



Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana

Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia

Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

PREGNANCY AND BREAST CANCER

Dott.ssa A. Dalla Toffola

CASO CLINICO

M.B., ♀, 36 anni, gravida a 36+1 s.g.

An. Familiare: familiarità per k mammella

An. Fisiologica: fumatrice da 18 anni, per il resto ndp

An. Ostetrica:

✓ PS a 40 s.g. dicembre 2012

✓ TC a 36 s.g. aprile 2014

UM 31.07.2013

Inibizione della montata latte


Giugno 2014:
inizio di terapia con Tamoxifene

A. Patologica Remota:

✓ luglio 2013: mastectomia sx + svuotamento ascella

EI: k duttale microinfiltrante

✓ Prescritta terapia con Tamoxifene MA....



Si considera cancro della mammella in
gravidanza se insorge
durante la gravidanza, l'allattamento o
durante i primi 12 mesi dal parto

- *Amant F et al Breast cancer in pregnancy. Lancet. 2012 Feb*
- *Genin AS et al Pregnancy-associated breast cancers: do they
from other breast cancers in young women? Breast. 2012 Au*

EPIDEMIOLOGIA

- Più frequente neoplasia maligna della gravidanza: 1:3000-10.000 gravidanze

Uno dei primi studi che riporta un caso di k mammella in gravidanza risale al 1869.

- Tra lo 0.2-3.8% del totale dei tumori della mammella sono diagnosticati durante la gravidanza o l'allattamento, con un minor numero di casi diagnosticati durante la gravidanza che durante il primo anno dopo il parto .
- Il 10-20% dei k mammella diagnosticati tra le giovani donne sotto i 30 anni si è sviluppato durante la gravidanza o l'allattamento
 - Il 48% delle donne con k mammella in età precoce ha una storia familiare positiva per k mammella e il 9% è associato con mutazioni del BRCA 1 e 2*
- La diagnosi di k mammella in gravidanza tenderà a diventare sempre più frequente dato che vi è un trend in aumento a posticipare la gravidanza
- La prognosi è in miglioramento, con sopravvivenza a 5 anni dell'80% per le donne di età < 50 anni
- Meno del 10% delle donne con diagnosi di k mammella successivamente diventa gravida, anche se sta aumentando il numero di donne che cercano la gravidanza dopo il trattamento.

- *RCOG guideline Pregnancy and breast cancer 2011*
- *Amant F et al Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer. 20*
- *Doğer E et al Pregnancy associated breast cancer and pregnancy after breast cancer treatment. J Ger Gynecol Assoc*

Due ordini di problemi:

- ✓ Management del k mammella diagnosticato in gravidanza
- ✓ Gravidanza post k mammella e ripercussioni dei trattamenti sulla fertilità



MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA

- *DIAGNOSI* -

- NODULO MAMMARIO NON DOLENTE 90.5%
- Nodulo mammario dolente 8%
- Secrezione ematica dal capezzolo 2,8%
- Edema o segni di infiammazione 4,2%

può essere intrapresa terapia antibiotica; se non risoluzione e in assenza di una massa, biopsia cutanea per diagnosi differenziale tra k infiammatorio ed altre condizioni benigne

....Ma la diagnosi può essere resa difficile dai cambiamenti fisiologici indotti dalla gravidanza sulla mammella



FREQUENTE RITARDO DIAGNOSTICO!!



- Il ritardo medio è di circa 1-2 mesi e ciò può influire negativamente sull'outcome, dal momento che anche un ritardo di un mese può aumentare il rischio di coinvolgimento linfonodale dal 1 al 2%
- Di conseguenza, spesso sono neoplasie più voluminose e con incidenza più elevata di linfonodi ascellari coinvolti dalla malattia (60-90% dei casi).

NB: Una massa al seno persistente per più di due settimane dovrebbe essere studiata!! ...anche se l'80% delle biopsie mammarie effettuate nelle donne in gravidanza si rivelerà benigno

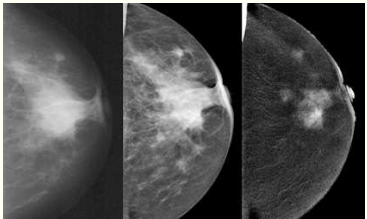
*Buré LA et al Pregnancy-associated breast cancer: a review for the obstetrical care pr
J Obstet Gynaecol Can. 2011*

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA

- *DIAGNOSI* -

Qualunque nodulo mammario rilevato in gravidanza DEVE essere indagato come nelle pazienti non gravide:

- **ECOGRAFIA:** primo test di imaging. Identifica con precisione le caratteristiche di ecogenicità e vascolarizzazione di un nodulo di recente insorgenza e può distinguere tra cisti semplice, complessa o un tumore solido senza il rischio di esposizione fetale a radiazioni .



Una massa solida focale è osservata nella maggior parte dei casi di cancro al seno in gravidanza



- **MAMMOGRAFIA:** valuta estensione della malattia e la mammella controlaterale. Può sempre essere eseguita (anche nel I trimestre) previa schermatura addominale (la dose ricevuta da feto varia per età gestazionale ma è < 4 mGy, ben inferiore al valore limite 100 mGy – dose a rischio teratogeno-)

- *RCOG guideline Pregnancy and breast cancer 2011*
- *Amant F et al Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer.*

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA

- DIAGNOSI-

- RMN: considerata sicura dopo il primo trimestre se necessità di ulteriori immagini per la pianificazione del trattamento.
 - L'uso del Gadolinio aumenterebbe la sensibilità per rilevare il cancro invasivo ma non è consentito perché attraversa la placenta (uso gadolinio possibile solo entro 48 h dal parto programmato); preferibile utilizzare il Multihance o il Dotarem
- BIOPSIA: *gold standard* con sensibilità del 90% e necessaria per la diagnosi definitiva.
 - Eseguibile durante tutta la gravidanza considerando però le modifiche indotte sul parenchima.
 - Valuta il grado istologico, lo stato recettoriale e la presenza di HER2neu per pianificare poi la terapia.
 - Aree a rischio di e/o clinicamente sospetti di malattia linfonodale dovrebbero essere ulteriormente valutate con ecografia e biopsia per la conferma istologica



- *RCOG guideline Pregnancy and breast cancer 2011*
- *Amant F et al Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer.*

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA

- DIAGNOSI-

- STAGING SISTEMICO: *solo nel sospetto clinico di metastasi* e se può modificare la decisione terapeutica e la pratica clinica.
 - Se questo rischio è basso, la stadiazione può essere posticipata a dopo il parto.
 - Dato che *polmoni, ossa e fegato* sono i siti più comuni di malattia metastatica, questi organi devono essere sottoposti a studio tramite radiografia del torace, ecografia epatica e RMN ossea
 - Scintigrafia ossea e TAC non sono raccomandate per il rischio di irradiazioni al feto
- I MARKERS TUMORALI non vengono usati nel k mammella e possono essere ingannevoli in gravidanza (CA 125, AFP e fosfatasi alcalina aumentano in gravidanza indipendentemente dalla presenza di neoplasia)

- *RCOG guideline Pregnancy and breast cancer 2011*
- *Amant F et al Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer.*

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA

- CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE-

- Il tipo istologico prevalente è il k duttale infiltrante (71-100%), spesso diagnosticato in fase avanzata e poco differenziato
- Nella maggior parte degli studi è riportata una minore frequenza di espressione di recettori per l'estrogeno ed il progesterone rispetto al cancro al seno in pazienti non in gravidanza (25% vs 55-60%)
- Iperespressione di HER2neu: non è noto se vi è una maggiore incidenza rispetto ai controlli non in gravidanza
- Le alterazioni istopatologiche e immunohistochimiche del cancro al seno in gravidanza sono simili a quelle delle donne non gravide di età < 35 anni.

L'età, piuttosto che lo stato di gravidanza, sembra influenzare le caratteristiche biologiche del tumore.

Perciò la gravidanza di per sé può non essere considerata come un marker prognostico negativo.

- *Amant F et al Breast cancer in pregnancy. Lancet. 2012*
- *Genin AS et al Pregnancy-associated breast cancers: do they differ from other breast cancers in young women? Breast.*

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA

- *POTENZIALE ONCOGENICO DELLA GRAVIDANZA* -

- Cambiamento dei livelli ormonali in gravidanza (> livelli di estrogeno e progesterone) e durante l'allattamento (aumento della prolattina) possono potenzialmente stimolare la trasformazione maligna delle cellule mammarie
- Immunosoppressione durante la gravidanza
- Involuzione della mammella dopo il parto durante la quale si verifica un processo di riparazione e infiammazione che può innescare la proliferazione tumorale
- Più tardiva è la gravidanza, maggiore è il rischio di progressione di eventuali lesioni precancerogene sotto lo stimolo ormonale della gravidanza

- *Doğer E et al Pregnancy associated breast cancer and pregnancy after breast cancer treatment. J Ger Gynecol Assoc. 2011*
- *Genin AS et al Pregnancy-associated breast cancers: do they from other breast cancers in young women? Breast. 2012*

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA

- INTERRUZIONE DI GRAVIDANZA -

- Valutata con la coppia dal team multidisciplinare in base a prognosi per la madre ed effetti sulla futura fertilità

L'interruzione di gravidanza non migliora l'outcome di cancro al seno

- *Alcuni studi suggeriscono diminuzione della sopravvivenza nelle donne in gravidanza che elettivamente terminano le loro gravidanze rispetto a coloro che la continuano. Tuttavia, questi studi non tengono conto di alcuni bias: donne con malattia più avanzata o caratteristiche prognostiche peggiori erano probabilmente più incoraggiate ad interrompere la gravidanza piuttosto che donne con una prognosi più favorevole*

- *Amant F et al Breast cancer in pregnancy. Lancet. 2012*
- *Gemignani ML et al Breast cancer and pregnancy. Surg Clin N Am. 1999*

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA

- TRATTAMENTO -

- Non deve essere ritardato a meno che il parto non sia previsto entro le successive 2-4 settimane.

Epoca gestazionale	Opzioni terapeutiche
I Trimestre	<ul style="list-style-type: none">- Chirurgia- Radioterapia
II Trimestre	<ul style="list-style-type: none">- Chirurgia- Radioterapia
III Trimestre	<ul style="list-style-type: none">- Chemioterapia- Chirurgia- Chemioterapia

*Amant F et al Breast cancer in pregnancy: recommendations international consensus meet
Eur J Cancer. 2010*

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA

- TRATTAMENTO-

- **CHIRURGIA:** eseguibile durante tutta la gravidanza con il minimo rischio per lo sviluppo del feto
(descritti ma solo in studi osservazionali aumento rischio aborto in I trimestre e parto pretermine)
- Stesse linee guida per le donne non gravide: possono essere effettuate sia la mastectomia radicale modificata sia la quadrantectomia con linfadenectomia se volume/ghiandola favorevole si esegue intervento conservativo specie se programmata chemioterapia adiuvante post chirurgia e radioterapia dopo il parto
- Non descritti tassi recidive mammarie aumentati né differenze significative di sopravvivenza per casi con mastectomia vs chirurgia conservativa.
- La biopsia del linfonodo sentinella è indicata nelle donne con risultato negativo all'ecografia preoperatoria e alla agobiopsia. Se è positivo, è indicato svuotamento ascellare.
- La ricostruzione può essere posticipata per evitare un'anestesia prolungata e per permettere un'ottimale simmetria delle mammelle dopo il parto

- *RCOG guideline Pregnancy and breast cancer 2011*
- *Amant F et al Breast cancer in pregnancy. Lancet.*

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA

- TRATTAMENTO -

- **CHEMIOTERAPIA:** indicata dagli stessi criteri adottati in pazienti non gravide
- Somministrazione di farmaci citotossici o ormoni in gravidanza pone problema di sicurezza per feto e normale procedere della gravidanza.
 - Eventuale parto a 33-34 sg in base a condizioni oncologiche materne e benessere e maturazione fetale.
 - Non è stata evidenziata maggiore sopravvivenza per le donne che ricevono il trattamento dopo il parto
 - Contrastare ritardo nell'inizio della chemioterapia: un ritardo da tre a sei mesi può aumentare il rischio di metastasi dal 5 al 10%
- **Controindicata nel I trimestre** perché comporta un alto tasso di malformazioni fetali (rischio del 15-20% vs 2-3% tra tutti i nati vivi)
Può interferire con organogenesi; il rischio teratogeno è massimo: 10% per monochemioterapia e 20% per polichemioterapia, secondo il tipo di farmaci.
- **Priva di rischi a partire dal II trimestre:** incidenza di malformazioni congenite bassa.
Combinazioni di chemioterapia contenenti antracicline, fluorouracile e ciclofosfamide sono state somministrate dopo 13 sg a numero elevato di donne sia come terapia adiuvante sia neoadiuvante senza effetti dannosi su feti e neonati.
- **Regimi più comunemente utilizzati:** doxorubicina e ciclofosfamide o fluorouracile, doxorubicina e ciclofosfamide settimanali
- Tamoxifene e Trastuzumab controindicati in gravidanza

- *Azim HA Jr et al Treatment of breast cancer during pregnancy regimen selection, pregnancy monitoring and more... Breast*
- *Amant F et al Breast cancer in pregnancy. Lancet. 2012*
- *RCOG guideline Pregnancy and breast cancer 2011*

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA

- TRATTAMENTO -

OUTCOME DOPO ESPOSIZIONE IN UTERO A CHEMIOTERAPIA

- A breve termine: rassicurante in termini di incidenza di malformazioni congenite
- A lungo termine:
 - *Aviles et al 2001*: follow-up di 19 anni su 84 bambini esposti a chemioterapia in utero; non individuata alcuna anomalia congenita, neurologica, immunologica, psicologica con apprendimento e rendimento scolastico normale
 - *Hahn et al 2006*: follow-up di 12 anni su 57 bambini esposti a chemioterapia in utero; normale sviluppo nella maggior parte dei casi, solo un caso di disturbo dell'attenzione e uno con sindrome di Down.
 - *Van Calsteren et al 2006*: follow-up di 5 anni su 10 bambini esposti a chemioterapia in utero; non individuati alterazioni della funzionalità cardiaca e neurologica, solo un caso di malformazione corticale in cui un bambino il cui gemello era normale.
 - *Aviles et al 2006*: follow-up di 17 anni su 81 bambini esposti a terapia con antracicline in utero; non individuate alterazioni nella funzionalità cardiologica
 - *Amant et al 2012*: follow-up di 18 mesi su 70 bambini esposti a chemioterapia in utero; normale sviluppo e funzionalità del SNC, cardiaca e uditiva
 - *Zemlickis et al 1993*: sviluppo di tumore alla tiroide e neuroblastoma dopo l'esposizione prenatale al ciclofosfamide in un bambino, la cui sorella gemella tuttavia è sana.



L'evidenza disponibile è rassicurante per quanto riguarda il risultato e la chemioterapia non deve essere sospesa per motivi fetali nel II e III trimestre.

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA

- TRATTAMENTO -

- PRIMA DI INIZIARE IL TRATTAMENTO E A OGNI CICLO: valutazione di morfologia, crescita e benessere fetale
- DOPO IL TRATTAMENTO: considerare benessere fetale e monitorizzare ev contrazioni, poiché un aumento dell'incidenza delle contrazioni premature è stato riportato dopo il trattamento citotossico durante la gravidanza.

Chemotherapy in pregnant breast cancer patients: Clinical practice issues.

Timing of chemotherapy	Type of chemotherapy	Timing of delivery
<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapy should not be given before the 13th week of gestational age • Delay of chemotherapy until fetal maturity is not supported by data • Chemotherapy should not be given after the 34th-35th week of gestation. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anthracycline-containing regimens should be used. FAC/FEC, AC/EC or weekly epirubicin can be considered • In the adjuvant setting, sequential treatment with taxanes after delivery. Single agent taxanes can be used in the metastatic setting in patients not candidates for anthracycline-containing regimens. • Strict fetal monitoring during chemotherapy is warranted 	<ul style="list-style-type: none"> • Delivery should be avoided in the first three weeks after last cycle of chemotherapy • A maximal effort should be made to delay delivery until at least 35–37 weeks of gestational age • In planning the timing of delivery, the well being of the fetus should be balanced against efficacy of BC treatment

AC: 5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide; FEC: 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; AC: doxorubicin, cyclophosphamide; EC: epirubicin, cyclophosphamide; BC: breast cancer.

Azim HA Jr et al Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy monitoring and more... Breast. 2011

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA

- TRATTAMENTO -

TERAPIA DI SUPPORTO

- *Antiemetici*: uso sicuro di metoclopramide, alizapride e antagonisti 5-HT₃
- *Corticosteroidi*: l'uso di metilprednisolone o idrocortisone è preferito rispetto a desametasone o betametasone, dal momento che questi ultimi attraversano la placenta e la loro ripetuta somministrazione durante il I trimestre è associata ad aumento dei deficit di attenzione, alto tasso di paralisi cerebrale e palatoschisi.
- *Fattori di crescita emopoietici*: G-CSF ed eritropoietina ricombinante possono essere usati per migliorare la neutropenia indotta dalla chemioterapia e minimizzarne i potenziali rischi su feto e madre

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA

- TRATTAMENTO -

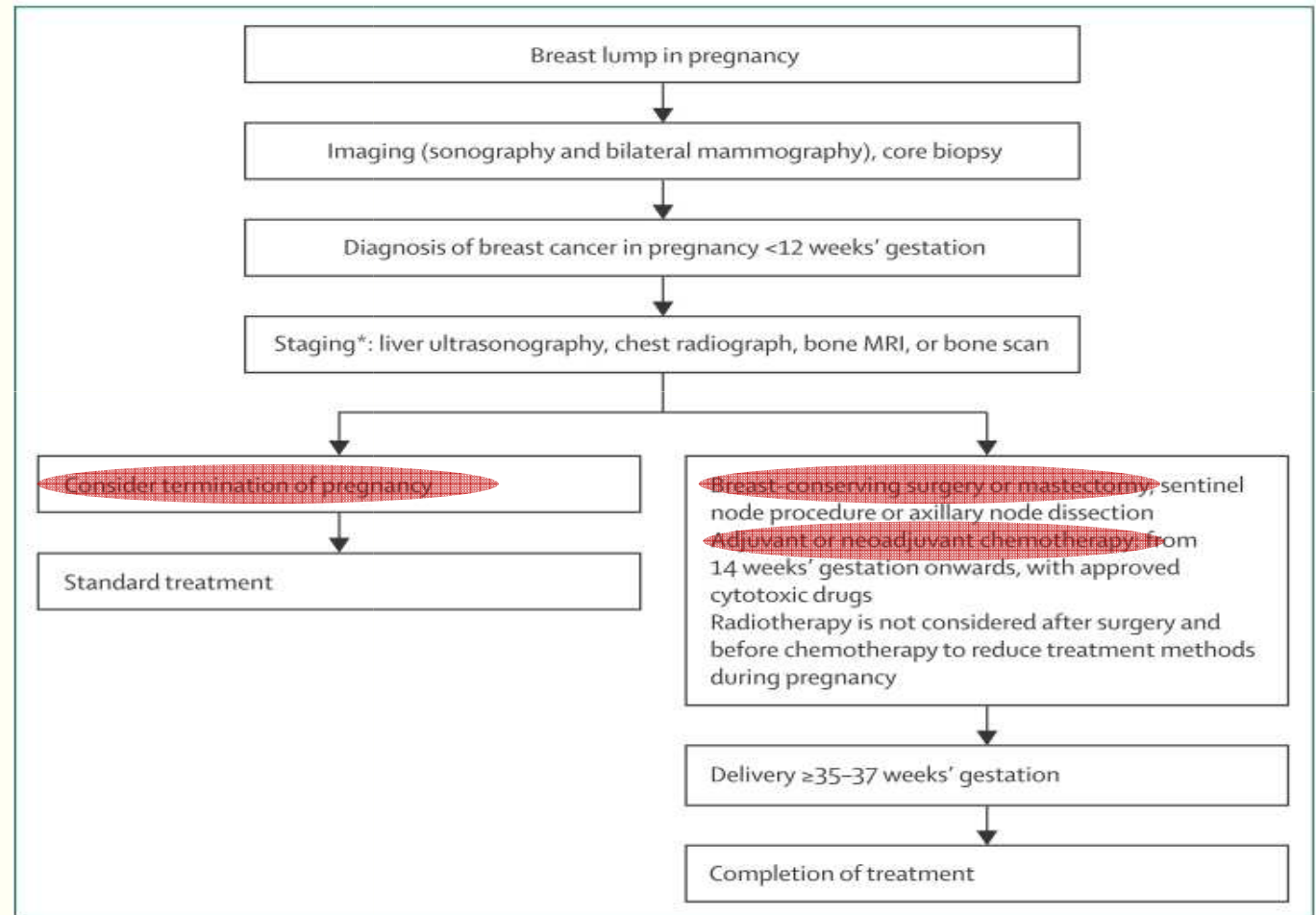
- **RADIOTERAPIA:** controindicata fino al parto
a meno che non sia salvavita o per preservare un organo (es: compressione del midollo spinale).
- In I trimestre comunicare che impatto del ritardo di somministrazione della radioterapia sulla prognosi non è del tutto noto e che i dati a disposizione sono relativamente scarsi.

Ritardare la radioterapia nel trattamento del cancro al seno può portare ad un aumentato tasso di recidiva locale.
- Nei pazienti con diagnosi alla fine del II o nel III trimestre, può essere rimandata a dopo il parto senza danno all'outcome materno.
- Se la radioterapia è necessaria, si può effettuare mediante schermatura fetale o, a seconda dell'epoca gestazionale, si può ipotizzare un'induzione del parto precocemente.
 - Feto malgrado la schermatura subisce 0.2-2% della dose somministrata alla madre e l'esposizione fetale aumenterà man mano che crescendo il feto si avvicina al diaframma
 - Alcuni autori consentono la radioterapia nel I trimestre se la stima di irradiazione fetale è al massimo intorno a 4.3 mGy, ben al di sotto della soglia a rischio (0,10-0,20 Gy)
- Sequele fetali da radioterapia:
 - aborto spontaneo o un parto prematuro
 - malformazioni
 - disturbi di crescita o di sviluppo
 - effetti mutageni e cancerogeni

- *RCOG guideline Pregnancy and breast cancer 2011*
- *Amant F et al Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer.*

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA - TRATTAMENTO -

I trimestre



nt F et al Breast cancer in pregnancy.
et. 2012

Figure 2: Algorithm for treatment of breast cancer diagnosed during the first trimester of pregnancy

*If results change clinical management, especially important during first trimester. Staging examinations and tumour biology assessment will affect the decision to continue pregnancy.

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA - TRATTAMENTO -

II trimestre

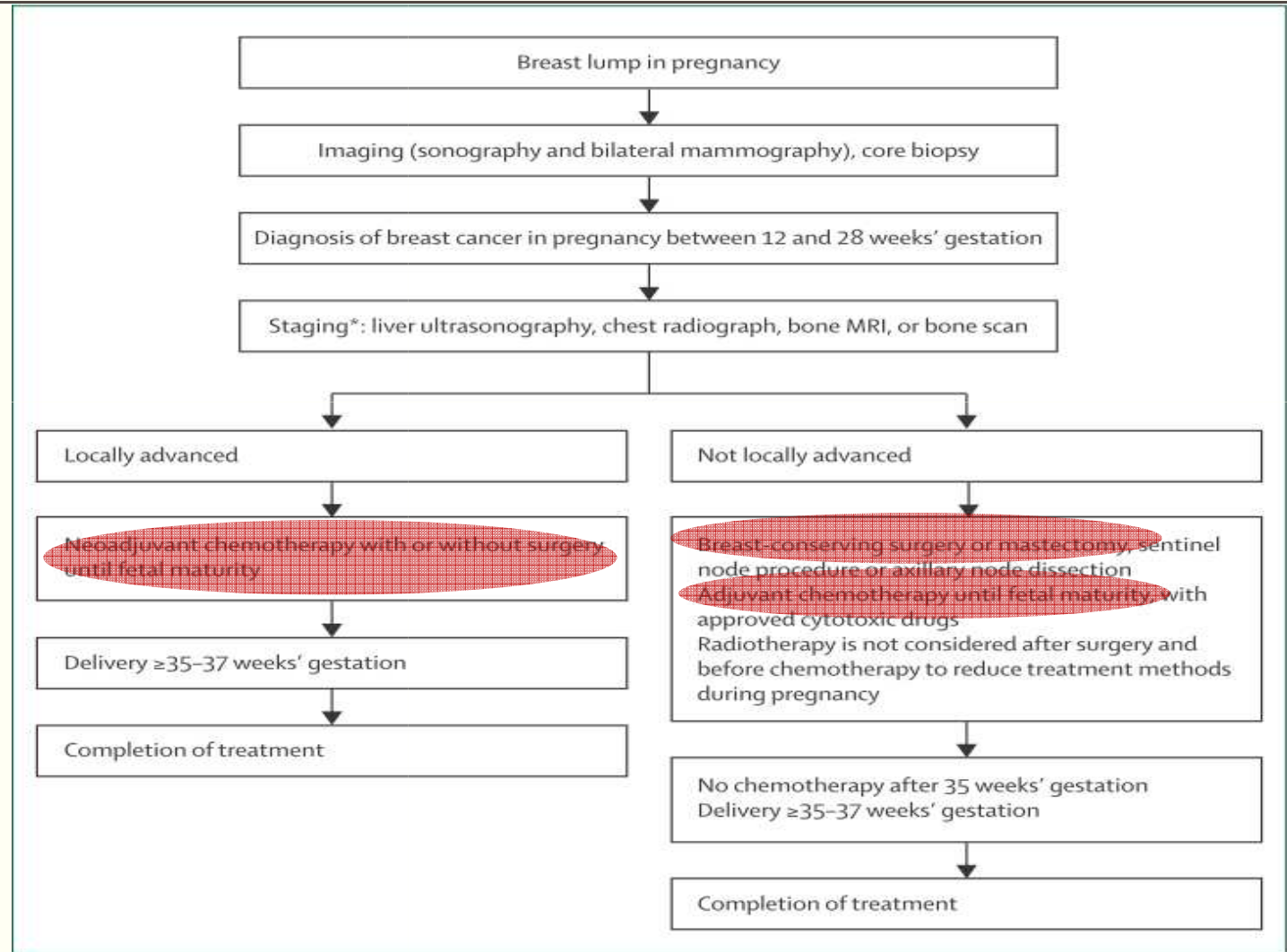


Figure 3: Algorithm for treatment of breast cancer diagnosed between 12 and 28 weeks of pregnancy

*If results will change clinical management.

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA - TRATTAMENTO -

III trimestre

Quando il k mammella è diagnosticato nel terzo trimestre ed è necessario un unico ciclo di chemioterapia prima della maturità del feto, indurre parto a 35 settimane e iniziare la chemioterapia postnatale

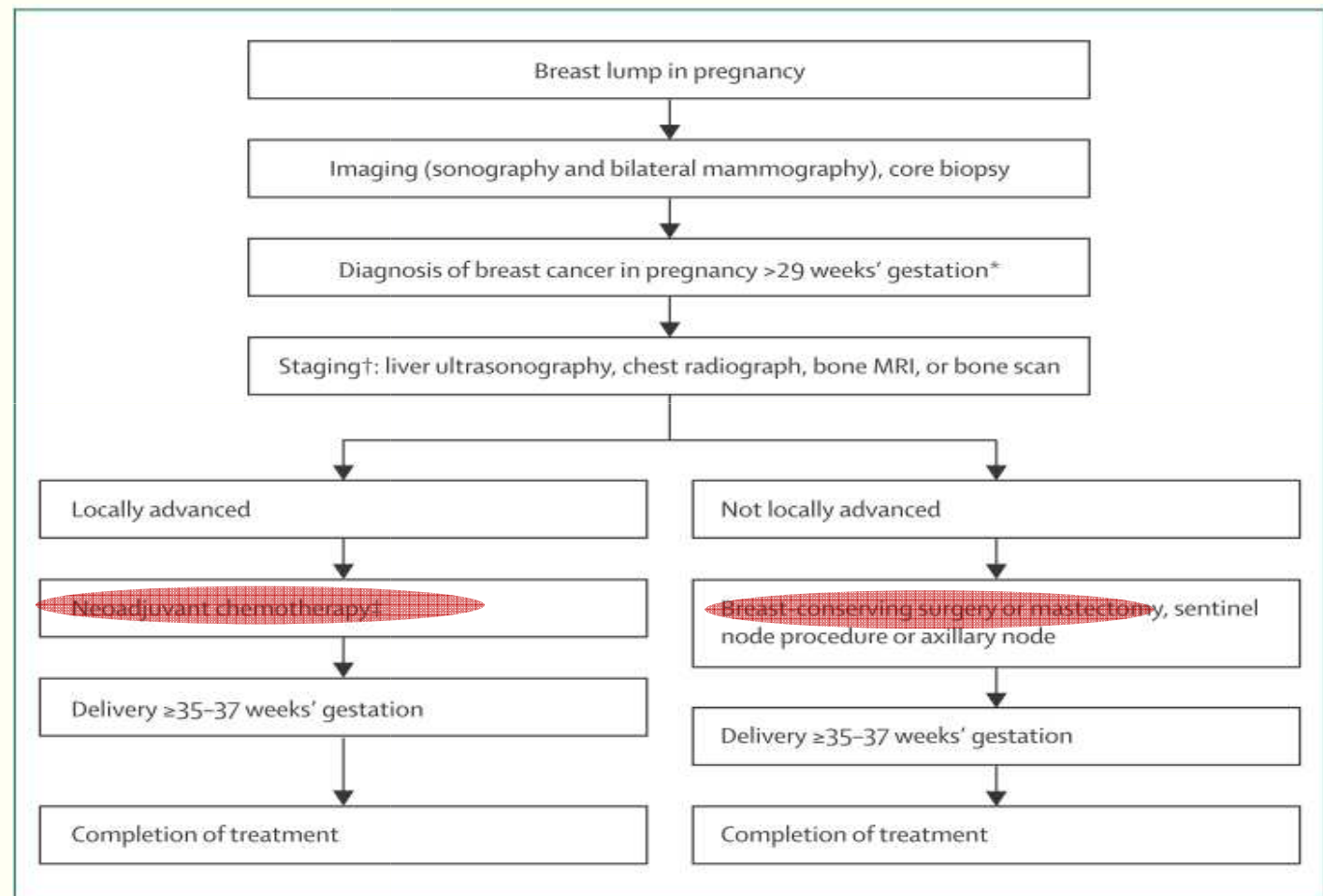


Figure 4: Algorithm for treatment of breast cancer diagnosed from 29 weeks of pregnancy onwards

*If diagnosed ≥ 35 weeks, consider delivery and post-partum staging and treatment. †If results will change clinical management. ‡If only one chemotherapy cycle is needed to reach fetal maturity, consider delivery at ≥ 35 weeks' gestation and all chemotherapy after delivery.

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA

- TIMING DEL PARTO-

Dovrebbe essere bilanciato secondo il programma di trattamento oncologico e la maturità fetale.

Gold standard è arrivare a > 37 sg

- Se è necessario indurre il parto prematuramente, è indicata l'induzione maturità polmonare con corticosteroidi.
- Timing:
 - *a distanza di più di 3 settimane dall'ultima seduta di chemioterapia* per consentire il recupero del midollo osseo materno minimizzando complicanze infettive da neutropenia, anemia e sanguinamento da piastrinopenia nella madre e nel bambino e per evitare accumulo del farmaco nel feto.
 - Il parto deve essere coordinato secondo il nadir della conta ematica dall'ultima chemioterapia.
 - *La chemioterapia non deve essere somministrata dopo le 35 sg* essendo il travaglio spontaneo più probabile.
- Il trattamento oncologico (compresa chemio e radioterapia) può ricominciare immediatamente dopo il parto vaginale.
- Modalità di parto: basata su indicazione ostetrica.
 - Se necessaria prosecuzione della terapia dopo il parto, si consiglia parto vaginale perché associato ad un minor rischio di ritardo terapia a causa di una minore morbilità materna.
 - Dopo un taglio cesareo senza complicazioni, un intervallo di una settimana è consigliato prima di ricominciare il trattamento oncologico.
- Si consiglia esame istologico placentare per tutte le Pazienti per escludere metastasi.
 - Pavlidis et al 2008 hanno descritto 14 casi di metastasi placentari, ma nessun caso di metastasi fetali.*
 - *Amant F et al Breast cancer in pregnancy. Lancet. 2012*
 - *RCOG guideline Pregnancy and breast cancer 2011*
 - *Pavlidis N et al Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer. Recent Results Cancer Res 2008*

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA - ALLATTAMENTO-

- Controindicato:
 - in corso di *terapia con trastuzumab o tamoxifene*
 - *durante chemioterapia* poichè i farmaci passano nel latte e possono causare leucopenia neonatale con rischio di infezioni.
 - Attendere intervallo di 14 giorni o più dall'ultima seduta di chemio all'inizio dell'allattamento per permettere la clearance dei farmaci dal latte materno.
 - Se la chemioterapia ricomincia, l'allattamento deve cessare.
- Dopo il trattamento per il cancro al seno, l'allattamento sembra essere sicuro e fattibile

Non ci sono prove che suggeriscono che l'allattamento al seno influisca sulla prognosi

- Maggiore successo dal seno controlaterale, anche tra le donne che hanno subito la chirurgia conservativa del seno. La produzione di latte dalla mammella non trattata non è influenzata dopo l'intervento conservativo della mammella e la radioterapia.
- Anche se molte donne sono in grado di produrre latte dalla mammella trattata, la quantità di latte è in genere ridotta e l'allattamento dal seno irradiato non è consigliato perché a rischio di mastite, che può rivelarsi difficile da trattare se si verifica

MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA

- *PROGNOSI* -

▪ OUTCOME MATERNO

Il fatto che il k mammella in gravidanza conferisca una prognosi peggiore rispetto alle donne non gravide è controverso

- La gravidanza non sembra in ogni caso peggiorare la prognosi
- Le donne più giovani sembrano avere una prognosi peggiore
 - *Amant et al 2013*: prognosi di 300 donne con k mammella in gravidanza vs 870 donne con k mammella non gravide; non individuata alcuna differenza significativa in sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale
 - *Litton et al 2013*: prognosi di 75 donne con k mammella in gravidanza sottoposte a chemioterapia durante II e III trimestre; significativo miglioramento della sopravvivenza libera da malattia a 5 anni e globale per le donne gravide
 - *Azim et al 2012*: metanalisi di 3000 casi di k mammella in gravidanza vs 37.100 controlli; associazione di k mammella in gravidanza a elevato rischio di morte ma limitata principalmente a k diagnosticati nel postpartum, piuttosto che durante la gravidanza

▪ OUTCOME FETALE

- La maggior parte delle gravidanze esita in nati vivi con bassa morbilità nei neonati .
- Sulla base dei pochi studi in letteratura, sembra che l'esposizione in utero a chemioterapia non influenzi il normale sviluppo della prole

▪ DIFFUSIONE DELLA MALATTIA AL FETO

- Il rischio di cancro al nascituro è sconosciuta, anche se la trasmissione verticale del cancro alla placenta raramente è stata riportata
- Tuttavia, non casi segnalati di K infantile sviluppato in bambini esposti a CT in utero

Dessolle L et al Placental metastases from maternal malignancies: review of the literature J Gynecol Obstet Reprod 2007



MANAGEMENT DEL K MAMMELLA IN GRAVIDANZA - CHECKLIST -

Panel: Checklist for care of pregnant patients with breast cancer

At diagnosis

- Confirm progressing pregnancy and define duration of pregnancy
- Exclude pre-existing fetal anomalies by ultrasonography before examinations or interventions

Obstetric follow-up during oncological treatment

- Consider intraoperative fetal monitoring from 24 to 26 weeks' gestation onwards, according to local policy
- Chemotherapy is possible during second or third trimester
 - Check for fetal wellbeing and general development
 - Check for preterm contractions
 - Check for intrauterine growth restriction
 - No chemotherapy after 35 weeks' gestation
- Radiotherapy is possible during first or second trimester
 - Check for fetal wellbeing and general development
 - Check for preterm contractions
 - Check for intrauterine growth restriction

Delivery

- Mode of delivery is determined by obstetric indications
- Timing of delivery
 - Preferably after 35–37 weeks' gestation
 - At least 3 weeks after last cycle of chemotherapy (delivered at 21 day intervals)
 - If preterm delivery is inevitable, fetal lung maturity is essential

Post-partum

- Examine placenta for metastatic disease
- Oncological treatment can be continued immediately after vaginal delivery, and a week after uncomplicated caesarean section
- Breastfeeding
 - If physiologically possible—eg, after radiotherapy
 - Contraindicated during and after chemotherapy

FERTILITA' DOPO TRATTAMENTO PER K MAMMELLA

-EFFETTI SULLA FERTILITA'-



▪ Stima del rischio di infertilità

Il rischio di infertilità indotta dalla chemioterapia dipende da:

- tipo di regime

L'impatto singolo dei taxani sull'indurre amenorrea permanente è difficile da valutare dato che sono somministrati sequenzialmente o simultaneamente ad antracicline e ciclofosfamide.

Il ruolo del tamoxifene è meno noto: alcuni studi dimostrano che aumenta l'incidenza di amenorrea, altri nessuna influenza, altri sostengono che ha una minore influenza sull'indurre amenorrea in giovani donne.

- dose totale e intensità della dose
- durata del trattamento
- età della paziente
- riserva ovarica al tempo dell'inizio del trattamento

Il rischio maggiore è proprio delle donne di età > 40 anni trattate con agenti alchilanti tipo ciclofosfamide.

▪ La radioterapia standard non è associata con significativa tossicità ovarica.

L'età è il maggior determinante della fertilità a cui si somma la scarsa funzionalità ovarica dovuta alla chemioterapia !!

- *Christinat A et al Fertility after breast cancer. Maturitas. 2012 Review.*
- *RCOG guideline Pregnancy and breast cancer 2011*

FERTILITA' DOPO TRATTAMENTO PER K MAMMELLA

-EFFETTI SULLA FERTILITA'-



▪ Effetto della chemioterapia adiuvante sulla fertilita':

- Può causare
- amenorrea permanente con completa perdita delle cellule germinali
 - amenorrea transitoria

Amenorrea è riportata nel 20-70% delle donne in premenopausa con k mammella ma il tasso varia tra meno del 5% nelle donne di età < ai 30 anni al 50% nelle donne di età 36-40 anni.

Agenti alchilanti sono riconosciuti come gonadotossici e il classico regime (ciclofosfamide, metotrexate e 5 fluorouracile) causa un'alta incidenza di amenorrea rispetto al regime basato sulle antracicline come il FEC (5 fluorouracil, epirubicina e ciclofosfamide).

I nuovi taxani sembrano essere meno gonadotossici.

- irregolarità mestruale
- subfertility.

Risk of treatment-related amenorrhea.		
Regimen	Age	Degree of risk
AC × 4 cycles – docetaxel × 4 cycles [75]	40–49	35%
	31–39	12%
	<31	6%
AC, EC [12,	>40	30–70%
	30–39	<20%
CMF, CEF or CAF × 6 cycles [27]	>40	>80%
	30–39	30–70%
	<30	<20%
FEC × 6 cycles [28]	>40	73%
	<40	38%
Methotrexate + fluorouracil		Very low
Monoclonal antibodies		Little evidence
Taxanes		Little evidence

AC doxorubicin, cyclophosphamide. CAF, cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil. CEF, cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil. CMF cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil. EC, epirubicin, cyclophosphamide.

*75: Swain et al 2009
12: Partridge et al 2008
27: Parelekar et al 2005
28: Roche et al 2006*

Christinat A et al Fertility after breast cancer. Maturitas. 2012 Review.

FERTILITA' DOPO TRATTAMENTO PER K MAMMELLA

-EFFETTI SULLA FERTILITA'-

- Effetto della terapia ormonale adiuvante sulla fertilita'

Non sono causa di effetti sulla fertilità a lungo termine.

- Il Tamoxifene spesso causa
 - irregolarità mestruali
 - aumentato rischio di patologia endometriale
 - Evitare concepimento in terapia con Tamoxifene per i potenziali rischi teratogenici; raccomandato un wash-out period di 2-3 mesi
- Gli analoghi del GnRh causano amenorrea e profondo deficit di estrogeni con effetto completamente reversibile.
- Il Trastuzumab non vi è evidenza che danneggi la fertilità ma la gravidanza è sconsigliata durante il trattamento.



FERTILITA' DOPO TRATTAMENTO PER K MAMMELLA

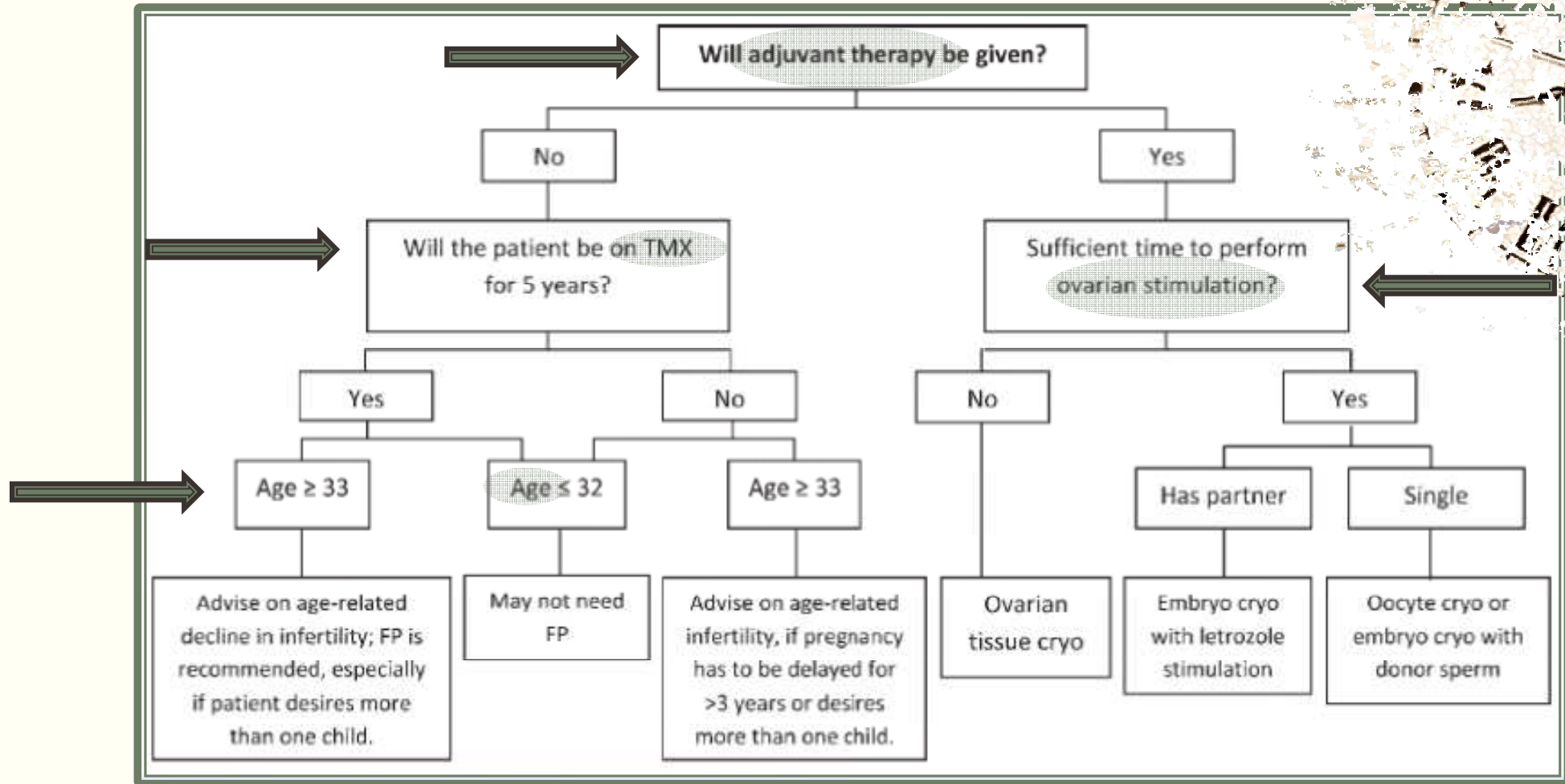
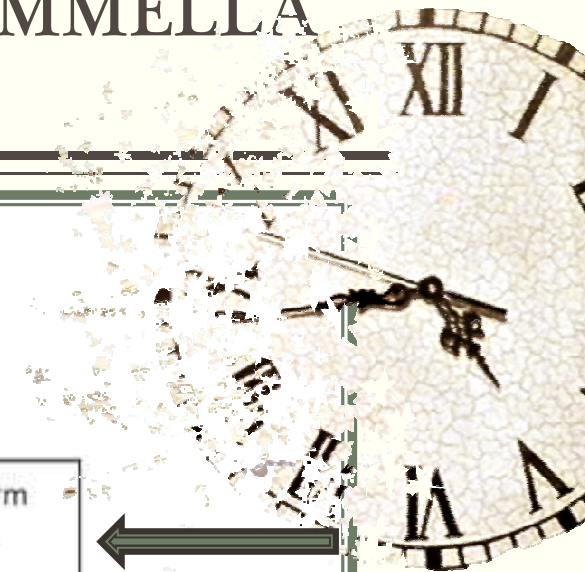
-VALUTAZIONE DEL POTENZIALE RIPRODUTTIVO RESIDUO

La maggior parte dei dati riguarda la percentuale di presenza/assenza di mestruazioni dopo trattamento, non la funzionalità ovarica

- MA.....nonostante il mantenimento o la ripresa del ciclo mestruale dopo il trattamento, la fertilità può essere compromessa a causa della scarsa qualità degli ovociti rimasti e l'amenorrea non è un credibile segno di infertilità.
- Il ritorno del ciclo mestruale non corrisponde alla riserva ovarica
 - le donne con una riserva ovarica ridotta spesso hanno cicli più corti e più regolari a causa dello sviluppo accelerato del follicolo.
- L'AMH è l'ormone che dà maggiormente l'idea del numero di follicoli primordiali dell'ovaio e non varia durante il ciclo.
- La valutazione della conta follicolare antrale e il volume ovarico con l'ecografia sono buoni predittori della funzione ovarica.



FERTILITA' DOPO TRATTAMENTO PER K MAMMELLA -PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'-



Hickey M et al Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. Hum Reprod Update. 2009

FERTILITA' DOPO TRATTAMENTO PER K MAMMELLA

-PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'-

Attualmente, solo una piccola percentuale di donne in età riproduttiva si sottopone alle procedure di preservazione della fertilità e vi sono pochi dati sull'outcome a lungo termine.

In meno del 50% dei colloqui vengono illustrate le opzioni di preservazione della fertilità



Current options for fertility preservation in women treated for breast cancer.

	Embryo cryopreservation	Oocyte cryopreservation	Ovarian tissue freezing	Ovarian suppression
Status	Standard	Experimental	Experimental	Experimental
Time requirement	10-14 days from menses, outpatient surgical procedure	10-14 days from menses, outpatient surgical procedure	Immediate, outpatient surgical procedure	With chemotherapy
Hormonal stimulation	+	+	-	-
Success rates	Approximately 40%	Approximately 20%	<20 case reports	Controversial
Other	Need partner or donor sperm	Does not require partner or donor sperm	- Not indicated for women at high risk of ovarian cancer - Does not require partner or donor sperm	- Does not require partner or donor sperm - Associated with menopausal symptoms

- *Christinat A et al Fertility after breast cancer. Maturitas. 2012 Review.*
- *Duffy CM et al Discussions regarding reproductive health for young women breast cancer undergoing chemotherapy. Journal of Clinical Oncology 200*

FERTILITA' DOPO TRATTAMENTO PER K MAMMELLA

-PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'-



▪ Crioconservazione embrionaria:

- Tecnica consolidata e dotata di elevato successo
- Richiede stimolazione ovarica ormonale, pick-up ovocitario e fecondazione in vitro.
Per evitare la stimolazione con estrogeni in donne con recettori positivi per l'ormone, la stimolazione ovarica può essere sostituita con l'uso di tamoxifene o inibitori dell'aromatasi.
- Comporta ritardo nell'inizio della chemioterapia di almeno 2 settimane

▪ Crioconservazione ovocitaria:

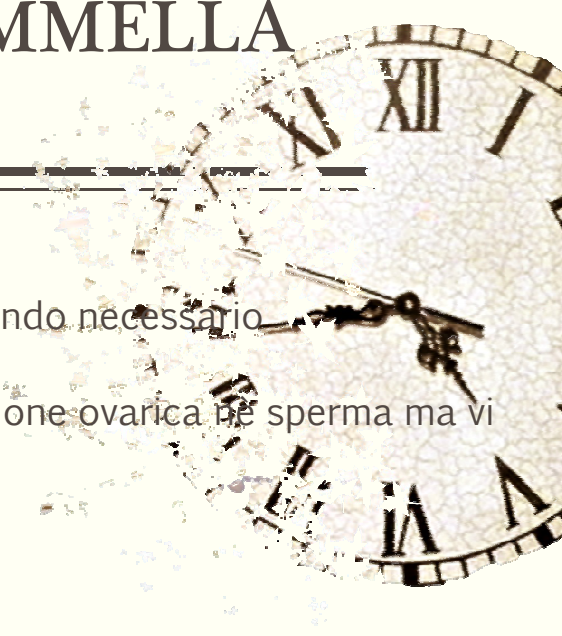
- Ovociti più fragili degli embrioni ma i miglioramenti nella loro conservazione hanno recentemente portato ad ottenere efficacia in fecondazione, embriogenesi e gravidanza.
- Non richiede partner.
- Comporta ritardo nell'inizio della chemioterapia di almeno 2 settimane
- Richiede stimolazione ovarica ormonale
- Il tasso di gravidanza è 1/3-1/4 di quello ottenuto da ovociti freschi.

Entrambe le tecniche hanno in comune 2 svantaggi principali: stimolazione ormonale e posticipo della terapia adiuvante di 4-6 settimane.

- *Christinat A et al Fertility after breast cancer. M 2012 Review.*
- *RCOG guideline Pregnancy and breast cancer 2*

FERTILITA' DOPO TRATTAMENTO PER K MAMMELLA

-PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'-



■ Conservazione tessuto ovarico:

- Rimozione laparoscopica di una porzione del tessuto ovarico o dell'intero ovaio e quando necessario scongelamento e reimpianto nella pelvi sia ortotopicamente che eterotopicamente.
- Può essere eseguita in qualsiasi momento del ciclo mestruale e non richiede stimolazione ovarica né sperma ma vi è il rischio di fallimento dell'innesto o di alterazione della qualità degli ovociti.
- sconsigliato nelle donne portatrici di mutazioni BRCA 1 e 2.

■ Soppressione ovarica con analoghi del GnRh

- L'uso del GnRh per preservare la funzionalità ovarica in donne sottoposte a chemioterapia è stato valutato in diversi studi con risultati controversi
- La somministrazione routinaria al di fuori da trial clinici non è attualmente raccomandata
 - *Bedaiwy et al 2011*: metanalisi comprendente 6 studi e 340 pazienti, il co-trattamento con GnRh ha aumentato notevolmente la proporzione di ripresa spontanea delle mestruazioni e ovulazione dopo CT rispetto ai controlli; tuttavia in tre studi il ritorno della funzionalità ovarica non si è tradotto in un aumento del tasso statisticamente significativo di gravidanze spontanee dopo CT
 - *Del Mastro et al 2011*: studio di 281 pazienti in cui è stata rilevata con l'uso del GnRh una riduzione dell'incidenza di menopausa precoce rispetto alle donne sottoposte a sola CT (26%vs9%).
 - *Munster et al 2012, Leonard et al 2010 e Gerber et al 2011*: non hanno mostrato un beneficio statisticamente significativo dell'uso di goserelina o triptorelina durante la CT adiuvante o neoadiuvante per la preservazione della funzionalità ovarica.

- *Christinat A et al Fertility after cancer. Maturitas. 2012 Review*
- *RCOG guideline Pregnancy after cancer 2011*

MANAGEMENT DELLA GRAVIDANZA DOPO UN K MAMMELLA -COUNSELLING-



- Attesa di almeno 2 anni prima di concepimento dopo k mammella
 - *finalizzata ad identificare casi con ricorrenza precoce e per completare terapia adiuvante*
 - Il tasso di ricorrenza di malattia è maggiore nei primi 3 anni dopo la diagnosi e poi si riduce, sebbene le ricadute a distanza possano verificarsi anche dopo 10 anni o più dalla diagnosi
 - Rispettare intervallo di almeno 4-6 mesi dalla fine della chemioterapia e il concepimento
- Se necessaria terapia con Tamoxifene, attesa di almeno 5 anni per concludere il trattamento
 - Eventualmente, se desiderio di prole sospendere Tamoxifene 3 mesi prima di concepimento
- Donne con metastasi: sconsigliare una nuova gravidanza data l'aspettativa di vita limitata e il trattamento delle metastasi che potrebbe compromettere la gravidanza

MANAGEMENT DELLA GRAVIDANZA DOPO UN K MAMMELLA - *IMPATTO DELLA GRAVIDANZA SUL RISCHIO DI RECIDIVA* -

L'outcome dopo trattamento per k mammella non è influenzato negativamente dalla gravidanza.

- *Ives et al 2007*: riporta tasso di sopravvivenza del 92% a 5 anni e 86% a 10 anni.
- *Mueller et al 2003, Blakely et al 2004, Rosenberg et al 2004, de Bree et al 2010*: la gravidanza in donne dopo un trattamento efficace per il cancro al seno non peggiora la prognosi

Secondo alcuni studi donne che concepiscono dopo k mammella hanno sopravvivenza migliore

- *Kroman et al 2008*: l'outcome di sopravvivenza migliore è proprio delle donne che concepiscono dopo il trattamento; questo probabilmente perché sono le donne più sane quelle che potranno concepire mentre quelle con prognosi peggiore o con ricaduta precoce non cercheranno una gravidanza.
- *Azim et al 2011*: metanalisi comprendente 1.244 donne rimaste gravide dopo il cancro al seno e oltre 18.000 controlli ha evidenziato che la gravidanza in donne sopravvissute al cancro al seno non influenza significativamente la sopravvivenza e può avere un effetto protettivo (le donne rimaste gravide dopo k mammella riduzione del 42% del rischio di morte vs donne che non sono rimaste gravide)

Nelle donne con BRCA i rischi associati ad una successiva gravidanza sono incerti

MANAGEMENT DELLA GRAVIDANZA DOPO UN K MAMMELLA - *OUTCOME DELLA GRAVIDANZA* -

La maggior parte delle gravidanze giunge a termine

- *Kroman et al 2008*: studio di 465 gravide di cui il 51% hanno partorito a termine, l'8% ha avuto un aborto spontaneo e il 41% ha fatto IVG.

Precedente chemioterapia non embriotossica per successivo concepimento

Non è stato visto aumento in malformazioni congenite o nati morti

- *Langagergaard et al 2006*: studio di 216 nascite da donne con pregresso k mammella in cui non è stato riscontrato nessun nato morto, non aumento malformazioni, non aumento in basso peso alla nascita e non rischio sostanziale per parto pretermine.
- *De Bree et al 2010, Dow et al 1994, Malamos et al 1996*: non aumentato tasso di nati pretermine, con basso peso alla nascita, anomalie congenite o morti neonatali
- *Dalberg et al 2006*: studio su 331 nascite mostra una tendenza verso aumento in malformazioni, parti pretermine < 32 sg e nati < 1500 g; tuttavia gli outcome avversi sono poco frequenti.

Non vi sono evidenze che l'allattamento aumenti il rischio di ricorrenza nelle donne che hanno completato il trattamento per k mammella

- *Gelber et al 2001*: ha valutato che l'allattamento era associato ad una migliore sopravvivenza rispetto alle donne che usavano il latte artificiale.

Gelber S et al International Breast Cancer Study Group. Effect of pregnancy on survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2001.

- F Et Al Breast Cancer In Pregnancy: Recommendations Of An International Consensus Meeting. Eur J Cancer. 2010*
- F Et Al Breast Cancer In Pregnancy. Lancet. 2012*
- F Et Al Observational Study On The Long Term Cognitive And Cardiac Outcome After Prenatal Exposure To Chemotherapy In Children 18 Months Or Older. L 2012*
- F Et Al. Prognosis Of Women With Primary Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Results From An International Collaborative Study. J Clin Oncol 2013*
- A Et Al Hematological Malignancies And Pregnancy: A final Report Of 84 Children Who Received Chemotherapy In Utero. Clin Lymphoma 2001*
- A, Neri N, Nambo MJ. Long-term Evaluation Of Cardiac Function In Children Who Received Anthracyclines During Pregnancy. Ann Oncol 2006*
- IA Jr Et Al Treatment Of Breast Cancer During Pregnancy: Regimen Selection, Pregnancy Monitoring And More... Breast. 2011*
- IA Jr Et Al Safety Of Pregnancy Following Breast Cancer Diagnosis: A Meta-analysis Of 14 Studies. Eur J Cancer 2011*
- IA Jr Et Al. Prognosis Of Pregnancy-associated Breast Cancer: A Meta-analysis Of 30 Studies. Cancer Treat Rev 2012*
- y Et Al Gonadotropin-releasing Hormone Analog Cotreatment For Preservation Of Ovarian Function During Gonadotoxic Hemotherapy: A Systematic Review A s. Fertility And Sterility 2011*
- LJ Et Al. Effects Of Pregnancy After Treatment For Breast Carcinoma On Survival And Risk Of Recurrence. Cancer 2004.*
- A Et Al Pregnancy-associated Breast Cancer: A Review For The Obstetrical Care Provider. J Obstet Gynaecol Can. 2011*
- nat A Et Al Fertility After Breast Cancer. Maturitas. 2012 Review.*
- stro L Et Al Effect Of Tha Gonadotropin-releasing Hormone Analogue Triptorelin On The Occurrence Of Chemotherapy-induced Early Menopause In Premenop n With Breast Cancer: A Randomized Trial. JAMA 2011*
- g K Et Al Birth Outcome In Women With Previously Treated Breast Cancer--a Population-based Cohort Study From Sweden. 2006*
- e E Et Al. Pregnancy After Breast Cancer. A Comprehensive Review. J Surg Oncol 2010*
- E Et Al Pregnancy Associated Breast Cancer And Pregnancy After Breast Cancer Treatment. J Ger Gynecol Assoc. 2011*
- H et al Pregnancy after breast-conserving surgery and radiation therapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr. 1994*

- CM et al Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. Journal of Clinical Oncology 2005*
- S et al International Breast Cancer Study Group. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2001.*
- AS et al Pregnancy-associated breast cancers: do they differ from other breast cancers in young women? Breast. 2012*
- KM et al Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. Cancer 2006*
- M et al Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. Hum Reprod Update. 2009*
- Et Al Pregnancy After Breast Cancer:population Based Study. Bmj. 2007 Jan 27;334(7586):194. Epub 2006*
- n N Et Al Danish Breast Cancer Cooperative Group. Pregnancy After Treatment Of Breast Cancer--a Population-based Study On Behalf Of Danish Breast Cancer Cooperative Group. Acta Oncol.2008*
- vergaard V Et Al Birth Outcome In Women With Breast Cancer. Br J Cancer. 2006*
- JK Et Al. Breast Cancer And Fertility. Curr Treat Options Oncol. 2012*
- JK Et Al Case Control Study Of Women Treated With Chemotherapy For Breast Cancer During Pregnancy As Compared With Nonpregnant Patients With Breast Cancer. Gynecol Oncol. 2013*
- os NA Et Al Pregnancy And Offspring After The Appearance Of Breast Cancer. Oncology. 1996*
- r BA Et Al. Childbearing And Survival After Breast Carcinoma In Young Women. Cancer 2003*
- r PN Et Al Randomized Trial Using Gonadotropin-releasing Hormone Agonist Triptorelin For The Preservation Of Ovarian Function During (Neo)adjuvant Chemotherapy For Breast Cancer. Journal Of Clinical Oncology 2012*
- s N Et Al Metastatic Involvement Of Placenta And Foetus In Pregnant Women With Cancer. Recent Results Cancer Res 2008*
- Guideline Pregnancy And Breast Cancer 2011*
- erg L Et Al. Childbirth And Breast Cancer Prognosis. Int J Cancer 2004*
- lsteren Et Al In Utero Exposure To Chemotherapy: Effect On Cardiac And Neurologic Outcome. J Clin Oncol 2006*
- kis D, Lishner M, Degendorfer P, Et Al. Maternal And Fetal Outcome After Breast Cancer In Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992*