

## **CARCINOMA MAMMARIO IN GRAVIDANZA**

### **Gruppo di lavoro (2019 – 2021)**

C. Andreoli (Milano), G. Angiolucci (Arezzo), G. Cappellino (Palermo), M. Bortul (Trieste), R. Ceccherini (Trieste), A. D'Amuri (Brindisi), R. Ferrarini (Bologna), L. Galletto (Savigliano), W. Gatzemeier (Milano), A. Germano (Mantova), R. Giardini (Milano), G. La Torre (Rionero in Vulture), C. Luciano (Campobasso), P. Maddaluno (Napoli), F. Narese (Caltanissetta), C. Pagliari (Desenzano sul Garda), S. Perrotta (Napoli), P.C. Rassa (Novi Ligure), A.G. Riboldi (Brescia), F. Ricci (Latina), G. Scaperrotta (Milano), M.S. Sfondrini (Milano), R. Spina (Napoli), G. Tazzioli (Modena), A. Testori (Milano), U. Torchia (Messina), Cristiana Vidali (Trieste).

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. Con un'incidenza riportata in letteratura da 1 caso ogni 3.000 a 1 ogni 10.000 gravidanze il CaMG rappresenta in assoluto la patologia oncologica di più frequente riscontro nelle gravide <sup>1</sup>. Ultimamente si sta assistendo ad un aumento sensibile del numero dei casi verosimilmente legato al fatto che le donne tendono ad avere la prima gravidanza sempre più avanti negli anni e alla stretta relazione che, notoriamente, esiste tra età e rischio di tumore <sup>2,3</sup>.

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. Il 30% circa dei casi risulta HER2 positivo<sup>4,5</sup>. Una consistente percentuale di casi di CaMG si manifesta in portatrici di mutazioni dei geni BRCA 1 e 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 <sup>17</sup>.

### **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<sup>19</sup>.

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<sup>7,8</sup>. 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 perché non ancora sufficientemente valutato sia per il rischio legato al possibile passaggio del mezzo di contrasto attraverso la barriera placentare<sup>9</sup>.

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 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<sup>9, 10</sup>.

### Chemioterapia

Le indicazioni al trattamento chemioterapico in gravidanza non dovrebbero essere diverse da quelle utilizzate, a parità di stadio di malattia, per le donne non gravide. Occorre tuttavia considerare che la chemioterapia può comportare un aumento del rischio del 10-20% di aborto spontaneo, di morte intrauterina e/o di gravi malformazioni fetali per cui l'inizio del trattamento va programmato dopo la 14<sup>a</sup> settimana di gestazione. Nel secondo e terzo trimestre i rischi per il feto sono nettamente inferiori e anche gli studi disponibili che hanno valutato lo stato di salute dei bambini esposti a chemioterapia durante la vita intrauterina non dimostrano sostanziali differenze rispetto alla popolazione generale per quanto riguarda la crescita e le funzioni cardio-circolatorie, uditive e del sistema nervoso centrale. Non esistono per altro evidenze che l'efficacia della chemioterapia possa essere negativamente condizionata dalle modificazioni fisiologiche che si registrano in gravidanza quali: l'aumento del metabolismo epatico, della filtrazione glomerulare e della volemia.

FAC è il più utilizzato fra gli schemi chemioterapici, le antracicline somministrate dopo il terzo trimestre non hanno evidenziato alcun aumento di rischio sia per la gravidanza che per il feto. Anche i taxani possono essere presi in considerazione infatti i dati disponibili, anche se ancora limitati, non correlano il loro utilizzo con un aumento dei rischi per puerpera e feto<sup>11</sup>. Per doclitaxel e paclitaxel va preferita la somministrazione settimanale che permette di ottenere concentrazioni plasmatiche di farmaco inferiori rispetto a quella trisettimanale e provoca meno effetti collaterali quali nausea e vomito con conseguente ridotta necessità di terapie di supporto (steroidi, antinausea e antivomito). Alcuni farmaci come il methotrexate possono invece indurre l'aborto e accumularsi nel liquido amniotico e sono pertanto controindicati lungo tutta la gravidanza.

Il dosaggio dei vari farmaci va calcolato in base al peso effettivo al momento della somministrazione ed eventualmente ricalcolato in caso di consistente aumento di peso in occasione di ogni nuovo ciclo. 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.

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.

### 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.

<b>Presidi terapeutici per il carcinoma mammario in gravidanza In funzione delle settimane di gestazione.</b>				
<b>Settimane</b>	<b>Situazione fetale</b>	<b>Terapia</b>		
		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 un monitoraggio della salute biofisica fetale da eseguirsi in modo regolare almeno ogni 20-25 giorni <sup>21</sup>. 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<sup>a</sup> 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**

È 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 <sup>22</sup>. 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 non svolga nessun ruolo peggiorativo sull'andamento della malattia. Si sono per altro alcune segnalazioni che le forme diagnosticate durante l'allattamento possano invece avere una prognosi peggiore.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. "Pregnancy-Associated Cancer: A U.S. Population-Based Study" Cottreau CM, Dashevsky I, Andrade SE et Al. - *J Womens Health (Larchmt)*. 2018 Oct 10. 10.1089/jwh.2018.
2. "Breast Cancer in Pregnancy: A Retrospective Cohort Study" Botha MH, Rajaram S, Karunaratne K. et Al - *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(1):79-85.
3. "Breast cancer during pregnancy: results of maternal and perinatal outcomes in a single institution and systematic review of the literature" Gomez-Hidalgo NR, Mendizabal E, Joigneau L - *J Obstet Gynaecol*. 2019 Jan;39(1):27-35.
4. "Breast cancer in pregnant patients: A review of the literature." Martínez MT, Bermejo B, Hernando C, Gambardella V, Cejalvo JM, Lluch A. - *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Nov;230:222-227.
5. Pregnancy-associated breast cancer: the risky status quo and new concepts of predictive medicine. Polivka J Jr, Altun I, Golubnitschaja O. - *EPMA J*. 2018 Feb 8;9(1):1-13.
6. "Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy" Shachar SS, Gallagher K, McGuire K et Al - *Oncologist*. 2017 Mar;22(3):324-334.
7. "Cancer presenting during pregnancy: radiological perspectives" Doyle S, Messiou C, Rutherford JM - *Clinical Radiology* 2009; 64: 857-871.
8. "Imaging Appearance and Clinical Impact of Preoperative Breast MRI in Pregnancy-Associated Breast Cancer" Myers KS, Green LA, Lebron L et Al - *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Sep;209(3)
9. "Pregnancy-associated breast cancer: the risky status quo and new concepts of predictive medicine" Polivka J Jr, Altun I, Golubnitschaja O. - *EPMA J*. 2018 Feb 8;9(1):1-13.
10. "313 patients with breast cancer during pregnancy-a prospective and retrospective registry (GBG-20/BIG02-03)" Loibl S, Amant F, Kaufmann M, et Al - *Cancer Res* 2010; 70(24 Suppl): Abstract S6-2
11. "Pregnancy-associated Breast Cancer. Review" Case AS. - *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Dec;59(4):779-788.
12. "Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary" Cordeiro CN, Gemignani ML. - *Breast J*. 2017 Mar;23(2):200-205.
13. "Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer" Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. - *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(1): 78-83.
14. "International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy" Han SN, Amant F, Cardonick EH et Al - *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Apr;168(2):551-557.
15. "Management of Breast Cancer during Pregnancy: Are We Compliant with Current Guidelines?" Shlensky V, Hallmeyer S, Juarez L, Parilla BV - *AJP Rep*. 2017 Jan;7(1): e39-e43
16. "Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review" Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al. *Ann Oncol* 2010; 21: 425-426.
17. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O et Al - *JAMA Oncol*. 2015 Nov;1(8):1145-53. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2413.
18. "Management Strategy for Breast Cancer in Pregnancy" Kuo K, Caughey AB. - *Obstet Gynecol*. 2018 Jul;132(1):122-125.
19. "Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies" Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W, et al. - *Cancer Treat Rev*. 2012; 38:834-842
20. "Prognosis of pregnancy-associated breast cancer" Lee GE, Mayer EL, Partridge A. - *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jun;163(3):417-421.
21. "Clinical Characteristics and Prognosis of Pregnancy-Associated Breast Cancer: Poor Survival of Luminal B Subtype" Bae SY, Jung SP, Jung ES et Al - *Oncology*. 2018;95(3):163-169.