

LA GESTIONE DEL CARCINOMA MAMMARIO IN GRAVIDANZA: CURARE LA MAMMA TUTELANDO IL NASCITURO

Saverio Cinieri, Fedro Peccatori, Stefano Burlizzi, Laura Orlando, Palma Fedele

Oncologia Medica Brindisi e Divisione di Ematoncologia, Dipartimento di Medicina, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Saverio Cinieri

Oncologia Medica Brindisi e Divisione di Ematoncologia

Statale 7 (Via Appia) - 72100 Brindisi (BR) Italia

tel: +39 08 31537218; fax: +39 08 31537218; e-mail: saverio.cinieri@ieo.it

ABSTRACT

Breast cancer disease in pregnancy is a rare disease. the strategy of treatment and the choices of timing (chemotherapy, surgery of the breast and radiotherapy) are dependent by the presence of the fetus. In this work is discussed the management of thi extremely rare clinical situation and are reported the experiences of the authors.

Key words: cancer; breast; pregnancy; chemotherapy

RIASSUNTO

La diagnosi di carcinoma della mammella durante la gravidanza rappresenta un evento raro, ma con un profondo impatto psicologico sulla vita della paziente, della sua famiglia e anche del medico. Il conflitto tra il dare la vita e metterla in discussione crea una tensione che necessita di grande saggezza clinica e rispetto per i sentimenti più profondi della paziente, ma anche coscienza dei propri limiti di fronte a decisioni mai semplici. Il giusto mezzo tra massimo beneficio per la paziente e minimo danno fetale non è sempre ottenibile e bisogna saper mettere in campo una precisa conoscenza dei dati della letteratura e dei fenomeni biologici coinvolti, ma anche una capacità di ascolto non comune e l'umiltà di sapersi confrontare con altri colleghi per cercare la migliore soluzione condivisa. La decisione della paziente va sempre rispettata, senza facili e gratuiti giudizi e tenendo conto che i percorsi della coscienza possono essere imperscrutabili

Parole chiave: carcinoma; mammella; gravidanza; chemioterapia

INTRODUZIONE

La diagnosi di carcinoma della mammella durante la gravidanza rappresenta un evento raro, ma con un profondo impatto psicologico sulla vita della paziente, della sua famiglia e anche del medico. Il conflitto tra il dare la vita e metterla in discussione crea una tensione che necessita di grande saggezza clinica e rispetto per i sentimenti più profondi della paziente, ma anche coscienza dei propri limiti di fronte a decisioni mai semplici. Il giusto mezzo tra massimo beneficio per la paziente e minimo danno fetale non è sempre ottenibile e bisogna saper mettere in campo una precisa conoscenza dei dati della letteratura e dei fenomeni biologici coinvolti, una capacità di ascolto non comune e l'umiltà di sapersi confrontare con altri colleghi per cercare la migliore soluzione condivisa. La decisione della paziente va poi sempre rispettata, senza facili e gratuiti giudizi e tenendo conto che i percorsi della coscienza possono essere imperscrutabili (1-4).

Il carcinoma della mammella è la più frequente neoplasia maligna diagnosticata durante la gravidanza, con una prevalenza di 1:3000-

10.000 gravidanze (5-7). Comunemente si considera il carcinoma della mammella in gravidanza una neoplasia mammaria che insorga durante la gravidanza, durante l'allattamento o durante i primi 12 mesi dal parto (8, 9). Sembra però più logico considerare separatamente il tumore mammario che si verifica durante la gravidanza rispetto alle neoplasie mammarie diagnosticate dopo il parto, soprattutto per le diverse implicazioni pratiche ed etiche legate alla presenza del feto in utero. L'età media alla diagnosi è 33 anni, ma è verosimile che sia l'età sia l'incidenza del tumore mammario associato a gravidanza possano aumentare nel futuro. Infatti sempre più di frequente le donne posticipano la gravidanza dopo i 35 anni, quando il rischio di sviluppare una neoplasia mammaria aumenta (7).

In un'analisi retrospettiva, la presentazione clinica più frequente è un nodulo mammario non dolente, spesso a rapida crescita; in alcuni casi la neoplasia si presenta localmente avanzata, con gli aspetti del carcinoma infiammatorio (10). La diagnosi di neoplasia mammaria durante la gravidanza è resa difficile dai cambiamenti cui la mammella va incontro per effetto degli alti livelli di estrogeni. Ciò comporta un ritardo diagnostico

stimato intorno ai 5-7 mesi in circa 2/3 delle pazienti, dovuto in parte all'eccessivo ottimismo del medico e alla insufficiente conoscenza del problema, ma anche alla paura della paziente che ritiene di dover rinviare ogni accertamento a gravidanza conclusa (11, 12). È comprensibile quindi come le neoplasie mammarie in gravidanza siano più voluminose e di conseguenza con una incidenza più elevata di linfonodi ascellari coinvolti dalla malattia (60-90% a seconda delle casistiche) rispetto alle neoplasie diagnosticate in un gruppo di controllo non gravido (13). D'altro canto, le caratteristiche biologiche delle neoplasie mammarie in gravidanza non sembrano differire da quelle di una popolazione di pari età non gravida: il tipo istologico predominante è il carcinoma duttale infiltrante, l'espressione dei recettori per estrogeni e progesterone è rilevabile in circa la metà delle pazienti (soprattutto nelle casistiche più recenti che utilizzano la determinazione immunohistochimica), la frazione proliferativa è elevata nella maggior parte dei casi e vi è una prevalenza di neoplasie poco differenziate, come si verifica nelle pazienti al di sotto di 35 anni. La sovraespressione di HER-2 e p53 è stata riportata nel 28-58% dei casi e nel 50% dei casi, rispettivamente (14).

Nella esperienza maturata all'Istituto Europeo di Oncologia e recentemente pubblicata (15), sono state valutate le caratteristiche cliniche e biologiche di 21 pazienti gravide con diagnosi concomitante di neoplasia mammaria. L'età mediana era 36 anni; 6/21 pazienti sono state diagnosticate durante il primo trimestre, 6/21 durante il secondo e 9/21 durante il terzo trimestre. La mediana dell'età gestazionale per ciascun trimestre era 5, 17 e 33 settimane, rispettivamente. Per quanto riguarda l'anamnesi familiare e riproduttiva, 6/21 pazienti riferivano familiarità per neoplasia mammaria, tra queste 2/6 in un parente di primo grado; 3/21 pazienti riferivano precedenti aborti spontanei e 1 paziente una precedente interruzione volontaria di gravidanza. Tredici pazienti erano nullipare, 8 avevano avuto una precedente gravidanza. In 19/21 pazienti la diagnosi istologica era di carcinoma duttale infiltrante; in una paziente è stato diagnosticato un carcinoma cribriforme e in un'altra paziente una neoplasia occulta della mammella, con linfonodi ascellari positivi. La grandezza mediana del tumore era 2.4 cm (0.8-12 cm), i linfonodi ascellari erano interessati dalla neoplasia in 10/21 pazienti. La determinazione immunohistochimica quantitativa dell'espressione dei recettori per estrogeni (ER) e progesterone (PgR) era così suddivisa: ER e PgR entrambi negativi 6/21; ER o PgR positivi 7/21; ER e PgR entrambi positivi 8/21. Due su 15 pazienti avevano una neoplasia ben differenziata e 13/15 una neoplasia moderatamente o poco differenziata. L'indice di proliferazione valutato con Ki 67/Mib-1 era > 20% in 15/20 pazienti. L'invasione vascolare peritumorale era presente in 9/21 pazienti; infine la sovraespressione dell'oncogene HER-2/neu, valutata con test DAKO era positiva (3+) in 5/21 pazienti. Con un follow-up mediano di 25 mesi, 14 pazienti sono vive e libere da malattia, 2 vive con malattia e 5 sono morte di malattia. Il tempo medio alla progressione era di 16.8 mesi (range 5.1-28.7 mesi).

Pur essendo la prognosi delle pazienti con carcinoma mammario in gravidanza piuttosto severa (la sopravvivenza media a 5 e 10 anni è stata riportata del 52% e del 44% rispettivamente), a parità di stadiazione e di fattori prognostici è comunque simile a quella di pazienti non gravide, nonostante gli alti livelli di estrogeni circolanti (16, 17). Una interessante ipotesi biologica che potrebbe spiegare la elevata incidenza di metastasi linfonodali e di micrometastasi a distanza di neoplasie mammarie insorte durante la gravidanza e diagnosticate entro il primo anno dal parto è stata proposta di recente. Gli autori ascrivono al microambiente mammario e al rimodellamento ghiandolare allo stato pre gravidico (la cosiddetta involuzione ghiandolare post partum) un effetto promuovente la crescita del tumore, attraverso fenomeni proinfiammatori legati alla apoptosi delle cellule lattifere, al reclutamento locale di macrofagi e neutrofili,

al rilascio di fattori solubili con effetto prometastatico (18). Una sintesi grafica di questa ipotesi è rappresentata nella Figura 1.

Figura 1. Modello di progressione tumorale e micrometastatizzazione durante involuzione mammaria post partum.

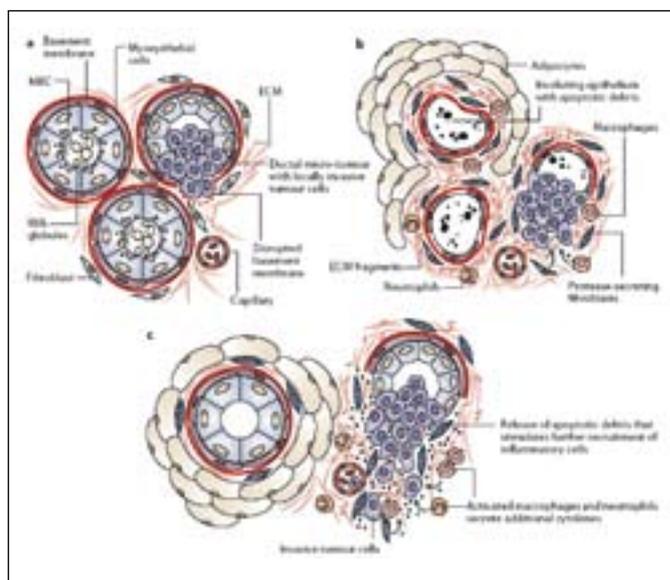
a) acino mammario durante l'allattamento; in alto a destra è mostrato un focolaio di carcinoma duttale con interruzione della membrana basale.

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

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

MEC: secretory mammary epithelial cells; ECM: extracellular matrix

(Modificato da Ref. 18).



Non vi sono dati che l'interruzione volontaria di gravidanza migliori la prognosi delle pazienti (13) ed è poco probabile che la gravidanza di per se possa influenzare le caratteristiche biologiche e il decorso clinico delle pazienti affette, anche se i dati non sono conclusivi. Nella nostra casistica, 6/21 pazienti, tutte con diagnosi eseguita durante il primo trimestre, hanno optato comunque per l'interruzione volontaria di gravidanza (15).

Accertamenti diagnostici e stadiazione

Qualunque nodulo mammario rilevato durante la gravidanza deve essere indagato come se la paziente non fosse gravida. L'ecografia mammaria permette di identificare con precisione le caratteristiche morfologiche, l'ecogenicità e la vascolarizzazione di un nodulo di recente insorgenza. La mammografia, seppur con i limiti di una ghiandola relativamente densa, può sempre essere eseguita anche durante il primo trimestre, previa schermatura addominale. La dose ricevuta dal feto varia a seconda dell'età gestazionale, ma è sempre comunque inferiore a 4 mGy, dose ben al di sotto del limite di 100 mGy, che viene considerata la dose soglia per il rischio deterministico di teratogenesi (19). La risonanza magnetica

mammaria viene considerata sicura durante la gravidanza. Non c'è invece accordo sull'utilizzo del Gadolinio, il cui uso viene comunque sconsigliato, in particolare durante il primo trimestre, soprattutto per l'esiguità dei dati a disposizione (20). Lagoaspirato o la biopsia microistologica possono essere eseguiti durante tutta la gravidanza (21, 22), tenendo però conto delle modifiche indotte dallo stato gravidico sul parenchima mammario (aumento della cellularità, nuclei prominenti e presenza di detriti cellulari) e avendo cura di informare il patologo dello stato materno.

L'unico esame di stadiazione controindicato in gravidanza è la scintigrafia ossea; tutti gli altri esami di routine possono essere eseguiti con le dovute cautele, ma senza rischi per il feto. E' da notare che durante la gravidanza i marcatori tumorali CA-125 e AFP aumentano significativamente, come pure la fosfatasi alcalina. Tale aumento è indipendente dalla presenza di malattia neoplastica.

Trattamento chirurgico

La chirurgia mammaria può essere eseguita durante tutto l'arco della gravidanza, senza che l'anestesia provochi conseguenze negative sul feto. Il rischio di 1-2% di aborto spontaneo durante il primo trimestre o di induzione di parto prematuro (rischio relativo 1.5-2.0) nel secondo-terzo trimestre deriva soltanto da dati provenienti da studi osservazionali (23, 24). Fino a qualche anno fa si riteneva che il trattamento chirurgico di una neoplasia mammaria in gravidanza dovesse sempre includere la mastectomia radicale modificata. Questo in virtù del fatto che molti tumori venivano diagnosticati in fase localmente avanzata e che la radioterapia post operatoria non può essere somministrata se non dopo il parto. Infatti sussiste il rischio che la irradiazione mammaria in gravidanza provochi danni fetali per le radiazioni diffuse dal tessuto materno (26-29). Alcune evidenze suggeriscono invece che se il rapporto volumetrico tumore/ghiandola è favorevole, si può procedere con intervento conservativo sulla mammella (15, 30, 31), soprattutto se la paziente deve ricevere comunque un trattamento medico adiuvante dopo l'intervento chirurgico. La radioterapia verrà posticipata dopo il parto, che può comunque essere indotto non appena il feto raggiunge la maturità (32-34 settimane). Non sono stati descritti tassi di recidive mammarie aumentate dopo interventi conservativi in gravidanza, né differenze significative di sopravvivenza nelle donne trattate con mastectomia rispetto a quelle trattate con chirurgia conservativa (15, 30). Alle donne con diagnosi di neoplasia mammaria durante il primo trimestre di gravidanza andrebbe comunque spiegato che l'impatto del ritardo della somministrazione della radioterapia sulla prognosi non è del tutto noto e che i dati a disposizione sono relativamente scarsi.

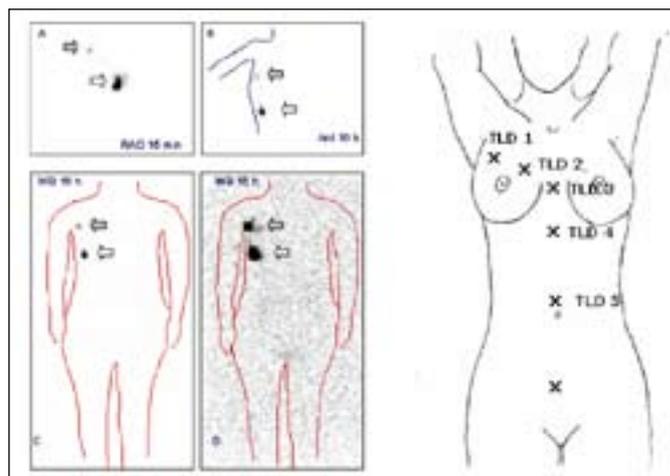
Nella nostra casistica (15), in sole 6 pazienti è stata eseguita una mastectomia radicale modificata. Nelle altre 15 pazienti è stata eseguita una chirurgia conservativa. In nessuna paziente, dopo un follow-up mediano di 24 mesi, è stata osservata una recidiva locale. In 9/15 pazienti è stata eseguita una quadrantectomia secondo Veronesi con dissezione ascellare completa, in 6 è stata eseguita la quadrantectomia con biopsia del sentinella, in 3/6 con la tecnica della linfoscintigrafia.

Non vi è comunque accordo sul trattamento chirurgico dell'ascella. Per meglio stimare la fattibilità e la sicurezza per il feto della linfoscintigrafia mammaria in gravidanza, all'Istituto Europeo di Oncologia è stata condotta una valutazione in 26 donne fertili, non gravide, con diagnosi di carcinoma mammario (32). Alle pazienti è stata iniettata in prossimità della neoplasia una soluzione di nanocolloidi di albumina marcata con tecnezio 99, corrispondente ad una radioattività di circa 12 MBq. Dopo 15 minuti e dopo 16 ore sono state acquisite immagini scintigrafiche a livello della regione mammaria e "whole body", con valutazione della radioattività anche nelle urine e nel sangue. Inoltre sono stati posizionati dosimetri termoluminescenti vicino al sito di iniezione e a livello

dell'ombelico, dell'epigastrio e dell'ipogastrio. Le immagini scintigrafiche hanno confermato che il tracciante rimane confinato nel sito di iniezione e a livello del linfonodo sentinella. I dati di farmacocinetica hanno dimostrato che solo una piccola quantità della radioattività iniettata circola nel sangue ed è escreta con le urine (<2%). In 23/26 pazienti (88%), le misurazioni acquisite dai dosimetri erano al di sotto della soglia di rilevazione (< 0.001 mGy); nelle altre 3 pazienti la dose assorbita a livello dell'ombelico, dell'epigastrio e dell'ipogastrio era 100-1000 volte inferiore alla dose soglia considerata a rischio deterministico (100 mGy) (Figura 2).

Altri autori hanno riportato che nelle peggiori condizioni possibili, cioè nel caso in cui tutta la radioattività iniettata venga assorbita ed escreta con le urine, la stima di irradiazione fetale è intorno a 4.3 mGy, ben al di

Figura 2. Scintigrafia locoregionale a 15 minuti (A) e 16 ore (B); Scintigrafia "whole body" a 16 ore (C e D) in pazienti affette da neoplasia mammaria dopo iniezione peritumorale di 12 MBq di nanocolloidi di ⁹⁹Tc-HSA. Posizionamento dei dosimetri termoluminescenti (E)



sotto della soglia a rischio (33). Le pazienti dovrebbero comunque essere doverosamente informate della scarsità della casistica e della controversia esistente sull'argomento.

Trattamento medico

La decisione di proporre un trattamento medico adiuvante o neoadiuvante si basa sugli stessi criteri adottati in pazienti non gravide. La valutazione del rischio e dei fattori predittivi della risposta ai farmaci sono i medesimi e comprendono l'età della paziente, le dimensioni della neoplasia, il grado di differenziazione, la sovraespressione del recettore HER-2 neu, il tasso proliferativo valutato con Ki67/Mib1, l'invasione vascolare e l'interessamento dei linfonodi ascellari e il numero dei linfonodi ascellari positivi. Questi fattori, integrati con l'espressione quantitativa dei recettori per estrogeni e progesterone, definiscono anche la endocrinoreattività della neoplasia (endocrinoreattività certa, dubbia e assenza di endocrinoreattività), sulla quale si basa il trattamento adiuvante (34).

La somministrazione alla madre di farmaci citotossici o di ormoni durante la gravidanza pone però il problema della sicurezza per il feto e per il normale procedere della gravidanza (35-39), oltre alle comprensibili problematiche etiche e psicologiche. Bisogna quindi considerare l'opportunità di anticipare il parto e di somministrare il trattamento sistemico dopo la nascita del neonato.

La maggior parte dei farmaci citotossici hanno un peso molecolare inferiore a 600KDa e possono quindi passare la placenta e raggiungere la circolazione fetale, a meno di un forte legame con le proteine plasmatiche (40, 41). La riduzione della motilità gastrointestinale, la ritenzione di liquidi nel comparto intracellulare e intravascolare, la riduzione dell'albumina plasmatica e l'aumento della ossidazione epatica e della clearance renale sono altri fattori che determinano l'alterazione della cinetica dei farmaci somministrati durante la gravidanza (40, 41). Dal punto di vista dell'effetto tossico dei farmaci, la gravidanza può essere divisa in tre periodi: il periodo dal concepimento fino alla 2 settimana di vita embrionaria (peri-impianto), il periodo dalla 3 alla 8 settimana, e il periodo a partire dalla 9 settimana di vita embrionaria, che corrisponde alla 11 settimana di amenorrea (38).

Il periodo peri-impianto è caratterizzato da una rapida proliferazione dell'embrione e degli annessi fetali. In questa fase l'effetto tossico della chemioterapia risulta "tutto o nulla", potendosi verificare sia un aborto o interferenza con l'impianto sia nessun danno apparente. Durante il primo trimestre la chemioterapia può interferire con l'organogenesi e il rischio teratogeno è massimo: 10% per un trattamento di monochemioterapia, 20% per un trattamento polichemioterapico, in relazione al tipo di farmaci (38). Durante il secondo e terzo trimestre l'organogenesi è completata, con l'eccezione del SNC, del cuore e dell'apparato genitale.

Gli effetti più evidenti della chemioterapia comprendono quindi disturbi funzionali, ritardo di crescita intrauterina, parto prematuro, basso peso alla nascita. In linea teorica non si possono neppure escludere danni all'apparato genitale, al sistema nervoso centrale e al cuore. Le malformazioni congenite descritte in neonati le cui madri avevano ricevuto chemioterapia dopo il primo trimestre sono però rare (1-3%) e con un'incidenza non diversa dalla popolazione generale (36, 37, 42).

In particolare, combinazioni di chemioterapia contenenti antracicline, fluorouracile e ciclofosfamide sono state somministrate dopo la 13 settimana di gestazione ad un numero elevato di donne affette da neoplasia mammaria, sia come trattamento adiuvante, sia a scopo neoadiuvante, senza effetti dannosi sui feti e sui neonati e con elevata efficacia antitumorale (31, 43, 44). Anche l'esperienza pubblicata dal nostro gruppo su 11 donne affette da neoplasia mammaria in gravidanza è sostanzialmente in accordo con quanto descritto in letteratura (45). Tutte le pazienti sono state trattate dopo la 15 settimana di amenorrea, 7 con finalità adiuvante per neoplasie in stadio I-II e 4 come trattamento neoadiuvante per neoplasie localmente avanzate. Sei pazienti hanno ricevuto epirubicina settimanale al dosaggio di 35 mg/mq per 10-16 settimane, 3 pazienti hanno ricevuto epirubicina al dosaggio di 90 mg/mq per 1-3 cicli, mentre 2 pazienti hanno ricevuto schemi di combinazione contenenti doxorubicina. Tutte le pazienti hanno tollerato bene la chemioterapia, senza tossicità ematologica o extraematologica significativa (> grado 3 WHO). In 3/4 pazienti con malattia misurabile è stata osservata una risposta clinica maggiore al trattamento somministrato.

Le gravidanze sono state monitorate con ecografie ostetriche per valutare l'accrescimento fetale e i flussi materno-fetali. Nessun feto ha ritardo di crescita o alterazioni flussimetriche. Tutte le gravidanze sono esitate nella nascita di bambini in buone condizioni, con età gestazionale tra le 32 e le 40 settimane e peso appropriato all'età gestazionale. Il parto è stato anticipato in 8/11 pazienti, con necessità di ricovero precauzionale in neonatologia in 5 casi. Ad una neonata, la cui madre aveva ricevuto epirubicina ad alte dosi ogni 3 settimane, è stato diagnosticato un reflusso vescico-ureterale di grado II, trattato con antibiotici fino al compimento del primo anno con buoni risultati e senza danno renale (45).

Attualmente presso l'Istituto Europeo di Oncologia nelle pazienti che necessitano di un trattamento chemioterapico durante la gravidanza, sia a scopo adiuvante sia neoadiuvante, viene privilegiato un regime di monochemioterapia con epirubicina settimanale al dosaggio di 35 mg/mq ogni settimana, per 10-16 settimane a seconda dell'età gestazionale, con anticipo del parto intorno alla 33-34 settimana, a seconda delle condizioni oncologiche materne e del benessere e della maturazione fetale. La scelta di questo regime dipende dalla ricerca della massima efficacia antitumorale, ed evita picchi elevati di farmaco potenzialmente dannosi per il feto.

I dati della letteratura sulla sicurezza a lungo termine rispetto alla salute dei figli delle pazienti che hanno ricevuto chemioterapia contenente antracicline durante la gravidanza sono confortanti sia per quanto riguarda lo sviluppo psicomotorio sia per il rischio di sviluppare cardiotoxicità tardiva (46-48). Tutte le evidenze suggeriscono normale sviluppo neurologico e neuropsichico, senza alterazione rispetto alla attesa curva di crescita, né alterazioni dello sviluppo dentario (48). Anche la valutazione cardiologica dimostra assenza di cardiotoxicità clinica a breve e lungo termine (44). Esistono però dati recenti che suggeriscono una riduzione dello spessore del ventricolo sinistro nei bambini le cui madri sono state trattate con doxorubicina durante la gravidanza, anche se tale riduzione di spessore non era associata ad un danno clinico apparente (49). L'utilizzo di taxani o trastuzumab è stato descritto in pazienti che hanno portato a termine la gravidanza con successo, ma i numeri sono relativamente esigui e la prudenza è d'obbligo (50-53).

Per quanto riguarda la terapia di supporto antiemetica, i farmaci di scelta sono ondansetron e metoclopramide, che sono stati utilizzati durante la gestazione senza effetti dannosi per il feto (54, 55). I dati sull'utilizzo di G-CSF sono sporadici, anche se i pochi case reports pubblicati sono tranquillizzanti e autorizzano l'utilizzo dei fattori di crescita emopoietici in caso di neutropenia febbrile in corso di chemioterapia (56). I dati relativi alla somministrazione di terapia ormonale con modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni e con inibitori delle aromatasi durante la gravidanza sono scarsi. Sono state però segnalate malformazioni congenite dopo tamoxifen e letrozole, per cui si suggerisce estrema cautela (57). Bisogna anche tener conto del fatto che non ci sono dati rispetto alla attività antitumorale della terapia ormonale, quando venga somministrata in contesto così complesso dal punto di vista endocrino come la gravidanza.

CONCLUSIONI

Il trattamento di ciascuna paziente con carcinoma mammario stadio I-III in gravidanza richiede lo sforzo di un'equipe multidisciplinare che sia in grado di offrire alla donna le migliori opzioni terapeutiche e il necessario supporto psicologico in un momento estremamente delicato del suo percorso diagnostico e terapeutico. Le decisioni terapeutiche variano a seconda dell'età gestazionale in cui venga eseguita la diagnosi, del desiderio della paziente rispetto al proseguimento della gravidanza quando la diagnosi venga posta entro la 12-15 settimana di amenorrea e della valutazione condivisa del costo beneficio di ciascuna terapia proposta (chirurgia e chemioterapia in particolare).

Tenendo conto che la diagnosi di neoplasia durante la gravidanza rimane un evento infrequente e che gli effetti della terapia sul nascituro non sono ancora del tutto noti, sarebbe auspicabile che tutti i casi venissero segnalati ai centri che maggiormente si occupano del problema, nell'ottica di istituire un registro nazionale e internazionale che permetta una conoscenza del problema più approfondita e un counseling delle pazienti più adeguato.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Surbone A and Peccatori F. Unmet needs of cancer survivors: supportive care's new challenge. *Support Care Cancer* 2006; 14(5): 397-9.
- 2) Peccatori F, Orlando O, Cinieri S et al. Desiderio di maternità in donne operate al seno (Editoriale) *Attualità in Senologia* 1999; 24: 3-6.
- 3) Orlando L, Peccatori F, Cinieri S. Valutazione dell'effetto mutageno sui gameti delle terapie antineoplastiche. *Atti del convegno "Patologia mammaria benigna e maligna in gravidanza e durante l'allattamento"* Galatea Editrice 2001: 55-9.
- 4) Semmens J, Saunders C, Puckridge P. A growing dilemma-breast cancer and pregnancy. *Aust Fam Physician* 2002; 31: 929-32.
- 5) Pyrri A, Burtness B. Pregnancy associated breast cancer. *Cancer J* 2005; 11: 83-95.
- 6) Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *The Oncologist* 2002; 7: 279-87.
- 7) Pavlidis NA, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: Diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005; 31(6): 439-47.
- 8) Woo JC, Taechin Y, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy. *Arch Surg* 2003; 138: 91-8.
- 9) Moore HCF, Foster RS. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27: 646-53
- 10) Barthelmes L, Davidson L, Gaffney C et al. Pregnancy and breast cancer. *BMJ* 2005; 330: 1375-8.
- 11) Blackwell D, Elam S, Blackwell J. Cancer and pregnancy: a health care dilemma. *JOGNN* 2000; 29: 405-12.
- 12) Eisinger F, Noizet A. Breast cancer and pregnancy: decision making and the point of view of the mother. *Bull Cancer* 2002; 89: 755-67.
- 13) Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treatment Reviews* 2005; 31: 439-447.
- 14) Middleton LP, Amin M, Gwyn G, et al. Breast carcinoma in pregnant women. Assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003; 98: 1055-60.
- 15) Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 232-6.
- 16) Mueller BA, Simon MS, Deapen D et al. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003; 98: 1131-40.
- 17) Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Maternal and foetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 781-7.
- 18) Schedin P. Pregnancy associated breast cancer and metastasis. *Nature Reviews Cancer* 2006; 6: 281-91.
- 19) Nicklas A, Baker M. Imaging strategies in pregnant cancer patients. *Semin Oncol* 2000; 27: 623-32.
- 20) Garel C, Brisse H, Sebag G, et al. Magnetic resonance imaging of the foetus. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 201-11.
- 21) Mitre B, Kambour A, Mauser N. Fine needle aspiration biopsy of breast carcinoma in pregnancy and lactation. *Acta Cytol* 1997; 41: 1121-30.
- 22) 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: 762-5.
- 23) Duncan P, Pope W, Cohen M, et al. Foetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986; 64: 790-4.
- 24) Duncan PG, Pope WD, Cohen MM et al. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986; 64: 790-4.
- 25) Mazze R, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: A registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1178-85.
- 26) International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical irradiation. *Ann ICRP* 2000; 30: 1-43.
- 27) International Commission on Radiological Protection: Biological effects after prenatal irradiation (embryo and foetus). *ICRP publication 90. Ann ICRP* 2003; 33(1-2): 5-206.
- 28) Otake M, Schull WJ, Lee S. Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors: a re-analysis. *Int J Radiat Biol* 1996; 70: 755-63.
- 29) Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6: 328-33.
- 30) Kuerer H, Gwyn K, Ames F et al. Conservative surgery and chemotherapy for breast cancer during pregnancy. *Surgery* 2002; 131: 108-10.
- 31) Berry DL, Theriault RL, Holmes FA et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855-61.
- 32) Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 14: 1358-5
- 33) Keleher A, Wendt R, Delpassand E et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulphur colloid. *Breast J* 2004; 10: 492-5.
- 34) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Ann Onc* 2005; 16: 1569-83.
- 35) Witt KL, Bishop JB. Mutagenicity of anticancer drugs in mammalian germ-cells. *Mutat Res* 1996; 355(1-2): 209-34.
- 36) Buekers TE, Lallas TA. Chemotherapy in pregnancy. *Obs Gyn Clin North Am* 1998; 25: 323-9.
- 37) Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74(2): 207-20.
- 38) Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 284-91.
- 39) Ring AE, Smith IE, Shannon C et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4192-7.
- 40) Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 235-69.
- 41) Wiebe VJ, Sipila PEH. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 1994; 16: 75-112.
- 42) Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Foetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 573-6.
- 43) Turchi J, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988; 61: 435-40.

- 44) Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-foetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 146-50.
- 45) Peccatori F, Martinelli G, Gentilini O, Goldhiesch A. Chemotherapy during pregnancy: what is really safe? *Lancet Oncol* 2004; 5: 398.
- 46) Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Long term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Annals of Oncol* 2005; 17: 286-8
- 47) Partridge AH, Garber JE. Long term outcomes of children exposed to antineoplastic agents in utero. *Semin Oncol* 2000; 27: 712-6
- 48) Gwyn K. Children exposed to chemotherapy in utero. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 69-71.
- 49) Van Calsteren K, Berteloot P, Hanssens M et al. In utero exposure to chemotherapy: effect on cardiac and neurologic outcome. *JCO* 2006; 24(12): 16.
- 50) Sood AK, Shahin MS, Sorosky JI. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001; 83(3): 599-600.
- 51) Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A et al. Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Anticancer Res* 2003; 23: 5225-30.
- 52) Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 642-3.
- 53) Waterston AM, Graham J. Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 321-2.
- 54) Berkovitch M, Mazzota P, Greenberg R, et al. Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy. A prospective multicentre international study. *Am J Perinatol* 2002; 19: 311-6.
- 55) Einasson A, Maltepe C, Navioz Y, et al. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG* 2004; 111: 240-3.
- 56) Medlock ES, Kaplan DL, Cecchini M, et al. Granulocyte-colony stimulating factor crosses the placenta and stimulates foetal rat granulopoiesis. *Blood* 1993; 81: 916-22.
- 57) Goldhirsch A, Gelber RD. Life with consequences of breast cancer: pregnancy during and after endocrine therapies. *The Breast* 2004; 13: 443-5.