti.⁸⁷ A differenza della idarubicina la adriamicina e la epirubicina dato il loro basso livello nel plasma fetale possono essere somministrate durante il secondo e terzo trimestre senza rischi significativi di disfunzioni miocardiche nel feto. All'inizio i dati di safety sono stati ottenuti da case report e piccole cases series.^{88,89}

Una review italiana ha riportato che solo 13 bambini su 403 (3 %) esposti alle antracicline durante la gravidanza avevano sviluppato complicanze cardiache a breve termine.⁹⁰

Azim ha riportato che in 26 pazienti l'epirubicina somministrata nel setting neoadiuvante o adiuvante non ha avuto un impatto cardiaco negativo sul feto.⁹¹

Uno studio condotto su 84 bambini nati da madri che hanno ricevuto la chemioterapia durante la gravidanza per neoplasie ematologiche con un follow-up medio di 19 anni non ha mostrato alcun tipo di anomalia congenita, neurologica, immunologica, psicologica, compreso turbe nell'apprendimento e nel comportamento educativo.⁸⁶ Tuttavia, la metodologia di questo studio è scarsamente descritta. In un piccolo studio di dieci bambini di età compresa tra i 2 mesi e i 66 mesi,⁷⁸ un esame neurologico e cardiologico completo non hanno messo in evidenza nessuna anomalia, ad eccezione di una malformazione corticale in un gemello il cui gemello fraterno risultava normale. Non è chiaro se questa malformazione possa essere stata determinata dall'esposizione in utero ai farmaci citotossici.⁷⁸ Un follow-up con ecocardiografia in 81 bambini esposti in utero a terapia con antracicline (età 9-29 anni, media 17 anni) non ha rilevato alcun anomalie.⁹² I risultati di uno studio che documenta gli outcome a lungo termine di 70 bambini esposti alla chemioterapia in utero hanno mostrato che la salute e la crescita in generale, e le funzioni del sistema nervoso centrale, le funzioni cardiache, e le funzioni uditive non differivano dalla popolazione generale non esposta in utero ad alcun farmaco.

Tuttavia, la prematurità era spesso una complicazione, ed era associata con una compromissione nello sviluppo cognitivo. Pertanto, il parto pretermine iatrogeno dovrebbe essere evitato il più possibile.⁹³

6.4 Radioterapia

La radioterapia è controindicata fino a dopo il parto, a meno che non si tratta di salvare la vita della paziente o per preservare la funzione d'organo (ad esempio, in caso di compressione del midollo spinale). In pazienti con metastasi cerebrali, la radioterapia è indicata anche durante la gravidanza con un rischio di eventi avversi fetali potenzialmente bassi.⁹⁴⁻⁹⁷ In questi casi, la radioterapia può essere considerata con schermatura fetale o, a seconda dell'età gestazionale, un parto elettivo prematuro potrebbe essere preso in considerazione.

6.5 Bifosfonati e Agenti Ormonali

I bifosfonati (detti anche bis-fosfonati o difosfonati) sono una classe di farmaci in grado di inibire il riassorbimento osseo. Si è visto che queste molecole hanno azioni indirette e dirette contro le cellule neoplastiche. Per quanto riguarda le azioni indirette, queste molecole favoriscono la proliferazione degli osteoblasti, rendono più difficile l'impianto delle cellule stesse, contrastano l'angiogenesi e modulano la risposta immunitaria. Le risposte dirette includono il favorire

l'apoptosi e inibire la crescita delle cellule neoplastiche, oltre a potenziare l'effetto degli altri chemioterapici e della radioterapia.⁹⁶

I bifosfonati sono altamente efficaci nei pazienti in premenopausa, in combinazione con la terapia endocrina,⁹⁸ ma finora non sono stati approvati per il trattamento del carcinoma mammario primario. I risultati di studi sull'utilizzo di bifosfonati in animali in gravidanza hanno evidenziato una tossicità materna, una tossicità sullo sviluppo del feto, una tossicità embrionale, ipocalcemia, e ritardo della mineralizzazione ossea. I bifosfonati sono pertanto controindicati in gravidanza e il *US Food and Drug Administration* li inserisce nei farmaci a rischio di classe C per le donne in gravidanza. Il loro uso nelle donne in pre-menopausa prima del concepimento o durante la gravidanza potrebbe rappresentare un rischio teratogeno per l'embrione, perché i bifosfonati rimangono a livello dell'osso mineralizzato per diversi anni. Tuttavia, studi su donne trattate con bifosfonati prima o durante la gravidanza non hanno mostrato alcun aumento dell'incidenza di malformazioni o variazioni di modellazione delle ossa del feto.⁹⁹ Se indicati nella paziente in stato di gravidanza con carcinoma mammario metastatico, l'ipocalcemia che ha effetti sulla contrattilità dell'utero deve essere evitata.

Durante la gravidanza, gli agenti ormonali, come i modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni, possono alterare l'ambiente ormonale, e

tali trattamenti dovrebbero essere evitati fino a dopo il parto. Il Tamoxifene ha un effetto teratogenico sul feto e il suo utilizzo durante la gravidanza è associato con difetti alla nascita tra cui malformazioni cranio-facciali e ambiguità dei genitali, e morte fetale.¹⁰⁰ Gli inibitori dell'aromatasi orali non sono indicati nelle donne in premenopausa.

6.6 Terapia mirata o target molecolare

Con il termine di terapia mirata (dall'equivalente termine inglese "targeted therapy") si intende un tipo di terapia farmacologica per la cura dei tumori indirizzata a contrastare i meccanismi specifici del processo di carcinogenesi dei singoli tumori. I farmaci di questo tipo risultano di conseguenza efficaci verso tipi definiti di neoplasie, sono quindi selettivi (per questo si parla anche di terapia personalizzata) e generalmente dotati di effetti avversi di minore entità rispetto ai farmaci di tipo chemioterapico, a cui comunque vengono spesso associati, alla ricerca della massima efficacia terapeutica.

Il trattamento con trastuzumab nei tumori HER2-positivi in donne in gravidanza non è raccomandato. Il recettore HER2 è fortemente espresso nell'epitelio renale fetale.¹⁰¹ In uno studio che valuta 15 feti esposti in utero al trastuzumab, tre hanno sviluppato un'insufficienza renale, e quattro sono morti.¹⁰² In otto casi, il volume del liquido amniotico risultava alterato con diminuzione dell'indice e la gravità,

della diminuzione, oligoidramnios o anidramnios, risultava associata alla durata dell'esposizione al farmaco.⁹³ La somministrazione di trastuzumab per brevi periodi sembra avere effetti meno tossici. Nei feti che sopravvivono, una funzione renale viene recuperata spontaneamente in utero dopo la sospensione del farmaco. In 11 di 15 feti che sono stati inavvertitamente esposti a trastuzumab durante il primo trimestre, non sono state segnalate malformazioni congenite.¹⁰² Questo risultato potrebbe essere correlato a differenze di trasporto transplacentare di molecole di IgG, che aumentano progressivamente con la durata della gestazione.¹⁰³ Nuovi farmaci, come gli inibitori della tirosin-chinasi, non dovrebbero essere usati nelle pazienti in stato di gravidanza, perché non ci sono studi a riguardo.

Come detto, non ci sono dati su altre terapie mirate, come gli antagonisti del fattore di crescita vascolare endoteliale, tra cui bevacizumab. Tuttavia, non vi sono motivi convincenti per l'utilizzo di terapie oncologiche mirate, tra cui gli anticorpi monoclonali o gli inibitori della tirosina-chinasi, durante la gravidanza. Infatti, una chemioterapia convenzionale può essere utilizzata, riservando l'utilizzo di questi farmaci al post-partum.

I fattori di crescita emopoietici (fattori stimolanti i granulociti) possono essere impiegati per migliorare la neutropenia indotta dalla chemioterapia e sono stati ampiamente utilizzati in neoplasie

ematologiche maligne; il loro utilizzo è raccomandato per ridurre al minimo le complicanze materne e fetali associate alla neutropenia.^{104,105}

7. Fattori prognostici

Le donne in gravidanza hanno meno probabilità di avere una diagnosi di neoplasia mammaria allo stadio 1, ed hanno un rischio di due volte e mezzo più grande di avere una diagnosi di malattia avanzata rispetto alle donne non gravide.^{106,107}

Gli studi su popolazioni più numerose dimostrano che la sopravvivenza delle donne affette da neoplasia mammaria durante la gravidanza è sovrapponibile a parità di stadio, di fattori prognostici e di trattamento alle donne non gravide,³⁰ anche se una recente metanalisi indicherebbe una prognosi più sfavorevole nelle neoplasie diagnosticate durante la gravidanza.¹⁰⁸ Inoltre l'associazione con la gravidanza aumenterebbe il rischio di recidiva locale o controlaterale.¹⁰⁹

8. Prenatal care

In linea generale, le pazienti con diagnosi di carcinoma mammario in stato di gravidanza dovrebbero essere seguite e trattate nello stesso modo delle altre pazienti ostetriche ad alto rischio per quanto riguarda la maturazione polmonare e modalità del parto. Non ci sono linee guide disponibili sul follow-up ideale della paziente gravida con diagnosi di tumore alla mammella, ma alcune considerazioni possono essere fatte. Una volta posta la diagnosi di carcinoma mammario, prima di avviare gli esami per stadiare il tumore e prima di cominciare un trattamento oncologico, si dovrebbe indirizzare la paziente in un centro qualificato per eseguire un'attenta ecografia ostetrica per valutare lo sviluppo e la crescita fetale e per escludere possibili anomalie preesistenti.⁶³ In uno studio che prendeva in valutazione 215 pazienti, il rischio di parto pretermine e di ritardo di crescita intrauterino era aumentato in questa popolazione.¹¹⁰ L'equipe che prende in carico la paziente con diagnosi di carcinoma mammario dovrebbe prestare particolare attenzione al rischio di parto pretermine e di ritardo di crescita intrauterino. Quando si utilizzano le antracicline, si dovrebbe prestare particolare attenzione se sono presenti delle condizioni materne che interessano il sistema cardiovascolare (ad esempio, ipertensione e rischio di preeclampsia). Avere come obiettivo un parto a termine (> di gestazione di 37 settimane) è molto importante. La prematurità influenza lo sviluppo

cognitivo ed emotivo dei bambini.^{93,111,112} Quando la diagnosi di carcinoma mammario è posta nel terzo trimestre può essere preso in considerazione il parto a 35 settimane e l'inizio della chemioterapia in periodo post-natale. Un intervallo di almeno 3 settimane dovrebbe essere lasciato entro l'ultimo ciclo di chemioterapia e il parto per evitare i problemi associati alla soppressione emopoietica (emorragie, infezioni, anemia) nella madre e nel neonato, e per evitare l'accumulo del farmaco nel feto.^{63,64,113} Dovrebbe essere buona pratica clinica, eseguire un esame anatomopatologico della placenta di tutte le pazienti con diagnosi di neoplasia mammaria durante la gravidanza per escludere o mettere in evidenza la presenza di metastasi. Sono stati descritti 14 casi di metastasi placentari, e nessuna metastasi fetale.¹¹⁴ Il trattamento oncologico, compresa la chemioterapia e la radioterapia, può essere cominciato immediatamente dopo un parto vaginale. Dopo un taglio cesareo senza complicazioni, un intervallo di una settimana è consigliabile prima di iniziare o proseguire il trattamento oncologico.⁵ Se la chemioterapia è stata cominciata durante la gravidanza, l'inibizione della produzione di latte è consigliata per evitare l'accumulo di agenti lipofili, come i taxani, nel latte.⁵ L'allattamento al seno nella prima settimana post-chemioterapia è controindicato, soprattutto perché mancano dati di sicurezza a riguardo.

Il carcinoma mammario durante la gravidanza non è una situazione di emergenza e la paziente può prendere il tempo necessario per consultare un team di esperti senza peggiorare la prognosi. Il primo obiettivo dell'equipe multidisciplinare, che prende in carico la paziente, dovrebbe essere mirato a una strategia diagnostica che mira a ridurre al massimo i rischi dell'esposizione alle radiazioni del feto. Gli esami non ionizzanti sono da preferirsi rispetto a quelli che utilizzano agenti ionizzanti, e tutti gli esami che potrebbero modificare il piano terapeutico della paziente dovrebbero essere eseguiti o raccomandati a prescindere dallo stato di gravidanza della paziente.⁵ Il secondo obiettivo dell'equipe multidisciplinare è quello di decidere e determinare la strategia terapeutica, che dovrebbe aderire il più possibile ai protocolli standard utilizzati per le pazienti non in gravidanza. Un obiettivo importante deve restare la sicurezza del feto. Studi futuri dovrebbero indagare l'effetto delle concentrazioni sieriche ridotte degli agenti chemioterapici causati dai cambiamenti fisiologici della gravidanza. La prognosi materna deve essere definita e anche se i dati disponibili in letteratura suggeriscono che la chemioterapia e la radioterapia possono essere utilizzate durante la gravidanza, sono necessari studi sul follow-up dei bambini esposti in utero a tali trattamenti. La prematurità potrebbe aggravare gli outcome a distanza e dovrebbe essere evitata. La *European Society of Gynecological*

Oncology (ESGO) possiede un task force per la situazione di cancro in gravidanza. Studi randomizzati in questo ambito non sono pensabili e solo registri internazionali, come quello avallato dal ESGO e un altro gestito da parte del *German Breast Group*, possono fare in modo di centralizzare le informazioni e consentire il delineamento di conclusioni più robuste.

9. Checklist: gestione della gravidanza con diagnosi di carcinoma mammario

CHECKLIST
Gestione della gravidanza con diagnosi di carcinoma mammario
ALLA DIAGNOSI <ul style="list-style-type: none">• Verificare l'evolutivezza della gravidanza e definire con precisione il termine• Eseguire un attento esame morfologico fetale per escludere possibili anomalie
FOLLOW-UP DURANTE IL TRATTAMENTO ONCOLOGICO <ul style="list-style-type: none">• Cardiotocografia durante il trattamento chirurgico a partire da 24 settimane di gravidanza e secondo le norme dell'ospedale• Chemioterapia possibile nel secondo e terzo trimestre:<ul style="list-style-type: none">• Controllare il benessere e sviluppo fetale• Prevenire il parto pretermine• Controindicata dopo 35 settimane di gestazione• Radioterapia possibile nel primo e secondo trimestre:<ul style="list-style-type: none">• Controllare il benessere e sviluppo fetale• Prevenire il parto pretermine
PARTO <ul style="list-style-type: none">• Modalità del parto secondo le indicazioni ostetriche• Timing del parto:<ul style="list-style-type: none">• Preferibilmente dopo 35-37 settimane di gestazione• Almeno dopo 3 settimane dall'ultimo ciclo di chemioterapia• Se rischio di parto pretermine, importante eseguire la maturazione polmonare
POST-PARTUM <ul style="list-style-type: none">• Esame della placenta per individuare metastasi• Trattamento oncologico immediato dopo parto spontaneo, e dopo una settimana in caso di taglio cesareo senza complicazioni• Allattamento:<ul style="list-style-type: none">• Possibile dopo radioterapia• Controindicato durante o dopo chemioterapia

SECONDA PARTE

Lo studio

1. Introduzione

Il carcinoma mammario è uno dei carcinomi più diffusi in gravidanza.^{4,40} In uno studio condotto da Stensheim et al, il tumore maligno più frequente diagnosticato durante la gravidanza è il melanoma ma differenze etniche, territoriali e socio-culturali rendono ragione delle differenze di incidenza fra vari paesi.¹¹⁵ L'incidenza del carcinoma mammario durante la gravidanza è destinata ad aumentare nel prossimo futuro, a causa dell'insorgenza della neoplasia a un'età media più bassa: in Italia l'incidenza del carcinoma mammario nelle donne non gravide con meno di 45 anni di età è passata dal 16,39% per 100.000 nel 1980 al 26.37 per 100.000 nel 2015.¹¹⁶ Inoltre, nei paesi occidentali è stato anche riportato un aumento dell'età materna al momento della gravidanza.¹¹⁷

In Italia l'età della prima gravidanza è aumentata da 29.8 anni nel 1995 a 31.5 nel 2014.¹¹⁸

Come sottolineato da Oduncu et al, vi è un conflitto tra la chemioterapia materna e il benessere fetale una volta che il carcinoma mammario in gravidanza è diagnosticato.¹¹⁹ La madre richiederebbe un trattamento immediato, ma la terapia ottimale può comportare dei rischi per il feto. Infatti, la diagnosi di carcinoma mammario nel primo trimestre di gravidanza limita le opzioni di trattamento a causa del

potenziale effetto teratogeno della somministrazione di chemioterapia per il feto.¹²⁰ Questo è il motivo per cui i trattamenti citotossici sono di solito rinviati al secondo trimestre di gravidanza.

Diversamente dal tumore al seno in gravidanza, quando il tumore appare entro un anno dal parto il trattamento materno non è influenzato dal trimestre di gravidanza. L'inclusione in molti studi caso-controllo dei tumori diagnosticati fino a un anno dopo il parto potrebbe spiegare i risultati contrastanti sulla prognosi di tumori al seno associati alla gravidanza. Inoltre alcuni protocolli terapeutici messi in atto durante la gravidanza non sono in linea con i dati presenti in letteratura. Di solito per mancanza di linee guida condivise, i medici trattanti utilizzano strategie differenti sulla base della propria esperienza clinica.¹²¹ La mancanza di aderenza a protocolli può spiegare ulteriormente i diversi risultati presenti in letteratura.

La prognosi del carcinoma mammario in gravidanza è di solito considerata sfavorevole, anche se la prognosi infausta può semplicemente riflettere una fase più avanzata della malattia al momento della diagnosi: diagnosi difficile a fare a causa dei cambiamenti fisiologici indotti nella ghiandola mammaria dagli ormoni associati alla gravidanza. Questi cambiamenti rendono la neoplasia mammaria più difficile da diagnosticare, o la diagnosi può

essere ritardata a causa della riluttanza nell'eseguire la mammografia durante la gravidanza. Inoltre alcuni studi indicano che i tumori che si manifestano durante la gravidanza potrebbero essere più aggressivi durante il puerperio, mostrando una prognosi differente, probabilmente a causa di modifiche cellulari specifiche associate a questi due differenti periodi fisiologici.¹²²

Abbiamo condotto uno studio caso-controllo retrospettivo per valutare la sopravvivenza globale di un gruppo di donne in gravidanza rispetto a un gruppo di donne non in gravidanza, abbinate per età e stadio del tumore al seno. Inoltre, abbiamo studiato l'effetto della chemioterapia durante la gravidanza, le complicazioni ostetriche e il timing del parto.

2. Materiali e Metodi

Nello studio sono stati inclusi 22 casi di donne in gravidanza con diagnosi di carcinoma mammario (BCP) fatta tra il 1 ° gennaio 2004 e 15 Marzo 2014. Le informazioni disponibili comprendevano: età al momento della diagnosi primaria, istologia del tumore, dimensioni del tumore, classificazione istologica, stato linfonodale e espressione ormonale. Sono state escluse le pazienti con carcinoma mammario diagnosticato oltre un anno dopo il parto o con informazioni incomplete.

Tutte le pazienti sono state arruolate presso il Dipartimento di Ginecologia, Ostetricia e Scienze Urologiche e il Dipartimento di Chirurgia Pietro Valdoni, Università Sapienza di Roma. Come controlli per la valutazione della sopravvivenza globale sono state presi in considerazione 45 pazienti di pari età con carcinoma mammario, seguite al nostro centro nello stesso intervallo di tempo. Un consenso informato è stato ottenuto da tutte le pazienti o dai loro parenti.

La terapia chirurgica è stata una mastectomia radicale o una quadrantectomia seguita da dissezione dei linfonodi. La chirurgia conservativa è stata seguita da radioterapia nel puerperio. In caso di chemioterapia prima del parto, i seguenti schemi terapeutici sono stati

utilizzati: cicli standard di FEC (ciclofosfamide 500 mg/m² al giorno 1, epirubicina 70 mg/m² al giorno 1, 5-fluorouracile 500 mg/m² al giorno 1, ogni 21 giorni) o di EC (epirubicina 100 mg/m² + ciclofosfamide 500 mg/m² ogni 21 giorni) o epirubicina sola 100 mg/m² ogni 21 giorni.

Le pazienti ancora in vita sono state rivalutate al momento dell'ultimo follow-up (giugno 2016). La sopravvivenza (in anni) è stata definita come il periodo compreso tra la prima biopsia diagnostica e l'ultimo follow-up o la data di morte. La distribuzione delle covariate, in funzione della neoplasia mammaria al tempo zero, è stata analizzata utilizzando il test χ^2 e il test esatto di Fisher per variabili categoriali, mentre il t-test è stato utilizzato per verificare la relazione tra variabili quantitative.

L'associazione è stata considerata statisticamente significativa quando $p < 0.005$. L'analisi della sopravvivenza globale nei due gruppi (carcinoma mammario in donne in stato di gravidanza e in donne non in stato interessante) è stata condotta utilizzando il metodo di Kaplan-Meier e il log-rank test è stato utilizzato per determinare se le differenze nelle curve di sopravvivenza (pazienti gravide e non) erano dovute al caso ($p < 0.005$). L'analisi statistica è stata fatta utilizzando il software SPSS 17.0 per Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. I Risultati

Caratteristiche delle pazienti e trattamento

L'età media al momento della diagnosi di carcinoma mammario nel gruppo di donne in gravidanza era 37.2 ± 3.2 anni ($n = 22$) (media e deviazione standard), e l'età media nel gruppo controllo era 39.3 ± 6.9 anni ($n = 45$) ($p = 0.094$). L'età gestazionale media nel gruppo delle pazienti in gravidanza al momento della diagnosi era 29.2 ± 6.6 settimane (range 5 – 37 settimane). Le caratteristiche dei due gruppi sono descritte nella Tabella 1. I due gruppi erano omogenei e i seguenti parametri non presentavano una differenza statisticamente significativa: stato linfonodale ($p = 0.763$), sede della lesione ($p = 0.585$), classificazione del tumore ($p = 0.815$), grading ($p = 0.434$), stato ormonale (recettori per gli estrogeni) ($p = 0.117$), e istologia (lobulare o duttale) ($p = 0.120$).

Nel gruppo carcinoma mammario associato alla gravidanza, sono state eseguite 10 mastectomie radicali e 12 quadrantectomie seguite da dissezione dei linfonodi. Nel gruppo di controllo, sono state eseguite 18 mastectomie radicale e 27 quadrantectomie seguite da dissezione dei linfonodi. La chirurgia conservativa è stata seguita da radioterapia in entrambi i gruppi, ma nel gruppo carcinoma mammario associato alla gravidanza, la radioterapia è stata eseguita durante il puerperio.

Durante la gravidanza sono stati somministrati i seguenti schemi chemioterapeutici: FEC è stato somministrato in 1 paziente, EC è stato somministrato in 4 e epirubicina da sola è stata somministrata in altre 4 (Tabella 2). Nove su 22 pazienti con BCP hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante (40,9%). Tutte le informazioni sulla chemioterapia sono riportate nella Tabella 2, che riporta anche i trattamenti locali. La chemioterapia somministrata dopo il parto consisteva in cicli standard di FEC, cicli standard di CMF (ciclofosfamide + metotrexate + 5-fluorouracile), EP (epirubicina + paclitaxel), FEC + docetaxel, E + CMF, EC + doxorubicina liposomiale pegilato + CDDP (cis-diammino-dicloroplatino) o P (paclitaxel) + CDDP. In una paziente c-erb positiva, il trastuzumab è stato utilizzato dopo il parto per 1 anno. In totale, 171 cicli di chemioterapia sono stati somministrati a pazienti con carcinoma mammario in gravidanza (in media 7,7 cicli per paziente, \pm 2.06). Nel gruppo di controllo sono stati utilizzati cicli di CMF, FEC, o combinazioni di antracicline + paclitaxel o taxotere. Nelle pazienti c-erb positive, è stato somministrato il trastuzumab adiuvante. In questo gruppo sono stati somministrati 408 cicli di chemioterapia (media di 9,06 cicli per paziente, \pm 2.5). Venti di queste 45 pazienti hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante (44,4%). Il numero medio di

cicli di chemioterapia per paziente è risultato simile tra il gruppo BCP (7,7 cicli) e il gruppo controllo (9.06 cicli) ($p = 0,0307$).

Sopravvivenza globale

Alla data dell'ultimo follow-up, si sono verificati in totale 17 decessi, 6 nel gruppo carcinoma mammario associato alla gravidanza (6/22, 27,3%) e 11 nel gruppo di controllo (11/45, 24,4 %). Tale dato non raggiunge una differenza statisticamente significativa ($p = 0.492$). La percentuale di sopravvivenza cumulativa al termine del follow-up è risultata del 72,7% nel gruppo carcinoma mammario associato alla gravidanza e del 75,6% nel gruppo controllo ($p = 0.492$). Le pazienti del gruppo carcinoma mammario associato alla gravidanza sono state seguite per un periodo medio di $3,9 \pm 2,1$ anni e il gruppo controllo per $5,4 \pm 2,1$ anni. Analisi sulla sopravvivenza con il metodo Kaplan-Meier tra pazienti con carcinoma mammario associato alla gravidanza e gruppo controllo non hanno dimostrato alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza globale tra le pazienti con carcinoma mammario e gravidanza (media = $7,38$ anni ± 2.765) e i controlli (media = $7,77$ anni ± 2.627). Il test dei ranghi logaritmici (log rank test) dimostra che non vi era alcuna differenza tra le curve di sopravvivenza nelle due popolazioni (cioè la probabilità che un evento accada in qualsiasi punto nel tempo è stata la stessa per ogni gruppo)

($p = 0,95$). Le due curve di sopravvivenza sono mostrate nella Figura 1.

Complicazioni materne e fetali

L'età gestazionale media al momento del parto è stata di $35.7 \pm 3,20$ settimane. Dieci pazienti hanno partorito a termine (45,4%) senza complicazioni. Nelle 12 pazienti rimanenti nel gruppo BCP (54,6%) si è verificato un parto prematuro. In 5 sulle 12 pazienti, il parto è stata anticipato a 31 settimane ($n = 1$) e 35 settimane ($n = 4$) solo sulla base dei desideri e della volontà della paziente di continuare la chemioterapia o di cominciare la radioterapia dopo il parto. In questi casi, non sono state osservate complicazioni materne o fetali. Tre pazienti non hanno risposto all'induzione del parto, e il parto è avvenuto per taglio cesareo. Tre di queste 5 pazienti avevano ricevuto cicli di chemioterapia durante la gravidanza. Il tasso di parto prematuro iatrogeno, come complicazione del cancro in gravidanza, è stato quindi del 22,7% (5/22). Nelle altre 7 delle 22 pazienti (31,8%), il parto prematuro si è verificato per cause ostetriche: in 2 su 22 (9,0%) pazienti il parto è stato indotto per preeclampsia a 35 e 33 settimane, rispettivamente; in una paziente (4,5%) si è verificata una rottura prematura delle membrane (pPROM) a 28 settimane; in 2 pazienti (9,0%), il parto prematuro è stata indotto a causa di un ritardo

di crescita fetale intrauterino (IUGR) a 35 settimane; in una paziente (4.5%) si è verificato un distacco di placenta a 32 settimane; in una paziente (4.5%) con gravidanza gemellare, il parto è stato indotto a 32 settimane per morte intrauterina di un gemello. Nella paziente con diagnosi di pPROM, il parto prematuro è avvenuta a causa del fallimento della terapia tocolitica e nel caso del distacco di placenta è stato necessario un taglio cesareo di emergenza. Cinque delle 7 pazienti, che hanno avuto un parto pretermine per complicanze ostetriche, avevano ricevuto cicli di chemioterapia durante la gravidanza (Tabella 3).

Complicazioni neonatali sono state osservate in 3 dei neonati nati prematuri: un neonato nato a 33 settimane ha sviluppato una sindrome da distress respiratorio, trattata con successo con ossigeno terapia e surfattante; un neonato nato a 28 settimane ha sviluppato un enterocolite necrotizzante, trattata con successo con terapia parenterale; un neonato nato a 31 settimane ha sviluppato un'infezione minore del tratto respiratorio, trattata con successo con terapia antibiotica. Il punteggio medio di Apgar è stato: min 1: 7.3 ± 0.96 ; min 5: $8.6 \pm 0,76$. Il peso medio al parto era $2568 \pm 561,4$ g.

Nessuna relazione è stata messa in evidenza tra peso alla nascita e esposizione durante la gravidanza alle antracicline. Un caso di IUGR è

stato osservato in una paziente che ha ricevuto cicli di epirubicina durante la gravidanza. Tuttavia, il peso del neonato, nato prematuro a 28 settimane, mostrava un peso alto per l'età gestazionale (percentile 90). Non sono state osservate malformazioni nei nove neonati nati da madri che hanno ricevuto cicli di chemioterapia durante la gravidanza. Il follow-up post-natale è durato $24 \pm 20,7$ mesi e nessuna complicazione è stata osservata.

4. Discussione

Nel gruppo di donne in gravidanza c'è stata una prevalenza di diagnosi di carcinoma mammario allo stadio II e III. Probabilmente, la diagnosi a stadi più avanzati è dovuta al fatto che in gravidanza è più difficile porre la diagnosi di carcinoma mammario visto i cambiamenti fisiologici che avvengono a carico della ghiandola mammaria, ma una diagnosi precoce dovrebbe essere l'obiettivo.¹⁰⁶ Si ritiene che il carcinoma mammario associato alla gravidanza abbia una prognosi sfavorevole, anche se la prognosi infausta può semplicemente riflettere uno stadio più avanzato della malattia al momento della diagnosi ed eventuali limitazioni nella somministrazione della chemioterapia e/o di trattamenti radioterapici.³⁹ L'analisi della sopravvivenza globale secondo il metodo Kaplan-Meier, tra le 22 pazienti e i 45 casi controllo non in gravidanza, abbinati e combinati per caratteristiche cliniche, istologiche e ormonali non ha mostrato differenze statisticamente significative. I nostri dati sulla sopravvivenza sono in accordo con altri dati già disponibili in letteratura: la donna in gravidanza con diagnosi di carcinoma mammario ha una sopravvivenza che dipende dallo stadio della malattia, piuttosto che dalla gravidanza, a condizione che il trattamento sia simile e aderente ai protocolli standard proposti fuori gravidanza.³⁰ Nella nostra casistica, le pazienti con carcinoma

mammario localmente avanzato o tumori con prognosi infausta secondo il profilo immunoistochimico, hanno ricevuto una chemioterapia neoadiuvante durante la gravidanza, seguita da un intervento chirurgico; le pazienti con diagnosi di carcinoma mammario a uno stadio precoce sono state trattate con chirurgia conservativa seguita da chemioterapia adiuvante a seconda del rischio di recidiva. La gravidanza non ha causato ritardi nel cominciare il trattamento o esclusione dai protocolli terapeutici studiati per le pazienti non in gravidanza. In una paziente in cui la diagnosi della malattia è stata fatta in una fase molto precoce (5 settimane), il trattamento con antracicline è stato rinviato al secondo trimestre e cominciato a 14 settimane. La chemioterapia è controindicata nel primo trimestre in quanto la sua somministrazione nella fase dell'organogenesi è associata a un alto tasso di anomalie fetali.¹²³ Nelle pazienti a cui è stata somministrata la chemioterapia durante la gravidanza, i regimi contenenti antracicline sono stati utilizzati secondo le attuali linee guida che stabiliscono che le antracicline possono essere impiegate a partire dal secondo trimestre sia in un regime di terapia adiuvante che neoadiuvante.^{110,124,125} Cinque su 9 pazienti che hanno ricevuto cicli di antracicline durante la gravidanza hanno presentato delle complicazioni materne o fetali, ma queste complicazioni sono troppo diverse per essere correlate a una causa

comune rappresentata dalla chemioterapia e i nostri dati sono troppo limitati per delineare delle conclusioni definitive. La chemioterapia, se necessario, è stata continuata o cambiata in differenti regimi dopo il parto. La radioterapia è stata eseguita in caso di chirurgia conservativa dopo la chemioterapia e somministrata solo dopo il parto a causa dei potenziali danni fetali all'esposizione di radiazioni ionizzanti durante la gravidanza.⁹⁵ La radioterapia al termine dei cicli di chemioterapia previsti, è necessaria per il controllo locale della malattia e il timing della somministrazione dopo la chemioterapia è in accordo con le attuali linee guida.¹²⁶ Tutte le pazienti con malattia ormone-recettiva hanno ricevuto una terapia ormonale dopo il parto e alla fine di altre terapie adiuvanti.

Nella popolazione italiana, il tasso di parto pretermine è del 6%, intendendo per parto pretermine il parto prima della 37a settimana di gestazione.¹²⁷ Nella nostra serie, il principale problema ostetrico associato con le pazienti con diagnosi di carcinoma mammario è stato la frequenza del parto prematuro, la cui incidenza è stata del 54,6%, superiore a quella osservata nella popolazione generale. Questo dato conferma dati recenti che mostrano un'incidenza del 50% di parto prematuro di cui il 23% espletato prima della 35a settimana, come riportato dal Registro Europeo.¹²⁸ L'alta incidenza di parto pretermine conferma anche dati precedenti pubblicati dalla nostra equipe.¹²⁹ Le

cause del parto pretermine nella nostra casistica sono state in 7 pazienti di natura ostetrica (2 casi di preeclampsia, un caso di distacco di placenta e un caso di rottura prematura delle membrane) o di natura fetale (2 casi di ritardo di crescita intrauterino e un caso di morte intrauterina di un feto in una gravidanza gemellare). Entrambe le pazienti con preeclampsia erano primipare e una di queste pazienti ha ricevuto cicli di chemioterapia durante la gravidanza. Lo stress ossidativo, che è uno dei meccanismi patofisiologici proposti per l'insorgenza della preeclampsia, può anche essere indotto da agenti citotossici.¹³⁰ La maggior parte delle nostre pazienti, tuttavia, ha ricevuto la chemioterapia dopo 24 settimane di gestazione, il che rende estremamente improbabile che la chemioterapia abbia potuto interferire con il processo di migrazione endovascolare del trofoblasto, normalmente completato alla fine del secondo trimestre.¹³¹ Nelle restanti 5 pazienti, l' induzione del travaglio prematuro è stato deciso non sulla base di complicanze ostetriche, ma a causa della richiesta della donna di continuare il trattamento a base di antracicline o taxani al di fuori della gravidanza.

Fino a pochi anni fa, solo i regimi con l'associazione di doxorubicina e ciclofosfamide, con o senza 5-FU erano ritenuti avere un profilo di tossicità relativamente sicuro per la madre e per il feto. L'utilizzo di taxani era di solito rimandato a dopo il parto e non era raccomandato

perché gli studi sul loro uso durante la gravidanza non avevano escluso danni al feto, anche se il passaggio transplacentare era stato dimostrato essere basso.⁵⁹ Di recente Mir et al. hanno descritto l'utilizzo di texani in 27 pazienti con carcinoma mammario associato alla gravidanza, con outcome materno-fetali rassicuranti.⁷⁷

In conclusione, nella nostra popolazione non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra donne con carcinoma mammario associato alla gravidanza e donne nel gruppo di controllo non in gravidanza. In una meta-analisi di 30 studi, che coinvolgono pazienti con carcinoma mammario in gravidanza o nel primo anno post-partum, è stato osservato un più alto rischio di morte se il tumore era stato diagnosticato subito dopo il parto, piuttosto che durante la gravidanza.¹³² Quindi un andamento più negativo era evidente nei tumori diagnosticati dopo il parto, e la prognosi infausta può indicare che il progredire della malattia potrebbe essere accelerato dal particolare ambiente ormonale che si ha in gravidanza, se il cancro non è diagnosticato e trattato. Per avere conclusioni più robuste e meno contraddittorie sulla prognosi del carcinoma mammario associato alla gravidanza sono necessari ulteriori studi con grandi numeri di pazienti.

L'alta percentuale di parto pretermine non correlata a complicanze materne o fetali potrebbe essere ridotta se gli effetti della chemioterapia sono discussi in maniera approfondita con la madre, ponendo l'accento sui rischi e i benefici di un parto anticipato rispetto a un parto a termine (37 settimane) e sottolineando la mancanza di effetti avversi dei farmaci chemioterapici sul feto. I crescenti dati sulla sicurezza della somministrazione di taxani in gravidanza dovrebbero essere resi noti alla madre al fine di rassicurarla circa la possibilità del loro uso in gravidanza.⁵ Il timing del parto dovrebbe essere discusso e stabilito secondo le esigenze oncologiche e lo sviluppo fetale, tenendo conto del fatto che la maturazione fetale è completata a partire da 37 settimane di gestazione. Se la chemioterapia è iniziata durante la gravidanza, il rischio di parto pretermine e di ritardo di crescita intrauterino può essere aumentata, e l'equipe medica dovrebbe prestare particolare attenzione al rischio di queste evenienze mettendo in atto un monitoraggio con ecografie ostetriche regolari comprendenti lo studio morfostrutturale del feto e lo studio Doppler dell'arteria ombelicale.^{5,125}

In conclusione, nella situazione di diagnosi di carcinoma mammario durante la gravidanza è importante porre l'attenzione sui seguenti aspetti:

- L'associazione tra cancro al seno e gravidanza è importante (1 su 1000 nuovi nati), e la frequenza di tale evento è destinata a crescere vista l'aumento dell'età materna media al momento della gravidanza. Importante eseguire un esame del seno in modo sistematico alla prima visita ginecologica durante la gravidanza.
- La donna con diagnosi di cancro al seno in gravidanza ha la stessa prognosi di una donna con carcinoma mammario di stessa età e stesso stadio di malattia.
- Non ci sono dati conclusivi sugli effetti tossici della chemioterapia in gravidanza ma i dati a disposizione sono rassicuranti e l'inizio di una terapia non dovrebbe essere ritardata oltre le 14 settimane di gravidanza. Un'informazione completa e esaustiva deve essere fornita alla paziente riguardo la sicurezza della terapia in gravidanza per diminuire la frequenza di parti prematuri iatrogeni.
- Il rischio d'ipotrofia fetale, ritardo di crescita e parto prematuro è reale soprattutto se la paziente ha eseguito chemioterapia durante la gravidanza. Quindi, particolare attenzione dovrebbe essere posta sull'importanza di eseguire corticosteroidi per la maturazione polmonare fetale nelle pazienti a rischio.

- Un approccio multidisciplinare resta il punto cardine della presa in carico delle pazienti con diagnosi di carcinoma mammario durante la gravidanza.

5. Tabelle e Figure

Tabella 1- Caratteristiche delle pazienti

			Gruppo di pazienti			p-value
			Incinta	Non incinta	tot	
Situazione all'ultimo follow-up	Vivo	N	16	34	50	0,492 ^a
		%	72,7	75,5	74,6	
	Morto	N	6	11	17	
		%	27,3	24,5	25,4	
Età	media		37,2	39,3	38,6	0,095 ^b
	DS		3,18	6,895	5,99	
Sede della lesione	Sinistra	n	9	19	28	0,585 ^c
	Destra	n	13	24	37	
	Bil	n	0	2	2	
Classificazione pTNM (tumore)	T 1	n	10	24	34	0,815 ^c
	T 2	n	7	13	20	
	T 3	n	5	8	13	
Classificazione pTNM (linfonodi)	N 0	n	11	19	30	0,763 ^c
	N 1	n	8	17	25	
	N 2	n	3	9	12	
Grading	2	n	10	18	28	0,375 ^a
	3	n	11	27	38	
Tipo istologico	lobulare	n	2	11	13	0,120 ^a
	duttale	n	20	34	53	
Espressione ER	-	n	12	16	28	0,112 ^a
	+	n	10	29	39	

^a test esatto di Fischer, ^b t test, ^c Pearson qui-square

Tabella 2 – Trattamento nelle pazienti con carcinoma mammario associato alla gravidanza.

N.	Età gestaz. (sett.)	Chirurgia pre-parto	Chemioterapia pre-parto	Chirurgia post-parto	Chemioterapia post-parto	Radioterapia post-parto
1	28	M. Patay	No	No	FEC 6 cicli	No
2	32	Q. + LN	No	No	CMF 6 cicli	50 + 10 Gy
3	35	Q. + LN	No	No	FEC 6 cicli	50 + 10 Gy
4	34	Q. + LN	No	No	FEC 6 cicli	50 + 10 Gy
5	28	No	FEC 3 cicli	M. Madden	FEC 3 cicli	No
6	26	No	E 3 cicli	M. Patay	FEC 6 cicli	No
7	37	No	No	Q. + LN	FEC 6 cicli	50 + 10 Gy
8	30	Q. + LN	No	No	FEC 6 cicli	50 + 10 Gy
9	5	No	E 3 cicli	M. Madden	EP 6 cicli	No
10	32	Q. + LN	No	No	EP 6 cicli	50 + 10 Gy
11	27	No	E 3 cicli	M. Madden	EP 6 cicli	No
12	33	Q. + LN	No	No	FEC 6 cicli	50 + 10 Gy
13	30	No	No	M. Madden	FEC 3 cicli + TXT 4 cicli	No
14	30	No	E 3 cicli	M. Madden	No	No
15	35	No	No	M. Madden	EP 6 cicli / P 3 cicli / trastuzumab 11 cicli	No
16	34	No	No	Q. + LN	CMF 6 cicli / C + doxorubicina 6 cicli	50 + 10 Gy
17	32	Q. + LN	No	No	No	50 + 10 Gy
18	32	No	No	Q. + LN	E 4 cicli / CMF 6 cicli	50 + 10 Gy
19	30	Q. + LN	EC 2 cicli	No	EC 2 cicli	No
20	30	No	EC 2 cicli	M. Madden	EC 2 cicli / P 9 cicli / doxorubicina liposomiale pegilato + CDDP 4 cicli	No
21	26	No	EC 3 cicli	M. Madden	P 2 cicli / P + CDDP(AUC2) sett. 2 cicli	No
22	28	No	EC 2 cicli	Q. + LN	EC 4 cicli + TXT 4 cicli	50 + 10 Gy

M.: mastectomia; Q.: quadrantectomia; LN: linfadenectomia; CMF: ciclofosfamide-metrotrexate-5-fluorouracile; FEC: 5-fluorouracile-epirubicina-ciclofosfamide; EP: epirubicina-paclitaxel; TXT: docitaxel; C: ciclofosfamide; E: epirubicina; EC: epirubicina-ciclofosfamide; P: paclitaxel; CDDP: cis-diammino-dicloroplatino.

Figure 1 – Analisi della sopravvivenza secondo il metodo Kaplan-Meier tra il gruppo carcinoma mammario associato alla gravidanza e il gruppo controllo. $p = 0.952$.

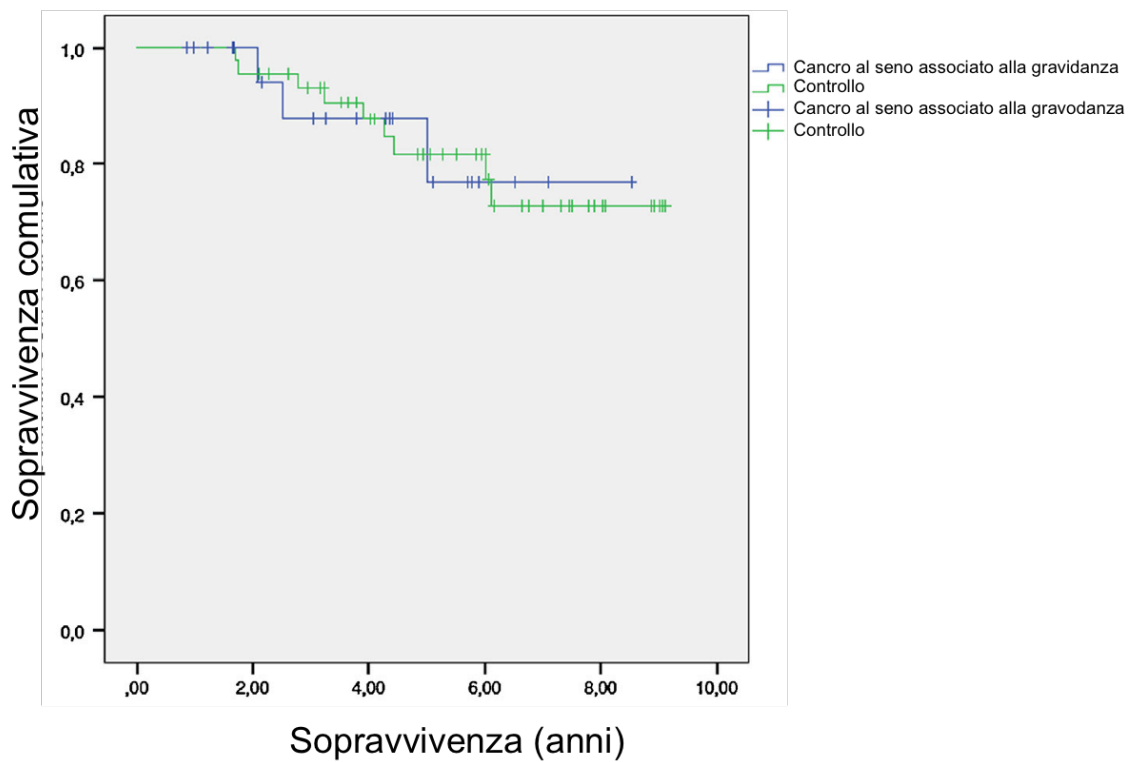


Tabella 3 – Complicazioni ostetriche in 7 pazienti con carcinoma mammario associato alla gravidanza.

N.	Complicazione	Età gestazionale al parto	Chemioterapia	Complicazione neonatale
1	Preeclampsia	35	NO	NO
6	Preeclampsia	33	SI	Sindrome da distress respiratorio
9	pPROM	28	SI	NO
11	IUGR	35	SI	NO
16	IUGR	35	NO	NO
19	Distacco di placenta	32	SI	Enterocolite necrotizzante
22	Morte intrauterina di un gemello	32	SI	NO

- pPROM: rottura prematura della membrane; IUGR: ritardo di crescita intruterino

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359-86.
2. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast 2012, 4th ed.
3. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1128–35.
4. Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol* 2009;114:568–72.
5. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012;379:570-579.
6. Klotz HAWE. Ueber mastitis carcinomatosa gravidarum et lactantium. *Diss Halle-Wittenberg* 1869.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 18. 2005;365:1687–717.
8. Bishop H, Chan C, Monypenny I, et al. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35 Suppl 1:s1.1–22.
9. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersten B; Danish 20. Breast Cancer Cooperative Group. Pregnancy after treatment of breast cancer – a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2008;47:545–549.
10. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007;334:194.
11. Braun M, Hasson-Ohayon I, Perry S, Kaufman B, Uziely B. 22. Motivation for giving birth after breast cancer. *Psychooncology* 2005;14:282–296.

12. Connell S, Patterson C, Newman B. A qualitative analysis of reproductive issues raised by young Australian women with breast cancer. *Health Care Women Int* 2006;27:94–110.
13. Peate M, Meiser B, Hickey M, Friedlander M. The fertility-related concerns, needs and preferences of younger women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:215–223.
14. Berrino F, Micheli A. Ormoni, fattori costituzionali, dieta e carcinoma mammario. *Attualità in Senologia* 2005;44:12-21.
15. Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:333–338.
16. Ulery M, Carter L, McFarlin BL, Giurgescu C. Pregnancy-associated breast cancer: significance of early detection. *J Midwifery Womens Health* 2009;54:357–363.
17. Collins JC, Liao S, Wile AG. Surgical management of breast masses in pregnant women. *J Reprod Med* 1995;40:785–788.
18. Nicklas A, Baker M. Imaging strategies in the pregnant breast cancer patient. *Semin. Oncol.* 2000;27:623–632.
19. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology.* 2006;239(1):52–60.
20. Taylor D, Lazberger J, Ives A, Wylie E, Saunders C. Reducing delay in the diagnosis of pregnancy-associated breast cancer: how imaging can help us. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011;55:33–42.
21. Oto A, Ernst R, Jesse MK, Chaljub G, Saade G. Magnetic resonance imaging of the chest, abdomen, and pelvis in the evaluation of pregnant patients with neoplasms. *Am J Perinatol* 2007;24:243–250.
22. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1447–1474.
23. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and 28. lactation. *Eur Radiol* 2005;15:1234–

- 1240.
24. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010;46:3158–3168.
 25. 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.
 26. ACOG. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:647-651.
 27. International Atomic Energy Agency. Nuclear medicine resources manual. 2006. http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1198_web.pdf (accessed December 11, 2016).
 28. Brent RL. The effect of embryonic fetal exposure to x-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. *Semin Oncol* 1989;16:347-368.
 29. Loibl S, Amant F, Kaufmann M, et al. 313 patients with breast cancer during pregnancy—a prospective and retrospective registry (GBG-20/BIG02-03). San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX; Dec 8–12, 2010. Abstract S6-2.
 30. Halaska MJ, Pentheroudakis G, Strnad P, et al. Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. *Breast J* 2009;15:461–467.
 31. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219–1226.
 32. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055–1060.
 33. Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, Thoresen S, Lilleng P,, Nesland JM. Pregnancy and breast cancer: a population-based study. *Virchows Arch* 2003;443:44–50.

34. Shousha S. Breast carcinoma presenting during or shortly after pregnancy and lactation. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1053–1060.
35. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;17:855–861.
36. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire Study Group. *Int J Cancer* 1997;72:720–727.
37. 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.
38. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002;13:273–279.
39. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, Tereffe W, Strom EA, Litton JK, et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women ≤ 35 years. *Cancer* 2009;115:1174–1184.
40. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010;16:76–82.
41. Ni Mhuireachtaigh R, O’Gorman DA. Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery. *J Clin Anesth* 2006;18:60–66.
42. Moran BJ, Yano H, Al Zahir N, Farquharson M. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol* 2007;8:536–544.
43. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg* 2005;190:467–473.
44. Dominici LS, Kuerer HM, Babiera G, et al. Wound complications from surgery in pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Dis* 2010; 31: 1–5.
45. Gumus N. Severe influence of early pregnancy on newly reconstructed breast. *Breast* 2008;17:429–431.
46. 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;37:78–83.
47. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1348–1351.
 48. Keleher A, Wendt R III, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004;10:492–495.
 49. Ellner SJ, Hoh CK, Vera DR, Darrah DD, Schulteis G, Wallace AM. Dose-dependent biodistribution of [(99m)Tc]DTPA-mannosyl-dextran for breast cancer sentinel lymph node mapping. *Nucl Med Biol* 2003;30:805–810.
 50. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008;14:250–254.
 51. Lin B, Gupta D, Heinen CD. Human pluripotent stem cells have a novel mismatch repair-dependent damage response. *J Biol Chem* 2014;289:24314–24.
 52. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283–291.
 53. Peccatori FA, Azim HA Jr, Scarfone G, et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:591–594.
 54. Amant F, Neven P, Van Calsteren K. Reply to HA Azim Jr, et al. Treatment of cancer during pregnancy: the need for tailored strategies. *J Clin Oncol* 2010;28:e304.
 55. Nurmohamed L, Moretti ME, Schechter T, Einarson A, Johnson D, Lavigne SV et al. Outcome following high-dose methotrexate in pregnancies misdiagnosed as ectopic. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:533–e1-3.
 56. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1845–1854.

57. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:487–514.
58. Lycette JL, Dul CL, Munar M, et al. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of paclitaxel: a case report. *Clin Breast Cancer* 2006;7:342–344.
59. Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger P, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical Study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1338–1345.
60. Bell DJ, Kerr DJ. Pharmacokinetic considerations in the use of anticancer drugs during pregnancy: challenges and new developments. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:1341-4.
61. Rouzier R, Werkoff G, Uzan C, et al. Pregnancy-associated, breast cancer is as chemosensitive as non-pregnancy-associated breast cancer in the neoadjuvant setting. *Ann Oncol* 2011;7:1582–1587.
62. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27:45–51.
63. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006;106:237–246.
64. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010;46:3158–3168.
65. Framarino-dei-Malatesta M, Perrone G, Giancotti A, Ventriglia F, Derme M, Iannini I, Tibaldi V, Galoppi P, Sammartino P, Casciulli G, Brunelli R. Epirubicin: a new entry in the list of fetal cardiotoxic drugs? Intrauterine death of one fetus in a twin pregnancy. Case report and review of literature. *Cancer*. 2015;15:951.
66. Wiebe VJ, Sipila PE. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 1994;16:75–112.
67. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol*

2004;15:146–150.

68. Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, et al. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxycyclophosphamide in a baboon model. *Gynecol Oncol* 2010;119:594–600.
69. Van Calsteren K, Verbesselt R, Devlieger R, et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1456–1464.
70. 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;18:57–63.
71. Arceci RJ, Croop JM, Horwitz SB, Housman D. The gene encoding multidrug resistance is induced and expressed at high levels during pregnancy in the secretory epithelium of the uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:4350–4354.
72. Smit JW, Huisman MT, van Tellingen O, Wiltshire HR, Schinkel AH. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *J Clin Invest* 1999;104:1441–1447.
73. Gedeon C, Koren G. Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta* 2006;27:861–868.
74. Evseenko DA, Paxton JW, Keelan JA. ABC drug transporter expression and functional activity in trophoblast-like cell lines and differentiating primary trophoblast. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290:R1357–65.
75. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19 (suppl 1):S1–12.
76. 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.
77. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol*

2010;21:425–426.

78. Van Calsteren K, Berteloot P, Hanssens M, et al. In utero exposure to chemotherapy: effect on cardiac and neurologic outcome. *J Clin Oncol* 2006;24:e16–17.
79. Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, Pina L, Alcazar JL, Lopez G. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:215–218.
80. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. *Cancer* 1999;86:2266–2272.
81. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:207–220.
82. Gziri MM, Debiève F, DE Catte L, Mertens L, Barrea C, VAN Calsteren K, Han SN, Heyns L, Amant F. Chemotherapy during pregnancy: effect of anthracyclines on fetal and maternal cardiac function. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:1465-1468.
83. Avilès A, Nambo MJ, Huerta-Guzmán J, Neri N2, Cleto S. Speckle-Tracking. Echocardiography to Detect Cardiac Toxicity in Children Who Received Anthracyclines During Pregnancy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:1-4.
84. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Halaska MJ, Boere I, Han S, Gziri MM, Peccatori F, Rob L, Lok C, Witteveen P, Voigt JU, Naulaers G, Vallaey L, Van den Heuvel F, Lagae L, Mertens L, Claes L, Van Calsteren K; International Network on Cancer, Infertility, and Pregnancy (INCIP). Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med* 2015;373:1824-1834.
85. Cardonick EH, Gringlas MB, Hunter K, Greenspan J. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:658.e1-8.
86. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2:173–177.

87. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *J Clin Oncol* 2008;26:3777–8.
88. Meyer-Wittkopf M, Barth H, Emons G, Schmidt S. Fetal cardiac effects of doxorubicin therapy for carcinoma of the breast during pregnancy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:62–66.
89. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Nardini V, Roncella M, Conte PF et al. Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Anticancer Res* 2003;23:5225–5229.
90. Parodi E, Alluto A, Moggio G, Liberale V, Frigerio M, Sismondi P. Transient ventricular hypokinesia after in utero anthracyclines exposure: a case report and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:189–192.
91. Azim HA, Peccatori FA, Scarfone G, Acaia B, Rossi P, Cascio R et al. Anthracyclines for gestational breast cancer: course and outcome of pregnancy. *Ann Oncol* 2008;19:1511–1512.
92. Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol* 2006;17:286–288.
93. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Observational study on the long term cognitive and cardiac outcome after prenatal exposure to chemotherapy in children 18 months or older. *Lancet Oncol* 2012;13:256-264.
94. Zagouri F, Psaltopoulou T, Dimitrakakis C, Bartsch R, Dimopoulos MA. Challenges in managing breast cancer during pregnancy. *J Thorac Dis.* 2013;5 Suppl 1:62-67.
95. Martin DD. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:591-601.
96. Wilson C, Ottewell P, Coleman RE, Holen I. The differential anti-tumour effects of zoledronic acid in breast cancer - evidence for a role of the activin signaling pathway. *BMC Cancer.* 2015;15:55.
97. Guidroz JA, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Management of pregnant women with breast cancer. *J Surg Oncol* 2011;103:337-340.

98. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679–691.
99. Levy S, Fayez I, Taguchi N, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone* 2009;44:428–430.
100. Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist* 2011;16:1647-51.
101. Press MF, Cordon-Cardo C, Slamon DJ. Expression of the HER-2/neu proto-oncogene in normal human adult and fetal tissues. *Oncogene* 1990;5:953–962.
102. Azim HA Jr, Azim H, Peccatori FA. Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:821–826.
103. Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2009;86:328–344.
104. Avilés A, Neri N. Haematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2:173–177.
105. Boxer LA, Bolyard AA, Kelley ML, Marrero TM, Phan L, Bond JM, Newburger PE, Dale DC. Use of granulocyte colony-stimulating factor during pregnancy in women with chronic neutropenia. *Obstet Gynecol* 2015;125:197-203.
106. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005;31:439–447.
107. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991;67:869–872.
108. Hartman EK, Eslick GD. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160:347-360.
109. Genin AS, De Rycke Y, Stevens D, Donnadieu A, Langer A,

- Rouzier R, Lerebours F. Association with pregnancy increases the risk of local recurrence but does not impact overall survival in breast cancer: A case-control study of 87 cases. *Breast* 2016;30:222-227.
110. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:683–689.
111. Tamaru S, Kikuchi A, Takagi K, et al. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight and extremely low birth weight infants at 18 months of corrected age associated with prenatal risk factors. *Early Hum Dev* 2011;87:55–59.
112. Lohaugen GC, Gramstad A, Evensen KA, et al. Cognitive profile in young adults born preterm at very low birthweight. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:1133–1138.
113. Sorosky JI, Sood AK, Buekers TE. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:591–599.
114. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer. *Recent Results Cancer Res* 2008;178:183–194.
115. Stensheim H, Møller B, Van Dijk T, Fossa` SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27:45–51.
116. I tumori in Italia. http://www.tumori.net/it3/banca_dati/query_results.php?site=11&area=999&gender=2&period=1980,2010&ageclass=39,10&informa- tion=I&repskind=raw&standard=1 [last access 07.05.16].
117. Matthews TJ, Hamilton BE. Delayed childbearing: more women are having their first child later in life. *NCHS Data Brief* 2009;21:1–8.
118. Dati popolazione. National Institute of Statistics. http://noi-italia.istat.it/index.php?id=1&no_cache=1&tx_usercento_centofe%5Bcategoria%5D=3&tx_usercento_centofe%5Baction%5D=show&tx_usercento_centofe%5Bcontroller%5D=Categoria&cHash=ac047678dfcd1a32f2e1ae225122c17e. Accessed 06 February 2017.
119. Oduncu FS, Kimming R, Hepp H, Emmerich B. Cancer in

- pregnancy: maternal- fetal conflict. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:133–146.
120. Guidroz JA, Scott-Conner CEH, Weigel RJ. Management of pregnant women with breast cancer. *J Surg Oncol* 2011;103:337–340.
 121. Han SN, Kesic VI, Van Calsteren K, Petkovic S, Amant F. ESGO “Cancer in Pregnancy” Task Force Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;167:18–23.
 122. Mathelin C, Annane K, Treisser A, et al. Pregnancy and postpartum breast cancer: a prospective study. *Anticancer Res* 2008;28(4C):2447–52.
 123. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992;152:673–676.
 124. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Pregnancy and breast cancer. Green-top Guideline 2011;12:1–15.
 125. Azim HA, Del Mastro L, Scarfone G, Peccatori FA. Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy monitoring and more. *Breast* 2011;20:1–6.
 126. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23:1934–1940.
 127. National Institute of Statistics (ISTAT). Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari. Released 2008, tav 4.3.18, 7(3); 1999;p. 855–61, www.istat.it/dati/dataset/20080131_00.
 128. Loibl S, Han SN, Von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012;13:887–896.
 129. Framarino dei Malatesta M, Piccioni MG, Gentile T, Sammartino P, Rocca B. Breast cancer in pregnancy: report of 12 cases. *Eur J Obst Gyn Reprod Biol* 2009;146:111–112.
 130. Massey Skatulla L, Loibl S, Shauf B, Muller T. Pre-eclampsia following chemotherapy for breast cancer during pregnancy: case

report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:89–92.

131. Gabbe SG, Niebyl JR, Galan HL, et al. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 6th ed. Elsevier; 2012.
132. Cardonick E, Bath A, Gylmandiar D, Somer R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2012;23:3016–3023.