

CARCINOMA MAMMARIO IN GRAVIDANZA

Gruppo di lavoro

G. Macellari (Piacenza) - coordinatore

R. Aldi (Lucca), C. Andreoli (Milano), S. Bonvini (Rho), M. Bortul (Trieste), L. Branchini (Castellanza), A. Caramanica (Arezzo), M.P. Costanzo (Catania), A. D'Amuri (Tricase), D. Friedman (Genova), L. Galletto (Savigliano), I. Gomarasca (Rho), W. Gatzemeier (Milano), R. Giardini (Milano), M. Lagrassa (Aviano), P. Maddaluno (Napoli), P. Malerba (Milano), Filippo Narese (Caltanissetta), S. Perrotta (Napoli), Q. Piubello (Verona), P.C. Rassu (Novi Ligure), F. Ricci (Latina), P.A. Riccio (Imola), C. Rossetti (Milano), A. Rubino (Milano), G. Scaperotta (Milano), R. Spena (Napoli), G. Tazzioli (Modena), A. Testori (Milano), R. Thomas (Napoli), U. Torchia (Messina), Cristiana Vidali (Trieste), M. Zuradelli (Milano).

Convenzionalmente si definisce carcinoma mammario associato alla gravidanza (CaMG) la neoplasia diagnosticata nell'intervallo temporale che va dall'inizio del periodo gravidico sino a un anno dopo il parto, oppure sino al termine dell'allattamento.

Ogni 3.000 gravidanze si osserva in media 1 caso di CaMG che rappresenta, in assoluto, la patologia oncologica di più frequente riscontro nelle gravide. È del tutto verosimile ritenere che l'incidenza della malattia possa ulteriormente crescere in futuro in considerazione del fatto che le donne tendono ad avere la prima gravidanza sempre più avanti negli anni e della stretta relazione che, notoriamente, esiste tra età e rischio di tumore.

Le caratteristiche bio-patologiche del CaMG sono sostanzialmente simili a quelle dei carcinomi diagnosticati in donne giovani al di fuori della gravidanza: istologia prevalente di tipo duttale, poco differenziato (G2-G3), indice proliferativo elevato, livelli di espressione dei recettori per estrogeni e progesterone tendenzialmente più bassi rispetto a quelli delle donne meno giovani e relativa prevalenza del fenotipo "basal like" triplo negativo.

Una consistente percentuale di casi di CaMG si manifesta in portatrici di mutazioni dei geni BRCA 1 e BRCA 2. Sembrerebbe infatti che in queste donne l'aver avuto una prima gravidanza o un aborto in giovane età non costituisca un fattore protettivo come avviene nella popolazione generale ma, al contrario, possa favorire l'insorgenza della neoplasia probabilmente per una maggior suscettibilità al cancro nei periodi di alta esposizione agli estrogeni, come accade in gravidanza.

Nella gestione del CaMG entrano in gioco molteplici problematiche di ordine biologico, clinico e psicologico di grande complessità che possono essere affrontate in modo ottimale solo attraverso un approccio multidisciplinare che preveda il coinvolgimento del senologo, del radiologo, del chirurgo, dell'oncologo, del ginecologo, del neonatologo e dello psicologo.

Diagnosi e stadiazione

Nelle gravide un ritardo nell'identificazione del tumore è purtroppo un'evenienza frequente. Nonostante le donne vengano sottoposte a frequenti controlli per il monitoraggio della gravidanza la diagnosi di forme clinicamente asintomatiche è infatti rara e, nella stragrande maggioranza dei casi, sono le stesse pazienti a segnalare la presenza di un nodulo o di sintomo sospetto.

Mediamente si stima che tale ritardo sia di circa 3 mesi e che le dimensioni del tumore al momento della diagnosi e il numero di casi con positività linfonodale siano 2.5 volte superiori nelle gravide rispetto al resto della popolazione.

Il percorso diagnostico non differisce sostanzialmente da quello indicato per donne giovani non gravide che utilizza come, test di primo livello, la visita senologica, l'ecografia mammaria ed eventualmente l'agobiopsia. Per quanto riguarda quest'ultima è preferibile effettuare un prelievo per microistologia che offre maggiori garanzie di adeguatezza in quanto in gravidanza sono frequenti le alterazioni cellulari di tipo iperproliferativo che possono determinare un aumento dei falsi positivi citologici.

Un importante contributo diagnostico può inoltre venire dalla mammografia che, quando indicata, va eseguita utilizzando un'adeguata schermatura dell'addome in modo da ridurre al minimo l'esposizione del feto. In questo modo si stima che la dose di radiazioni che raggiunge l'utero e feto sia inferiore a 0,03 Gy e quindi molto più bassa della dose considerata a rischio per effetti negativi sul feto (> 50 mGy). Qualora vi sia l'indicazione a eseguire la mammografia durante l'allattamento occorre avere l'accortezza di svuotare la mammella prima dell'esame senza tuttavia sospendere l'allattamento.

La risonanza magnetica mammaria in gravidanza non è invece indicata sia perchè non ancora sufficientemente valutato sia per il rischio legato al possibile passaggio del mezzo di contrasto attraverso la barriera placentare.

Per quanto riguarda la stadiazione della malattia e in particolare la ricerca di eventuali localizzazioni a distanza è possibile utilizzare la radiografia del torace, previa schermatura dell'addome, l'ecografia addominale e, in caso di fondato sospetto anche di lesioni cerebrali, la risonanza magnetica senza contrasto. Soprattutto nel primo trimestre per le possibili conseguenze sul feto sono invece da evitare: scintigrafia ossea, TAC con mezzo di contrasto e PET.

Trattamento.

Data la necessità di eseguire trattamenti integrati locali e sistemici è necessaria una completa e corretta informazione della paziente e dei suoi familiari riguardo l'iter terapeutico che è variabile in rapporto al periodo gestazionale. Da considerare, comunque, che dopo la trentesima settimana, accertato lo stato di vitalità fetale, i problemi legati all'esecuzione di qualsiasi trattamento vengono facilmente risolti dall'induzione del parto.

Chirurgia

La biopsia in anestesia locale e, qualora necessario, l'intervento in anestesia generale possono essere eseguiti senza significativi problemi per il feto in qualsiasi periodo della gestazione anche se, studi osservazionali, evidenziano rischi dell'1-2 % di aborto nel primo trimestre e di induzione di parto prematuro nei trimestri successivi.

Il trattamento chirurgico di mammella e ascella non si discosta, per indicazioni e tecnica, da quello consigliato nei casi insorti al di fuori della gravidanza. Particolare cautela deve essere posta nell'esecuzione di un trattamento conservativo: le condizioni della mammella in gravidanza rendono difficile la valutazione della reale estensione della malattia (in particolare della multicentricità) e potrebbero dare risultati cosmetici non ottimali. Inoltre il successivo trattamento radiante dovrebbe essere evitato per i suoi possibili effetti sull'evoluzione della gravidanza (impatto sull'organogenesi durante le prime 14 settimane, aumento

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida

Carcinoma mammario in gravidanza (ultimo aggiornamento 31 gennaio 2019)

di incidenza di ritardi di crescita, di decessi perinatali e neoplasie postnatali successivamente, anche a seconda della dose).

L'intervento conservativo può essere comunque proposto nel caso di neoplasie inferiori a 3 cm (o a seconda del rapporto volume neoplasia/volume mammario) nel secondo trimestre qualora sia previsto un trattamento sistemico e sempre nel terzo trimestre. La mastectomia è invece da consigliarsi soprattutto nel primo trimestre e in caso di neoplasia voluminosa o multicentrica, possibilmente con risparmio della cute (skin sparing) e con apposizione di espansore senza protesi definitiva per la difficoltà nell'ottenere una buona simmetria, a causa dell'ingorgo delle mammelle.

La biopsia del linfonodo sentinella con tracciante radioattivo può essere eseguita senza sostanziali rischi per il feto. I dati di radioprotezione dimostrano infatti che l'esposizione fetale è molto bassa, nell'ordine di 0.1 mGy, soprattutto se si utilizzano basse dosi di tracciante (10 MBq in 0.1 ml di volume di albumina/colloide) e se la paziente viene sottoposta all'intervento chirurgico il giorno stesso della iniezione radioattiva.

Chemioterapia

Occorre innanzitutto ricordare che le indicazioni al trattamento chemioterapico in gravidanza derivanti da studi prospettici sono del tutto rare essendo per lo più frutto di valutazioni retrospettive, case report o opinioni di esperti. Soprattutto nel primo trimestre quando è in corso organogenesi la chemioterapia va quindi prescritta solo in caso di reale necessità perché il feto è maggiormente esposto al rischio di subire gli effetti tossici dei farmaci. Il tasso di malformazioni congenite dei feti esposti alla chemioterapia nel periodo tra la ottava e la tredicesima settimana di età gestazionale può arrivare secondo i dati della letteratura fino al 20%.

La chemioterapia mielotossica dovrebbe essere anche evitata nelle tre settimane precedenti il parto per evitare la possibile neutropenia materna e fetale al momento della nascita. Da considerare, comunque, che dopo la trentesima settimana, accertato lo stato di vitalità fetale, i problemi legati all'esecuzione di qualsiasi trattamento vengono facilmente risolti dall'induzione del parto.

Alcuni farmaci come il methotrexate possono indurre l'aborto e accumularsi nel liquido amniotico e sono pertanto controindicati lungo tutta la gravidanza. I farmaci quindi più utilizzati sono invece le antracicline e i taxani. Per quest'ultimi va preferita la somministrazione settimanale che permette di ottenere concentrazioni plasmatiche di farmaco inferiori rispetto a quella trimestrale e provoca meno effetti collaterali quali nausea e vomito con conseguente ridotta necessità di terapie di supporto (steroidi, antinausea e antivomito)

Per i casi HER-2 positivo la somministrazione di terapia con trastuzumab, lapatinib e pertuzumab è sconsigliata in quanto frequentemente associata a oligo-anidramnios con aumento del rischio di parto prematuro e di mortalità fetale. Pertanto, nel caso in cui HER2/neu sia iperespresso o amplificato, si suggerisce di rimandare la terapia con Trastuzumab dopo l'espletamento del parto.

Terapia ormonale

Durante tutto il periodo della gravidanza è controindicato il ricorso a qualsiasi tipo di trattamento ormonale sia con intento precauzionale che terapeutico. Sia il tamoxifen che gli inibitori dell'aromatasi possono infatti causare perdite ematiche vaginali, aborti spontanei, ritardi di crescita e malformazioni, per cui è corretto rimandarne l'utilizzo al termine della gravidanza.

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida

Carcinoma mammario in gravidanza (ultimo aggiornamento 31 gennaio 2019)

Terapia antiemetica e di supporto

Per quanto riguarda la terapia antiemetica non sembra che, dopo il primo trimestre, l'impiego di steroidi (metilprednisone e idrocortisone) e di ondansentron sia correlato alla comparsa di malformazioni fetali per cui l'uso di questi farmaci dovrebbe essere preferito rispetto a quello di altri agenti delle stesse classi.

Non ci sono in letteratura segnalazioni di particolari controindicazioni all'impiego in gravidanza sia del fattore di crescita leucocitario (G-CSF) che di eritropoietina tuttavia, in considerazione dei pochi dati disponibili, il ricorso a questi farmaci dovrebbe prudenzialmente essere previsto solo in caso di stretta necessità.

Presidi terapeutici per il carcinoma mammario in gravidanza In funzione delle settimane di gestazione.				
Settimane	Situazione fetale	Terapia		
		CH	RT	CT
0 – 14	Organogenesi	si	no	no
15 – 30	non vitalità/rischio elevato di danni neurologici	si	no	si
+30	vitalità	si	si, dopo il parto	si
<i>CHIR = chirurgia</i>		<i>RT = radioterapia</i>		<i>CT= chemioterapia</i>

Pianificazione del parto

È importante sottolineare che la gravidanza delle donne con CaMG va seguita in centri ostetrici di II livello con uno monitoraggio della salute biofisica fetale da eseguirsi in modo regolare almeno ogni 20-25 giorni. La valutazione multidisciplinare permette inoltre di programmare il momento più idoneo per l'induzione del parto e di valutare tempestivamente l'insorgenza delle eventuali complicanze ostetriche, compresa la minaccia di parto prematuro e il ritardo di crescita intrauterina fetale. Per ridurre il rischio di complicazioni è importante cercare di prolungare la gestazione almeno fino alla 35° settimana ed evitare l'induzione del parto nelle tre settimane successive all'ultimo trattamento chemioterapico periodo che, coincidendo con il nadir materno, può comportare maggiori probabilità di complicanze infettive

Interruzione di gravidanza

Dai dati esistenti non emerge alcuna indicazione all'interruzione della gravidanza come atto terapeutico; essa può essere eventualmente decisa solo in base alla necessità di eseguire terapie potenzialmente lesive per il feto e alla eventuale scelta della paziente.

Allattamento

E' controindicato sia in corso di chemioterapia che di terapia ormonale perché la maggior parte dei farmaci utilizzati possono essere escreti nel latte.

La prognosi

Per molti anni in passato si è pensato che CaMG avesse una prognosi peggiore rispetto ai casi registrati nella popolazione generale e che la gravidanza fosse pertanto un fattore prognostico sfavorevole indipendente. Gli studi di ultima generazione concordano invece sul fatto che, a rendere apparentemente peggiore la prognosi di CaMG, sia solo il già ricordato ritardo diagnostico con cui il tumore viene spesso identificato. Stratificando per stadio di malattia e a parità di fattori prognostici e di trattamento, le pazienti con CaMG mostrano infatti la stessa sopravvivenza delle non gravide per cui si può ragionevolmente ritenere che la gravidanza svolga nessun ruolo peggiorativo sull'andamento della malattia.

BIBLIOGRAFIA

- Shah NM, Scott DM, Kandagatla P, Moravek MB, Cobain EF, Burness ML, Jeruss JS. Young Women with Breast Cancer: Fertility Preservation Options and Management of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jan 24. doi:10.1245/s10434-019-07156-7.
- Cottreau CM, Dashevsky I, Andrade SE, Li DK, Nekhlyudov L, Raebel MA, Ritzwoller DP, Partridge Pregnancy-Associated Cancer: A U.S. Population-Based Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018 Oct 10. 10.1089/jwh.2018.
- Botha MH, Rajaram S, Karunaratne K. Cancer in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:137-142.
- Maxwell CV, Al-Sehli H, Parrish J, D'Souza R. Breast Cancer in Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(1):79-85.
- Aktoz F, Yalcin AC, Yüzdemiir HS, Akata D, Gültekin M. Treatment of massive liver metastasis of breast cancer during pregnancy: first report of a complete remission with trastuzumab and review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Sep 20:1-6
- Bae SY, Jung SP, Jung ES, Park SM, Lee SK, Yu JH, Lee JE, Kim SW, Nam SJ. Clinical Characteristics and Prognosis of Pregnancy-Associated Breast Cancer: Poor Survival of Luminal B Subtype. *Oncology*. 2018;95(3):163-169.
- Gomez-Hidalgo NR, Mendizabal E, Joigneau L, Pintado P, De Leon-Luis J. Breast cancer during pregnancy: results of maternal and perinatal outcomes in a single institution and systematic review of the literature. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Jan;39(1):27-35.
- Kuo K, Caughey AB. Management Strategy for Breast Cancer in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 Jul;132(1):122-125.
- Martínez MT, Bermejo B, Hernando C, Gambardella V, Cejalvo JM, Lluch A. Breast cancer in pregnant patients: A review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Nov;230:222-227.
- Polivka J Jr, Altun I, Golubnitschaja O. Pregnancy-associated breast cancer: the risky status quo and new concepts of predictive medicine. *EPMA J*. 2018 Feb 8;9(1):1-13.
- Han SN, Amant F, Cardonick EH, Loibl S, Peccatori FA, Gheysens O, Sangalli CA, Nekljudova V International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Apr;168(2):551-557.
- Ksheerasagar S, Monnappa G, Venkatesh N. Breast Cancer in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol India*. 2017 Dec;67(6):442-444.
- Knabben L, Mueller MD. Breast cancer and pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017 Aug 29;32(1).
- Myers KS, Green LA, Lebron L, Morris EA. Imaging Appearance and Clinical Impact of Preoperative Breast MRI in Pregnancy-Associated Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Sep;209(3)
- Walsh EM, O'Kane GM, Cadoo KA, Graham DM, Korpanty GJ, Power DG, Carney DN. Is chemotherapy always required for cancer in pregnancy? An observational study. *Ir J Med Sci*. 2017 Nov;186(4):875-881.
- Lee GE, Mayer EL, Partridge A.

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida

Carcinoma mammario in gravidanza (ultimo aggiornamento 31 gennaio 2019)

Prognosis of pregnancy-associated breast cancer.

Breast Cancer Res Treat. 2017 Jun;163(3):417-421.

- Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, Zagar TM, Faso A, Muss HB, Sweeting R, Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. Oncologist. 2017 Mar;22(3):324-334.
- Shlensky V, Hallmeyer S, Juarez L, Parilla BV. Management of Breast Cancer during Pregnancy: Are We Compliant with Current Guidelines? AJP Rep. 2017 Jan;7(1):e39-e43
- Cordeiro CN, Gemignani ML. Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary. Breast J. 2017 Mar;23(2):200-205.
- Zagouri F, Dimitrakakis C, Marinopoulos S, Tsigginou A, Dimopoulos MA. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. ESMO Open. 2016 May 4;1(3)
- Case AS. Pregnancy-associated Breast Cancer. Review. Clin Obstet Gynecol. 2016 Dec;59(4):779-788.
- Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. Cancer Treat Rev. 2012; 38:834-842
- Doyle S, Messiou C, Rutherford JM, Dineen RA. Cancer presenting during pregnancy: radiological perspectives. Clinical Radiology 2009; 64: 857-871.
- 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.
- 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:S1-S12.
- 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. .
- Loibl S, Amant F, Kaufmann M, et al. 313 patients with breast cancer during pregnancy-a prospective and retrospective registry (GBG-20/BIG02-03). Cancer Res 2010; 70(24 Suppl): Abstract S6-2
- Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. Ann Oncol 2010; 21: 425-426.