

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), F. Rovera (Varese), 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).

Si definisce arbitrariamente 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, qualunque ne sia stata la durata. Va tuttavia sottolineato che la vera sfida posta da questa condizione si gioca quando viene diagnosticata *in corso di gravidanza*. L'orientamento attuale di fondo è trattare il cancro e permettere il parto. La proposta abortiva non dovrebbe considerarsi prioritaria: la donna va informata che l'aborto non influenza la prognosi e che le cure appropriate sono egualmente praticabili ed efficaci.

Mediamente ogni 3.000 gravidanze si osserva 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 (G3), indice proliferativo elevato, livelli di espressione dei recettori per estrogeni e progesterone tendenzialmente più bassi, presenza più frequente di angioinvasione 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. Sarebbe infatti che in queste donne (soprattutto quelle con mutazione BRCA 2) 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, psicologico e relazionale 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 un 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. Anche per questa ragione si raccomanda sempre l'approfondimento di qualsiasi nodulo o distorsione mammaria che persistano dopo due settimane dalla prima individuazione.

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. Il rischio di un'infezione o di una fistola latte, riportato in letteratura, è molto basso e può essere minimizzato sospendendo l'allattamento nelle 48 ore che precedono l'esame.

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, anche se la dose di radiazioni che raggiunge l'utero è comunque trascurabile. 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. Il ruolo della risonanza magnetica mammaria in gravidanza non è invece ancora sufficientemente valutato e l'impiego di questa metodica è, a tutt'oggi, prudenzialmente sconsigliato anche per il rischio legato al possibile passaggio del gadolinio 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, nel sospetto di lesioni ossee e cerebrali, la risonanza magnetica senza contrasto. Soprattutto nel primo trimestre per le possibili conseguenze sul feto sono invece da evitare: scintigrafia ossea, TC 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 alla biologia del tumore, alla stadiazione, all'epoca gestazionale e ai desideri espressi dalla donna e dalla sua famiglia, nel contesto di una valutazione multidisciplinare. 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. (B26)

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2016

Carcinoma mammario in gravidanza

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 trattamento radiante deve essere evitato per i suoi effetti sull'evoluzione della gravidanza (impatto sull'organogenesi durante le prime 14 settimane, aumentata incidenza di ritardi di crescita, decessi perinatali e neoplasie postnatali successivamente, anche a seconda della dose) e rinviato a parto avvenuto.

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 nelle varianti nax-sparing e skin-sparing e in due tempi con espansore e successiva protesi definitiva per la difficoltà nell'ottenere una buona simmetria, a causa dell'ingorgo delle mammelle.

La biopsia del linfonodo sentinella con tecnezio-99 negli stadi iniziali del CaMG è oggi consentita senza particolari limitazioni o cautele. Maggiori problemi sono stati segnalati per l'utilizzo del colorante vitale, che non è mai stato testato in animali o donne gravide e che quindi viene sconsigliato.

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 l'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 l'ottava e la tredicesima settimana di età gestazionale può arrivare secondo i dati della letteratura fino al 20%.

Inoltre alcuni farmaci come il methotrexate possono indurre l'aborto e accumularsi nel liquido amniotico e sono pertanto controindicati lungo tutta la gravidanza. Ci sono invece dati più rassicuranti sulla somministrazione di alchilanti e antracicline dopo il primo trimestre. Nonostante tali farmaci siano teratogeni nell'animale e le antracicline siano in grado di superare almeno in parte la barriera placentare, i dati a disposizione sembrano indicare che quest'ultime possono essere somministrate con relativa sicurezza. In particolare nelle 3 serie prospettiche pubblicate, le pazienti sono state trattate con lo schema FAC, lo schema AC e anche in monochemioterapia con Epirubicina settimanale.

In tali serie non sono stati riportate incidenze di malformazioni neonatali maggiori di quelle attese con decorso della gravidanza normale nella maggioranza dei casi. Inoltre gli esiti materni non erano diversi da quelli attesi per donne trattate con neoplasie di stadio e caratteristiche biologiche simili diagnosticate al di fuori della gravidanza. I dati relativi all'utilizzo dei taxani sono invece più scarsi, per cui il loro impiego nelle donne gravide non viene raccomandato e può essere considerato dopo l'induzione del parto; una recente review sembra comunque aprire a un imminente futuro in cui i taxani potranno essere utilizzati con una certa disinvoltura.

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. Nei casi di carcinoma mammario localmente avanzato una chemioterapia neoadiuvante, può far posporre la chirurgia dopo il parto.

Per i casi HER-2 positivo le informazioni sul grado di tossicità del Trastuzumab in gravidanza sono ancora troppo scarse e derivano sostanzialmente solo da 15 case reports pubblicati. In oltre la metà di questi casi si

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2016

Carcinoma mammario in gravidanza

è osservata una diminuzione del liquido amniotico e, conseguentemente, un aumento del rischio di parto prematuro e di mortalità fetale (2 decessi). 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. Oltre alla mancanza di dati sulla loro efficacia in gravidanza, questi farmaci possono infatti causare perdite ematiche vaginali, aborti spontanei, ritardi di crescita e malformazioni, per cui è corretto rimandarne l'utilizzo al termine della gravidanza.

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 ondansetrone 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.

Settimane	Situazione fetale	Terapia		
		CHIR	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

CHIR = chirurgia RT = radioterapia CT = chemioterapia

Pianificazione del parto

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 – attraverso una comunicazione continua fra paziente, oncologo medico, chirurgo, ginecologo e ostetrica – 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. L'opzione abortiva andrebbe quindi scoraggiata, ferma

restando la libertà decisionale della donna che potrebbe scegliere l'aborto a causa della propria valutazione e percezione dei rischi (personali e fetali) e della pesantezza del percorso di cure da affrontare.

Allattamento

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

Complicazioni a carico del neonato

Immediatamente dopo la nascita si possono osservare fenomeni transitori di anemia, neutropenia, alopecia e difficoltà di allattamento. Mancano invece dati attendibili in merito allo stato delle condizioni cardiache, neurocognitive e riproduttive sulla lunga distanza dei feti esposti a chemioterapia in utero.

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 ritenere che la gravidanza non svolga alcun ruolo peggiorativo sull'andamento della malattia. Va tuttavia sottolineato che questa conclusione non può essere considerata definitiva: gli studi disponibili soffrono infatti di limitazioni metodologiche a causa di variabili confondenti, con particolare riferimento alla diversa sopravvivenza fra i tumori diagnosticati in corso di gravidanza e quelli diagnosticati dopo il parto.

Gravidanza dopo carcinoma mammario

La tendenza a rinviare la prima gravidanza – osservabile anche nel nostro Paese – spiega le preoccupazioni in merito al concepire dopo carcinoma mammario. Per quanto siano disponibili solo studi retrospettivi, i risultati sembrano escludere che le donne che hanno avuto una gravidanza dopo un carcinoma mammario siano esposte a un rischio maggiore. Al contrario, potrebbero addirittura avere una mortalità inferiore alla popolazione di confronto: a questo riguardo, pur non potendosi escludere un benefico effetto biologico della gravidanza, non va trascurata l'ipotesi che questo miglioramento nasconda in realtà l'effetto confondente di una selezione delle "madri sane", cioè di quelle donne incoraggiate alla gravidanza perché in ottima salute e perché il loro tumore non era aggressivo. Nonostante queste incertezze, tuttavia, al momento non esistono prove per scoraggiare una gravidanza dopo carcinoma mammario. Nel caso ciò avvenga, si suggerisce – su basi empiriche – di rimandare la gravidanza ad almeno 2 anni dall'evento tumorale, per evitare una sovrapposizione con il periodo a maggior rischio di recidiva.

Tenuto conto del timore di una fertilità ridotta a causa delle cure adiuvanti, inoltre, alcune donne scelgono di interrompere il trattamento con Tamoxifene, nonostante le informazioni ricevute sulla sua importanza: in tal caso è prudente rinviare il concepimento ad almeno 3 mesi dall'interruzione; la ripresa del Tamoxifene ad allattamento concluso è un'opzione ragionevole. Per quanto concerne la chemioterapia, un'eventuale gravidanza andrebbe programmata dopo almeno 6 mesi dalla sua conclusione.

I dati disponibili in merito ai rischi per il feto e del parto sono rassicuranti: la terapia ormonale e la chemioterapia non aumentano l'incidenza di malformazioni fetali; è invece segnalato un maggior rischio di parti prematuri, parti cesarei, complicanze nel corso del parto e ridotto peso del neonato.

In conclusione: una gravidanza dopo carcinoma mammario è possibile e non dovrebbe essere negata di principio; questa decisione andrebbe comunque avallata solo dopo una dettagliata comunicazione con la donna e a seguito di un'approfondita analisi personalizzata del rischio di una ripresa locale o sistemica e del suo stato di salute.

BIBLIOGRAFIA

- Borges VF, Schedin PJ. Pregnancy-Associated Breast Cancer. An entity needing refinement of the definition. *Cancer* 2012 Jul 1; 118(13):3226-3228.
- Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Dimitrakakis C, Tsigginou A, Zografos CG, Dimopoulos MA, Papadimitriou CA. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Clin Breast Cancer* 2013 Feb;13(1):16-2
- Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003; 98: 1055-1060.
- 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
- Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, et al. Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. *Radiology* 246: 2007; 434-443.
- Doyle S, Messiou C, Rutherford JM, Dineen RA. Cancer presenting during pregnancy: radiological perspectives. *Clinical Radiology* 2009; 64: 857-871.
- Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 623-632.
- Psyrris A, Burtneess B. Pregnancy-associated breast cancer. *Cancer J* 2005; 11: 83-95.
- Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005;31:439-447.
- Gentilini O, Masullo M, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 232-236.
- Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, et al. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 837-843.
- 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.
- Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node negative. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94 : 1143-1150.
- 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
- 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. . .
- Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010; 21: 425-426.
- Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, et al. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 215-.
- 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.
- Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010;21:425-426.
- Amin M, Middleton L, Gwyn K, et al.: Breast carcinoma in pregnant women: Assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *ModPathol* 2001; 14: 28(abstr 98).
- Gwyn K, Theriault RL: Breast cancer during pregnancy. *Oncology* 2001; 2001:15:39-51.
- Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, et al.: Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg.* 2001; 194: 54-64

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2016

Carcinoma mammario in gravidanza

- Keleher A, Wendt R 3rd, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J*. 2004 Nov-Dec;10(6):492-5.
- Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, Rossi A, Smeets A, Galimberti V, Luini A, Tosi G, Paganelli G. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol*. 2004 Sep;15(9):1348-51.
- Mondì MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JH 4th, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol*. 007Jan;14(1):218-21. Epub 2006 Oct 25.
- Eedarapalli P, Jain S. Breast cancer in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2006 Jan;26(1):1-4.
- Saunders C, Hickey M, Ives A. Breast cancer during pregnancy. *Int J Fertil Womens Med*. 2004 Sep-Oct;49(5):203-7.
- Kahlert S, Bauerfeind I, Strauss A, Untch M. Breast cancer treatment during pregnancy - experiences in the department of OB/GYN Grosshadern-Munich and review of international data. *Zentralbl Gynakol*. 2004 Jun;126(3):159-66
- Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Dec;14(4):907-33.
- Theriault R, Hahn K. Management of breast cancer in pregnancy. *Curr Oncol Rep*. 2007 Jan;9(1):17-21.
- Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 108(3):333-8.
- Aebi S and Loibl S. Breast cancer during pregnancy: medical therapy and prognosis. *Recent Results Cancer Res*. 200 8;178:45-55.
- Azim HA, Peccatori FA. Treatment of metastatic breast cancer during pregnancy: We need to talk! *Breast*. 2008 Aug;17(4):426-8.
- Lenhard MS, Bauerfeind I, Untch M. Breast cancer and pregnancy: Challenges of chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Sep;67(3):196-203.
- Saunders CM, Baum M. Breast cancer and pregnancy: a review. *J R Soc Med*. 1993 Mar;86(3):162-5.
- Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg*. 1985 Nov;120(11):1221-4.
- Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, Keller M, Harder S, Theriault RL, Crivellari D, Klingebiel T, Louwen F, Kaufmann M. Breast carcinoma during pregnancy. International Recommendations from an Expert Meeting. *Cancer*. 2006 Jan 15;106(2):237-46.
- Kerr JR. Neonatal effects of breast cancer chemotherapy administered during pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2005 Mar;25(3):438-41.
- Bodner-Adler B, Bodner K, Zeisler H. Breast Cancer diagnosed during pregnancy. *Anticancer Res*. 2007 May-Jun;27(3B):1705-7.
- Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol*. 2004 Jan;15(1):146-50.
- Rosemond GP. Carcinoma of the breast during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1963 Dec;30:994-1001.
- A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ*. 2007 Jan 7;334(7586):194.
- Barthelme L and Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast*. 2004 Dec;13(6):446-51.
- Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, et al. Breast cancer risk associated with ovulation-stimulating drugs. *Human Reprod* 2004;19: 2005-13.
- Lerner-Geva L, Keinan-Boker L, Blumstein T, et al. Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer - a historical prospective cohort of Israeli women. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:201-12.
- Lambe M, Ekblom A. Cancers coinciding with childbearing: delayed diagnosis during pregnancy. *BMJ* 1995;311:1607-8.
- Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress M. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 003;189:1128-35.
- Jacobs IA, Chang CK, Salti GI. Coexistence of pregnancy and cancer. *Am Surg* 2004; 70:1025-9.
- Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women. Assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055-60.

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2016

Carcinoma mammario in gravidanza

- Ives AD, Saunders CM, Semmens JB. The western Australian gestational breast cancer project: a population-based study of the incidence, management and outcomes. *Breast* 2005;14:276-82.
- Ahn BY, Kim HH, Moon WK, et al. Pregnancy- and lactation-associated cancer. *J Ultrasound Med* 2003;2:491-7.
- Sabate JM, Clotet M, Turrobia S, et al. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographics* 2007;27:5101-24.
- McDaniel SM, Rumer KK, Biroc SL, et al. Remodelling of the mammary microenvironment after lactation promotes breast tumor cell metastasis. *Am J Pathol* 2006;168:608-20.
- Meirou D, Schiff E. Appraisal of chemotherapy effects on reproductive outcome according to animal studies and clinical data. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:21-5.
- Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:270-82.
- Russo J, Mailo D, Hu YF, Balogh G, Sheriff F, Russo IH. Breast differentiation and its implication in cancer prevention. *Clin Cancer Res* 2005;11:S931-6.
- Friedman LC, Kramer RM. Reproductive issues for women with BRCA mutations. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2005;34:83-6.
- Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2005;117:988-91.
- Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al. Pregnancies, breast feeding and breast cancer risk in the International BRCA1/2 carrier cohort study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:535-44.