

Carcinoma mammario in gravidanza

G. LOMBARDI, C. ARRIVI, A.M. FERRI, G. DI LEONE, P. AVITTO

RIASSUNTO: Carcinoma mammario in gravidanza.

G. LOMBARDI, C. ARRIVI, A.M. FERRI, G. DI LEONE, P. AVITTO

Il carcinoma della mammella in gravidanza è quel tumore che viene diagnosticato durante la gravidanza o l'allattamento e fino ad un anno dopo il parto.

I dati riportati in letteratura sono estremamente variabili, ma una stima attendibile, verificata anche nella nostra pratica clinica quotidiana, pone l'associazione intorno a valori del 2,5% di tutti i carcinomi mammari.

Inoltre sottolineiamo come il tumore della mammella sia soprattutto una patologia età-correlata, un dato importante proprio perché le donne tendono a concepire in età più avanzata rispetto al passato.

È stato calcolato un ritardo diagnostico compreso tra 5-10 mesi, dovuto sia ad una minore attendibilità dell'esame obiettivo, per la congestione della ghiandola mammaria, sia alla tendenza della donna a rimuovere la possibilità della malattia, sia alla paura che accertamenti diagnostici più approfonditi possano danneggiare il feto.

Bisogna, però, precisare che l'iter diagnostico rimane sostanzialmente invariato facendo uso, ovviamente, di tutti gli accertamenti necessari a minimizzare i rischi per il feto.

Il nostro intento è quello di porre l'attenzione sulla necessità che lo screening per il cancro al seno venga anticipato almeno a 34-35 anni di età e, in particolare, per quelle donne che stanno programmando una gravidanza.

SUMMARY: **Breast cancer in pregnancy.**

G. LOMBARDI, C. ARRIVI, A.M. FERRI, G. DI LEONE, P. AVITTO

Breast cancer in pregnancy is when this tumor is diagnosed during pregnancy or nursing and until one year after the birth.

The data observed in literature are extremely varying, but a reliable estimate, also verified in our daily clinical practice, sets the association around values of the 2,5% of all the mammary carcinoma.

It is important to underline that breast cancer is age-correlated because women have tendency to conceive in more advanced age in comparison to the past.

Diagnosis has a delay of among 5-10 months.

It is due to a smaller reliability of the objective examination, caused by the congestion of the mammary gland, to women's tendency to remove the possibility of the illness, and it is due to fear that deeper diagnostic checks can damage the fetus too.

Therefore, we have to specify that diagnostic iter remains substantially unchange using, obviously, every precautions necessary to minimize all risks for the fetus.

Our aim is to be careful about the necessity that screening for breast cancer has to be anticipated at least to 34-35 years of age and, in particular, for those women who are programming a pregnancy.

KEY WORDS: Carcinoma della mammella - Gravidanza in età avanzata - Cancro gestazionale del seno - Mastectomia radicale modificata - Interruzione di gravidanza e cancro al seno - Epidemiologia del cancro al seno in gravidanza. Breast's carcinoma - Pregnancy in advanced age - Cancer gestation of the breast - Radical Mastectomy Modified - Interruption of pregnancy and breast cancer - Epidemiology of the breast cancer in pregnancy.

Introduzione

Il carcinoma della mammella in gravidanza rappresenta il 2,5% di tutti i carcinomi mammari ed è, quindi, considerato una condizione patologica di raro riscontro (1-3 casi ogni 10.000 gravidanze).

Il carcinoma della mammella è un tumore ormono-sensibile ed età-correlato; un dato sicuramente importante, che non è sfuggito alla nostra osservazione, è quello secondo cui le donne tendono ad avere

figli in età più avanzata rispetto al passato. Questo è un fenomeno sociale che non può essere trascurato e che, sicuramente, influisce nel riscontro di un aumento di diagnosi di carcinoma della mammella.

Il presente studio ha lo scopo di ribadire l'importanza di una accurata ricerca anamnestica e di un approfondito esame obiettivo non solo nell'ambito dei normali controlli previsti in gravidanza ma anche, soprattutto, durante le visite pre-concezionali e in previsione del concepimento al fine di realizzare una profilassi veramente efficace.

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
D.A.I. Ginecologia, Ostetricia e Puericultura
(Direttore: P. Benedetti Panici)
Profiliassi e Diagnosi, Ginecologia Oncologica, Senologia - Progetto Donna
(Direttore: P. Avitto)

© Copyright 2005, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Discussione

Il carcinoma della mammella è un tumore ormo-

no-dipendente ed età-correlato. La sua incidenza cresce con l'aumentare dell'età, raggiungendo un picco intorno al 50° anno. In Italia si stima un'incidenza di circa 300.000 nuovi casi ogni anno. L'incidenza del carcinoma mammario è minore nelle regioni meridionali rispetto al centro e al nord Italia. Oltre all'età, sono da considerare fattori di rischio la familiarità, un menarca precoce e una menopausa tardiva, il numero dei parti a termine, le interruzioni di gravidanza, l'obesità e una dieta ricca in grassi, alcool e fumo, l'assunzione di estrogeni non associati a progestinici, mentre l'allattamento è un fattore protettivo. La spiegazione dell'effetto protettivo della gravidanza sembra essere dovuto ai cambiamenti ormonali. Si verifica infatti l'aumento sia degli estrogeni che del progesterone, della prolattina e del GH oltre alla presenza degli ormoni di origine placentare. Studi su ratti trattati con carcinogeni, hanno dimostrato l'effetto protettivo dovuto all'aumento dei citati ormoni che determinano una proliferazione e una differenziazione della ghiandola mammaria.

Per convenzione si definisce "cancro gestazionale del seno" un cancro che viene diagnosticato durante la gravidanza o l'allattamento e fino ad un anno dopo il parto. Le modificazioni ormonali associate alla gravidanza non costituiscono un elemento peggiorativo in senso prognostico, né la gravidanza è influenzata in alcun modo dalla neoplasia, che pare non produca effetti negativi specifici sul feto. Malgrado ciò, il cancro della mammella diagnosticato in gravidanza presenta mediamente uno stadio più avanzato rispetto alle neoplasie mammarie riscontrate in donne non gravide. Infatti, i dati disponibili presso il nostro Ambulatorio di Senologia evidenziano che lo stadio dei tumori al seno diagnosticati in gravidanza è in media più avanzato rispetto a quanto riscontrabile in donne non gravide. L'aumento di tale incidenza è imputabile soprattutto al ritardo diagnostico che riscontriamo, in questi casi, nelle donne che si rivolgono a noi per la prima volta, sia per l'atteggiamento psicologico della paziente che in gravidanza tende a rimuovere inconsciamente la possibilità della malattia, sia per l'erroneo intervento del medico che può minimizzare la presenza di una tumefazione o di un arrossamento comparso in gravidanza. Infatti, i procedimenti di screening per il cancro al seno da utilizzare in gravidanza non differiscono da quelli impiegati in donne non gravide durante ogni visita ginecologica e vanno raccomandati, nonostante le eventuali immotivate perplessità della donna gravida rispetto ad accertamenti diagnostici più approfonditi, richiesti per la caratterizzazione delle lesioni sospette.

Il mancato utilizzo della mammografia, unitamente ad una palpazione non efficace, dovuta all'aumento del volume e della sofficietà del seno, determinano infatti un ritardo nella diagnosi. L'interessamento

linfonodale nelle pazienti gravide risulta, infatti, 2,5 volte superiore rispetto alle pazienti non gravide, solitamente a causa del ritardo diagnostico, in genere da 5 a 10 mesi, dovuto sia ad un maggiore interessamento della paziente e del medico ai problemi inerenti la gravidanza sia ad una minore sensibilità dell'esame fisico per congestione gravidica della ghiandola mammaria. Le procedure diagnostiche da adottare in presenza di un nodulo mammario in pazienti gravide non differiscono sostanzialmente dal normale iter diagnostico comprendente ecografia, mammografia e, se necessario, agobiopsia, ed, eventualmente, biopsia chirurgica. Gli attuali mezzi diagnostici consentono, infatti, di individuare la lesione in uno stadio pre-clinico, cioè quando questa è inferiore al centimetro. Come esame di primo livello va ovviamente privilegiato l'esame ecotomografico. Tuttavia, qualora una mammografia debba essere necessariamente eseguita in gravidanza, occorre minimizzare il più possibile, con opportune schermature, la dose di radiazioni trasmesse al feto. Le dosi di radiazioni, infatti, sono molto inferiori rispetto a quelle che inducono, anomalie congenite. Il ricorso alla biopsia e all'agoaspirato, per masse palpabili, è consigliato, vista la maggiore percentuale (25%) di falsi negativi nella mammografia in donne in gravidanza, rispetto al 10% dei falsi negativi in donne non in gravidanza. Nell'eseguire un agoaspirato, è necessario avvisare il citopatologo che la paziente è in stato gravidico. Infatti risulta un aumento dei falsi positivi proprio perché l'epitelio mammario subisce delle modificazioni come, ad esempio, aumento del polimorfismo nucleare, presenza di nucleoli sporgenti e ridotta aggregazione cellulare. Nel caso in cui si debba sottoporre la gestante a biopsia in anestesia locale o, ad un intervento chirurgico in anestesia generale queste procedure possono essere eseguite in qualsiasi momento della gravidanza, senza particolari rischi per il feto.

È noto un aumento del tasso di infezione che può essere controllato con un'adeguata copertura antibiotica. È importante far sospendere la lattazione prima di eseguire una biopsia.

Per quanto riguarda la ricerca delle metastasi, l'iter diagnostico di una donna in gravidanza con il cancro della mammella, deve seguire un percorso diverso: è confermata l'ecografia del fegato; l'encefalo viene esaminato con la RNM anziché con la TC; la radiografia al torace viene effettuata perché utilizza una quantità di radiazioni che espongono il feto ad un rischio minimo e, comunque, anche qui il rischio viene ulteriormente ridotto con una schermatura corretta. La scansione ossea deve essere eseguita esclusivamente in presenza di una sintomatologia sospetta o di esami biochimici che evidenziano un interessamento osseo e utilizzando un catetere urinario per una più rapida escrezione del radioisotopo. Si preferiscono,

comunque, delle scansioni libere.

Trattamento

Il trattamento per il cancro allo stadio iniziale (I e II stadio) consiste in una mastectomia radicale modificata, unita a una toilette ascellare. La radioterapia di supporto va comunque evitata. Per la ricostruzione del seno si tende a posticipare l'intervento fino a dopo la lattazione. La radioterapia, in ogni caso, è altamente sconsigliata a causa dei rischi a cui sottopone il feto. L'unica eccezione è rappresentata da una diagnosi fatta nell'ultimo trimestre della gravidanza, proprio perché la paziente viene sottoposta alla cura dopo il parto. Una chemioterapia combinata migliora la sopravvivenza, però è elevato il rischio sia di teratogenesi che di carcinogenesi, soprattutto per il metotrexate. Quindi, nel primo trimestre non viene utilizzata perché altamente rischiosa.

Mentre, nel secondo e terzo trimestre, il rischio è legato ad un aumento dei nati morti e comporta dei limiti per la crescita del feto. Una donna sottoposta a chemioterapia deve comunque sospendere la lattazione perché il farmaco viene eliminato anche attraverso il latte. La lattazione deve essere sospesa anche in previsione di un intervento chirurgico per ottenere una riduzione del volume e della vascolarizzazione della mammella. La terapia ormonale, invece, è sconsigliata dato che il tamoxifene è risultato potenzialmente teratogeno e la maggior parte delle donne incinte è comunque negativa per i recettori degli estrogeni.

L'interruzione di gravidanza è indicata solamente se la madre viene sottoposta a chemioterapia o radioterapia durante il primo trimestre per i rischi troppo elevati a cui andrebbe incontro il feto. In letteratura non è documentata la possibilità di metastasi al feto

ma sono state ritrovate metastasi alla placenta anche se di raro riscontro. Per quanto concerne il cancro in stadio avanzato (III e IV stadio), il trattamento deve essere concordato con la paziente e i familiari in considerazione dell'elevato rischio di mortalità per la paziente stessa e dell'elevato rischio per il feto se il trattamento di chemioterapia viene intrapreso nel primo trimestre.

Conclusioni

Dall'attenta analisi di quanto esposto e visto l'aumento dell'incidenza del carcinoma della mammella in gravidanza, soprattutto per le gravidanze in età avanzata, riteniamo necessario evidenziare l'opportunità di anticipare a 34-35 anni la prevenzione per il tumore della mammella, in particolare per le donne che stanno programmando una gravidanza. Pertanto, oltre ad eliminare i fattori di rischio, quali ad esempio, l'alcool, fumo, sovrappeso e a favorire un'alimentazione equilibrata, ricca in frutta e verdura, è essenziale sottoporsi ad uno screening accurato qualora la paziente abbia programmato una gravidanza e abbia superato i 34-35 anni di età. I procedimenti di screening per il cancro al seno da utilizzare in gravidanza non differiscono da quelli impiegati in donne non gravide durante ogni visita ginecologica e vanno raccomandati, nonostante le eventuali immotivate perplessità della donna gravida rispetto ad accertamenti diagnostici più approfonditi, richiesti per la caratterizzazione delle lesioni sospette. È altamente consigliato, per una donna che abbia avuto un cancro al seno attendere almeno due o tre anni prima di intraprendere una gravidanza. Questo tempo è necessario per verificare che non vi sia una recidiva e, quindi, per permettere una gravidanza senza rischi aggiunti.

Bibliografia

1. SAUNDERS C., HICKEY M., IVES A.: *Breast cancer during pregnancy*. Int J Fertil Womens Med, 49(5):203-7, 2004. PMID: 15633475 (PubMed - in process).
2. KINNUNEN T.I., LUOTO R., GISSLER M., HEMMINKI E., HILAKIVI-CLARKE L.: *Pregnancy weight gain and breast cancer risk*. BMC Womens Health, 21;4(1):7, 2004. PMID: 15498103 (PubMed - as supplied by publisher).
3. SWEENEY C., BLAIR C.K., ANDERSON K.E., LAZOVICH D., FOLSOM A.R.: *Risk factors for breast cancer in elderly women*. Am J Epidemiol, 160(9):868-75, 2004. PMID: 15496539 (PubMed - indexed for MEDLINE)
4. WEISZ B., MEIROW D., SCHIFF E., LISHNER M.: *Impact and treatment of cancer during pregnancy*. Expert Rev Anticancer Ther, 4(5):889-902, 2004. PMID: 15485322 [PubMed - in process]
5. BRAUN M., HASSON-OHAYON I., PERRY S., KAUFMAN B., UZIELY B.: *Motivation for giving birth after breast cancer*. Psychooncology. [Epub ahead of print] PMID: 15, 3867:67, 2004 [PubMed - as supplied by publisher].
6. GINOPOULOS P.V., MICHAEL G.D., KOUROUNIS G.S.: *Pregnancy associated breast cancer: a case report*. Eur J Gynaecol Oncol. 25(2):261-3. PMID: 15032300 [PubMed - indexed for MEDLINE].
7. WOBBS M.H., DE GROOT M.R., BRONS J.T., SMIT W.M.: *Pregnancy and chemotherapy; an apparent contradiction* Ned Tijdschr Geneesk, 21;148(8):349-52, 2004 . Dutch. PMID: 15032086 [PubMed - indexed for MEDLINE].
8. PORTA R.P., FRANCO C., COSMI E.V., MONTRUCCOLI G., CAVAZZANA A.O.: *Pregnancy-associated breast cancer*. Breast J 10(2):169, 2004. No abstract available. PMID: 15009053 [PubMed - indexed for MEDLINE]

9. PIKE M.C., PEARCE C.L., WU A.H.: *Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary*. *Oncogene*. 2004 Aug 23; 23 (38): 6379-91. review PMID: 15322512 [PubMed - indexed for MEDLINE].
10. PECCATORI F., MARTINELLI G., GENTILINI O., GOLDFIRSCH A.: *Chemotherapy during pregnancy: what is really safe?* *Lancet Oncol*, 2004 Jul; 5 (7):398. No abstract available PMID:15231245 [PubMed - indexed for MEDLINE].
11. KOIVUNEN D.G.: *Breast cancer and pregnancy*. *Curr Surg*, 2003 Jan-Feb; 60 (1):3-7 PMID:15214307 [PubMed - indexed for MEDLINE].
12. WIESENDER E.D., PEREIRA C.: *Breast cancer in pregnancy*. *J Obstet Gynaecol*, 1997; 17 (4):360-2. PMID: 15511885 [PubMed - in Process].
13. REARDON D.C.: *Abortion and breast cancer*. *Lancet*. 2004 Jun 5; 363 (9424): 1910-1. No abstract available. PMID: 15183642 [PubMed - indexed for MEDLINE].
14. MESHIKHES A.W., AL-MUBAREK M.A., AL-TUFAI A.A.: *Breast cancer during pregnancy and lactation*. *Saudi Med J*. 2004 Apr; 25 (4):531-2. No abstract available. PMID: 15083234 [PubMed - indexed for MEDLINE].
15. RUTGERS E.J.: *Follow-up care in breast cancer*. *Expert Rev Anticancer Ther*. 004 Apr; 4 (2):212-8. Review. PMID: 15056051 [PubMed - indexed for MEDLINE].
16. REED W., HANNISDAL E., SKOVLUND E., THORENSEN S., LILLENG P., NESLAND J.M.: *Pregnancy and breast cancer: a population-based study*. *Virchows Arch*, 2003 Jul; 443 (1):44-50. Epub 2003 May 20 PMID: 12756565 [PubMed - indexed for MEDLINE].
17. ROSNER D., YEH J.: *Breast cancer and related pregnancy: suggested management according to stages of the disease and gestational stages*. *J Med* 2002; 33 (1-4): 23-62. Review. [PubMed - indexed for MEDLINE].
18. PUCKRIDGE P.J., SAUNDER C.M., IVES A.D., SEMMENS J.B.: *Breast cancer and pregnancy: a diagnostic and management dilemma*. *ANZ J Surg* 2003 Jul; 73 (7):500-3 PMID: 1286 [PubMed - indexed for MEDLINE].
19. FITZPATRICK M.: *Risk factors*. *Lancet* 7;363(9407):500, 2004. No abstract available. PMID: 14962547 [PubMed - indexed for MEDLINE].
20. MARTIN CANADAS F., MORILLO CONEJO M., DIAZ M., JOFRE J.J., VIDAL F., GONZALEZ-SICILIA MUNOZ E., CARRASCO RICO S.: *Breast cancer and pregnancy. Analysis of our casuistry and literature review*. *Ginecol Obstet Mex*. 71:387-93, 2003. Spanish. PMID: 14619692 [PubMed - indexed for MEDLINE].
21. PETREK J., SELTZER V.: *Breast cancer in pregnant and postpartum women*. *J Obstet Gynaecol Can*. 25(11):944-50, 2003. Review. PMID: 14608445 [PubMed - indexed for MEDLINE].
22. RUGO H.S.: *Management of breast cancer diagnosed during pregnancy*. *Curr Treat Options Oncol*, 4(2):165-73, 2003. Review. PMID: 12594943 [PubMed - indexed for MEDLINE].
23. WOO J.C., YU., HURD T.C.: *Related Articles, Links Breast cancer in pregnancy: a literature review*. *Arch Surg*, 138(1):91-8, 2003; discussion 99. Review. PMID: 12511159 [PubMed- indexed for MEDLINE].
24. BERRY D.L., THERIAULT R.L., HOLMES F.A., PARISI V.M., BOOSER D.J., SINGLETARY S.E., BUZDAR A.U., HORTOBAGYI G.N.: *Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol*. *J Clin Oncol*, 17(3):855-61, 1999. PMID: 10071276 [PubMed - indexed for MEDLINE].
25. DIFRONZO L.A., O'CONNELL T.X.: *Diagnosing and Treating Breast Cancer in the Pregnant Woman*. *Medscape Womens Health* 2(10):1,1997. PMID: 9746706 [PubMed as supplied by publisher].
26. BARNAVON Y., WALLACK M.K.: *Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast*. *Surg Gynecol Obstet*. 171(4):347-52, 1990. Review. PMID: 2218844 [PubMed - indexed for MEDLINE].