

Carcinoma della mammella in gravidanza: caso clinico



Ann. Ital. Chir., LXXIII, 3, 2002

F. Cammisuli*, V. Catania, A. Santuccio,
I. Mirone, P. Pagano, A. Cavallaro

U.O. Chirurgia Apparato digerente
Azienda Policlinico - Catania

*Cattedra di Chirurgia Oncologica - Università di Catania

Introduzione

Il carcinoma della mammella è la più comune causa di morte per tumore nelle donne; in Italia negli anni '90 si sono verificati 30000 nuovi casi/anno di cancro e 11000 morti/anno (1997), rappresentando il 18% di tutte le morti per cancro nelle donne (1). Un caso su sei si presenta in donne con età minore di 45 anni, quindi in età fertile e con probabilità di avere una gravidanza.

Questa, da sempre considerata una protezione per il carcinoma della mammella, determina un'alterazione degli equilibri ormonali che, soprattutto nel primo trimestre di gestazione, può incrementare il rischio di contrarre un carcinoma della mammella in donne predisposte o portatrici di malattia infraclinica. Occorrono circa otto anni perché un carcinoma della mammella si manifesti clinicamente, quindi s'ipotizza che, un cancro diagnosticato dopo il parto sia sicuramente influenzato dalla gestazione.

Il cancro della mammella in gravidanza è relativamente raro (2.8% in 45881 gravide sec. White 1995 e di 2.2 in 10000 gravidanze sec. Torres 1975) (2).

Caso clinico

La paziente D.D.R di anni 36, anamnesi familiare generica e specifica negativa per neoplasia, menarca a 14 anni

Abstract

BREAST CARCINOMA DURING PREGNANCY: A CASE REPORT

Breast cancer is a rare, but frequently hidden pathology. A woman, 36 years old, during the early months of pregnancy found a little tumor in her right breast.

A fine needle biopsy was negative for cancer.

Despite this, the tumor rose and two months after delivery (the patient breast-fed her daughter for a month), she had pain in the right axillary region and the tumors involved all superior dials of the right breast. A Madden mastectomy was performed.

The histopathological report was: ductal invasive breast cancer 3 of 19 lymph nodes involved, stage IIIA, TNM pT3N2M0, ER -, PgR +-.

Chemotherapeutic regimens were: at first ADM 75 mg/m² for 5 cycles, and after CMF 1-8 for 6 cycles.

After six months the woman had a cutaneous recurrence in the scar of mastectomy, treated with surgery and RT.

Thirteen months after, she had lung MTS and then brain MTS. The patient died thirty months after the mastectomy.

The surgeons have to discover the women high-risk for the breast cancer before and during the pregnancy.

Excisional biopsy is the diagnostic procedure of choice for breast lump during pregnancy.

When a breast cancer develops during a pregnancy, the surgeon has to operate immediately the tumors.

Chemotherapeutic regimens should be delayed until the second or third trimester or after delivery.

Key words: Breast, cancer, pregnancy.

con caratteri regolari per flusso, durata e intensità. Sposata, con due figli; la prima gravidanza è avvenuta all'età di 31 anni, la seconda all'età di 36 anni; ha allattato per due mesi dopo la prima gravidanza e per un mese dopo la seconda.

Fumatrice (10 sigarette/dì), non beve alcolici.

La paziente riferì l'inizio della sintomatologia a circa 11 mesi prima di venire alla nostra osservazione, epoca in cui notò la comparsa di una neoformazione a carico della mammella destra.

La signora eseguì una mammografia che evidenziò una formazione nodulare a contorni non perfettamente net-

ti ed una ecografia che mise in evidenza un nodulo solido di 2 cm. Consultato un sanitario, le fu consigliato di ripetere l'esame ecografico, ma contemporaneamente la paziente entrò in gravidanza. Durante la gestazione, la signora notò un aumento progressivo di volume della neoformazione, e al settimo mese, fu eseguita una nuova ecografia che mise in evidenza un nodulo solido di 4,17*3,92 cm di diametro.

Un agoaspirato eseguito in tale contesto diede esito negativo per neoplasia maligna.

La paziente portò a termine la gravidanza ed allattò in ambedue i seni la bimba per un mese. Improvvisamente accusò dolore all'ascella destra e notò la presenza in tale regione di una neoformazione. Ha chiesto quindi ricovero presso il nostro Istituto per le indagini e le terapie del caso. All'esame obiettivo, la mammella sinistra era normale per età e sesso, la destra all'ispezione presentava una grossa tumefazione che interessava i quadranti superiori, ricoperta da cute a buccia d'arancia, ma senza iperemia.

Alla palpazione si apprezzava una massa delle dimensioni di circa 6 cm che interessava i quadranti superiori, a limiti netti, di consistenza dura, mobile rispetto ai piani sottostanti, non dolente. Il cavo ascellare destro presentava linfonodi aumentati di volume di cui uno di 2 cm circa di consistenza dura elastica, mobile rispetto ai piani sottostanti, a limiti netti, ma dolente.

All'ecografia la mammella destra appariva ad ecostruttura disomogenea per la presenza di una voluminosa formazione ipoecogena, del diametro massimo di 5 cm, a contorni irregolari, ad ecostruttura disomogenea. Al cavo ascellare si visualizzavano alcune formazioni ipoecogene tondeggianti, da riferire a linfonodi, le maggiori delle quali hanno diametri di circa 1,8-2 cm. La mammella controlaterale non mostrava alterazione ecostrutturali degne di nota.

La mammografia metteva in evidenza una neoformazione a destra, al quadrante supero-esterno, di circa 6,5 cm con presenza di microcalcificazioni sospette per CA.

La stadiazione pre-operatoria era negativa.

All'intervento chirurgico è stata eseguita una mastectomia radicale dx secondo Madden con svuotamento del cavo ascellare previa biopsia escissionale con esame anatomo-patologico estemporaneo positivo per carcinoma.

All'esame istologico definitivo, l'anatomo-patologo confermava la diagnosi di carcinoma duttale infiltrante scarsamente differenziato. In evidenza anche aspetti mucinosi e di carcinoma midollare atipico, marcato pleomorfismo nucleare, elevato indice mitotico, necrosi massiva, infiltrato linfocitario intratumorale assente e peritumorale moderato; invasione linfatica presente; nel restante parenchima mammario diffusa mastopatia fibroadenosica con lobuli in attività secretiva; cute e capezzoli indenni da neoplasia.

Metastasi linfonodali confluenti ed isolate di tipo massivo a 3/19 linfonodi ascellari esaminati. Stadio TNM: III A (pT3 N2 MX).

Determinazione ICC dei recettori ormonali: ER negativa, PgR positività focale. Grado istologico 3 secondo S.B.R; Indice prognostico di Nottingham: 7.3.

Quarantotto ore dopo l'intervento chirurgico, la paziente iniziava la chemioterapia con ADM 75 mg/mq (5 cicli), successivamente si proseguiva con un protocollo sec. CMF 1-8. La leucopenia conseguente alla terapia antitumorale era trattata con l'uso di GM-CSF 150 mcg.

Risultati

Sei mesi dopo l'intervento chirurgico, la paziente presentava una neoformazione in corrispondenza della cicatrice chirurgica da pregressa mastectomia.

Questa è stata asportata in anestesia locale: la successiva diagnosi è stata di recidiva di carcinoma duttale infiltrante in sede sottocutanea estesa alla fascia e alla muscolatura pettorale. Successivamente era eseguita radioterapia nella zona di asportazione della recidiva con booster sulla cicatrice. Per circa un anno dall'intervento chirurgico (i.ch.) il monitoraggio sia ematologico sia strumentale era negativo per ripresa di malattia.

Dopo 13 mesi dall'i.ch. ad una Rx standard del torace era riscontrata una immagine sospetta per recidiva metastatica al lobo inferiore del polmone destro con aumento dei markers. Eseguita una Tac torace, era confermata la suddetta diagnosi, rilevando due formazioni, ambedue al polmone dx. La paziente era sottoposta a torcotomia postero-laterale destra ed a metastasectomia delle lesioni polmonari (1.7x1.3 e 1.5 diametro max) positive per mts di CA solido trabecolare.

Veniva eseguita chemioterapia con paclitaxel 175 mg/mq e.v. 3 settimane per 4 cicli.

Dopo circa 2 anni dall'i.ch., iniziavano disturbi neurologici con vertigini, diplopia e atassia; una Tac encefalo riscontrava 2 neoformazioni secondarie rispettivamente nell'emisfero Dx e Sn, di \emptyset rispettivo di 1,5 e di 2 cm. La paziente eseguiva radioterapia encefalica, ottenendo una risposta parziale con riduzione del diametro delle 2 neoformazioni; la signora aveva un netto miglioramento del performance status, che le consentiva la ripresa di una normale vita di relazione.

Dopo 26 mesi dall'i.ch. comparivano tumefazioni laterocervicali dx e sn riconducibili ad un coinvolgimento metastatico di quelle linfoghiandole.

È stata quindi eseguita chemioterapia sec. GEM 1000 mg/mq giorni 1°, 8°, 15° e VNR giorni 1°, 15°, 21°, cicli di 28 giorni.

Seguì una compromissione dello stato generale e il decesso avvenne 30 mesi dopo il primo intervento chirurgico.

Discussione

Un attento programma di screening deve individuare, nell'ambito della popolazione femminile in età fertile, le

donne a maggior rischio di contrarre un carcinoma della mammella e quindi chi deve essere sottoposta ad accurati controlli e visite cliniche sul seno prima di intraprendere una gravidanza.

La familiarità è uno dei fattori di rischio più conosciuti: donne con un parente di primo grado con carcinoma mammario hanno un rischio relativo x 2 rispetto alla popolazione generale.

Un fattore di rischio individuale è l'età alla prima gravidanza: tale evento, verificandosi in giovane età (3) riveste un ruolo protettivo, così come la pluriparità e l'allattamento.

A partire dai primi anni Ottanta Adami et Al., in Svezia, nel 1980, Kvale e Reuch in Norvegia nel 1987, Ewert e Duffy in Danimarca nel 1988, prospettarono che la gravidanza non conferisce sempre una protezione verso il cancro.

L'età precoce della prima gravidanza è un fattore protettivo per le donne che hanno la prima gravidanza prima dei venti anni, con un rischio di carcinoma mammario del 50% inferiore rispetto alle nullipare e, ulteriori gravidanze a termine ottenute in qualsiasi età aggiungono un piccolo incremento nella protezione.

L'effetto protettivo diminuisce quindi con l'avanzare dell'età della prima gravidanza: nelle donne in cui essa è superiore ai 30 anni c'è un aumento del rischio di 2-5 volte di contrarre un carcinoma rispetto a quelle in cui tale età è minore di 19 anni (3), (4).

Le nullipare, rispetto alle pluripare hanno un rischio relativo di contrarre un carcinoma della mammella di 1,4 (3). Le gravidanze interrotte non conferiscono alcuna protezione e potrebbero aumentare il rischio (5).

La protezione da gravidanza è una conseguenza del potente stimolo differenziativo degli ormoni sull'epitelio mammario, le cui cellule acquisiscono un ciclo cellulare più lento, consentendo più tempo per le riparazioni del DNA in fase G1 e quindi ridurrebbe il numero di cellule suscettibili di trasformazione maligna (6).

Se la gravidanza è interrotta precocemente, invece, lo stimolo proliferativo del primo periodo della gravidanza non verrebbe adeguatamente bilanciato da quello della gravidanza a termine.

Appare pertanto chiaro che esistono due effetti contraddittori della gravidanza sul rischio di cancro della mammella: la protezione e l'incremento del rischio.

Si assiste ad un incremento del rischio che dura circa 10 anni (7), (8) seguito da una riduzione a lungo termine: ciò è particolarmente evidente nella prima gravidanza.

L'incremento del rischio è dovuto alla proliferazione e crescita delle cellule, per la lattazione, che può portare allo sviluppo di mutazioni. Inoltre l'alto livello di ormoni può determinare lo sviluppo di cancri subclinici.

Nel primo trimestre c'è un rapido incremento del livello d'estradiolo biodisponibile con un aumento della proliferazione cellulare.

Procedendo la gravidanza si hanno due effetti positivi: abbassamento della prolattina ed aumento dei livelli di

sex-ormon-binding-globulin (SHBG) con conseguenziale abbassamento dei livelli di estradiolo biodisponibile. Inoltre la gravidanza (7), previene gli stadi precoci della carcinogenesi, ma promuove i tardivi stadi del processo.

Le gravidanze gemellari, secondo un recente rapporto (9) conferiscono maggiore protezione che può dipendere da un aumento sierico di SHBG, gonadotropine corioniche e alfa-fetoproteina.

Recentemente Narod (10) ha rilevato una riduzione dell'effetto protettivo della gravidanza in donne portatrici di mutazione BRCA1 e BRCA2: le portatrici della mutazione che hanno avuto gravidanze hanno più rischio di sviluppare cancro entro i 40 anni delle portatrici nullipare.

Anche una prima gravidanza precoce non conferisce protezione a queste pazienti.

Sembra che le non portatrici, almeno su modelli animali, abbiano un epitelio duttale più differenziato e con minore frazione di crescita.

Secondo Narod il tessuto mammario nelle pazienti mutate con BRCA1 non si differenzia durante la gravidanza; inoltre le stesse pazienti possono essere più suscettibili ai carcinogeni durante i periodi di alta esposizione agli ormoni sessuali.

Un allattamento di lunga durata potrebbe proteggere in quanto ritarda la ripresa dei cicli ovulatori (11) (12) (13). Nelle popolazioni cinesi in cui è normale una lunga durata nell'allattamento, il rischio relativo di cancro della mammella si riduce approssimativamente del 30% per ogni cinque anni cumulativi di allattamento. La gravidanza influenza l'evoluzione del carcinoma della mammella attraverso dei meccanismi ormonali (14) (15) (16). L'estradiolo, l'estrone e l'estriolo hanno la stessa capacità carcinogenetica, quindi non esistono frazioni di estrogeni protettive sulla mammella; il progesterone non si oppone allo stimolo proliferativo degli estrogeni, ma, piuttosto, lo potenzia.

La SHBG (17) è una proteina di origine epatica che permette il trasporto in circolo degli ormoni sessuali e solamente gli steroidi non legati alla SHBG (quota libera) sono biologicamente attivi.

La gravidanza, l'uso di anticoncezionali orali, l'obesità, le alterazioni della funzione tiroidea o della funzione epatica, l'iperandrogenismo, possono influire sulla produzione e sulla capacità legante della SHBG. L'aumento della quantità di estradiolo libero è quindi conseguenza di molteplici fattori.

In gravidanza si assiste inoltre ad un maggiore livello di cortisonici che concorre ad una diminuzione dell'immunità fino alla 20esima settimana e che può avvantaggiare l'impianto e la crescita delle cellule neoplastiche. La congestione vascolare gravidica aumenta inoltre la possibilità di disseminazione attraverso le vene così come il maggiore flusso linfatico.

Secondo Innes (18), il fumo di sigarette nelle pazienti molto giovani durante la prima gravidanza può incrementare il rischio di un cancro mammario a precoce insorgenza. La manifestazione clinica del cancro della

mammella in gravidanza è il rilievo di una massa palpabile. Il capezzolo presenta una iperpigmentazione che vira appena al rosso vinaceo, ma può essere fisiologico in gravidanza, tuttavia la persistenza unilaterale di colore nettamente vinaceo è motivo di approfondimento diagnostico.

La mammografia non è particolarmente utile nelle gravide a causa sia dell'incremento di densità del parenchima mammario, sia in considerazione dell'opportunità o meno di sottoporre il feto a rischio di radiazione. L'ecografia e l'eco-color doppler rappresentano le metodiche più sicure e nello stesso tempo meno invasive.

L'agobiopsia ecoguidata, se eseguita da mani esperte, rappresenta l'indagine che potrà chiarire i dubbi che potevano insorgere sia durante la visita clinica che durante l'esame ecografico sulla natura della lesione.

Una nuova metodica, non pericolosa per il feto, che nei prossimi anni potrà essere usata routinariamente per le gravide è la risonanza magnetica, che grazie ai nuovi apparecchi a doppia bobina e all'utilizzo del contrasto con gadolinio, permette di acquisire immagini ad alta definizione.

Conclusioni

La problematica del cancro della mammella in gravidanza è varia e controversa.

Il problema indubbiamente più grave è il ritardo della diagnosi, in quanto a volte i medici in questo particolare periodo della donna hanno come obiettivo solo il proseguimento della gestazione, pensando che tutte le altre patologie cui può andare incontro la gestante siano secondarie e procrastinabili.

Noi pensiamo che un nodulo mammario messo in evidenza con l'esame clinico od una ecografia od una mammografia in gravidanza o non, debba essere asportato, in quanto tale metodica è l'unica che può dare una certezza diagnostica. La paziente che scopre di avere un cancro della mammella nei primi tre mesi di gravidanza ha due possibilità: effettuare un aborto terapeutico, e quindi trattare la neoplasia secondo i canoni dell'arte medica, oppure continuare la gravidanza, eseguire una mastectomia con toilette del cavo ascellare senza l'effettuazione né di CT, né di RT. Questa durante tutta la gravidanza non si può eseguire per l'impossibilità di schermare il feto dalle radiazioni.

Donegan (1987) rileva una sopravvivenza a 5 anni del 62% per donne sottoposte ad aborto terapeutico comparato al 54% per quelle pazienti nelle quali la gravidanza fu completata, mentre King e coll. nel 1985 non rilevarono nessuna differenza tra i due gruppi di pazienti dopo averle divise secondo lo stadio della malattia. Nel II trimestre si esegue sempre una mastectomia totale con toilette del cavo ascellare.

L'uso di chemioterapici antitumorali in gravidanza (19) è controverso: si è accertato che molti agenti, includenti

le antracicline, liberamente attraversano la placenta. Gli antimetaboliti come il metotrexate ed il 5-FU sono ritenuti sicuramente teratogenici. Nessun antitumorale è totalmente sicuro. Le donne (20) trattate in gravidanza con antitumorali hanno il 12.7% di malformazioni fetali. L'uso della doxorubicina e ciclofosfamide (AC), per 4 cicli ogni 21 giorni, è spesso adoperata; pare infatti che la doxorubicina sia utilizzabile nel 2° e 3° trimestre. Maggiore prudenza occorre per il trattamento con la ciclofosfamide (21).

Nel III trimestre se la paziente ha un tumore T1N0M0 si può eseguire la quadrantectomia con toilette del cavo ascellare, rimandando la RT dopo il parto. Se il tumore è un T1N1 si esegue la quadrantectomia con toilette del cavo rimandando sia la RT sia la CT dopo il parto.

Se T >1 si esegue una mastectomia radicale con toilette del cavo omolaterale rimandando la CT dopo il parto.

La chemioterapia va iniziata il più precocemente possibile per questo, a volte, si può pilotare il parto non appena è raggiunta la maturità fetale (22).

Donne trattate nel terzo trimestre di gravidanza hanno una prognosi peggiore (8-10% di sopravvivenza a 5 anni) rispetto a quelle trattate nei primi due trimestri o durante il periodo del post-parto (16% sec. White.).

La paziente da noi seguita, nonostante la gravità della malattia, grazie ad un accurato ed intenso follow up che ci ha permesso di intervenire sia chirurgicamente sia con RT e CT e ad uno studio precoce delle recidive, ci ha permesso di prolungare la sopravvivenza fino a 30 mesi dall'intervento chirurgico (23).

Riassunto

Gli A.A. descrivono il caso di una donna di 36 aa che nel corso della seconda gravidanza sviluppò un carcinoma della mammella dx. Tale patologia fu sottovalutata durante la gravidanza e solo dopo il parto fu posta la corretta diagnosi. Dopo la mastectomia e i trattamenti antitumorali, la paziente sviluppò, in ordine cronologico una metastasi sulla cicatrice chirurgica, una MTS al polmone, poi encefaliche e quindi linfonodali latero-cervicali. Morì trenta mesi dopo il primo intervento chirurgico. Gli A.A. pongono l'accento su di un più attento screening delle patologie mammarie prima e durante la gravidanza, specialmente nelle pazienti a rischio. Parole chiave: Mammella, carcinoma, gravidanza.

Bibliografia

- 1) Bonadonna G., Valagussa P.: *Neoplasie della mammella*. Medicina Oncologica, VI ed., Ed. Masson, 1999.
- 2) White T.: *Prognosis of breast cancer for pregnant and nursing women: analysis of 1413 cases*. Surg Ginecol Obstet, 100:661, 1955.
- 3) MacMahon B., Cole P. et al.: *Age at First Birth and Breast Cancer Risk*. Bull Org Santé, 43:209-21, 1970.

- 4) Trichopoulos D., Hsieh C., MacMahon B.: *Age at first birth and breast cancer risk*. Int J Cancer, 31:701, 1983.
- 5) Brind J., Chinchilli V., Severs W., Summy-Long J.: *Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis*. J Epidemiol Comm Health, 50:481, 1996.
- 6) Russo J., Tay L., Russo I.: *Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis*. Breast Cancer Res Treat, 2:5, 1982.
- 7) Brussi P., Negri E., LaVecchia C.: *Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy*. BMJ, 47:757, 1988.
- 8) Rosner B., Colditz G., Willet W.: *Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer. The Nurses Health study*. Am J Epidemiol, 139:819, 1994.
- 9) Lambe M., Hsieh C. et al: *Maternal risk of breast cancer following multiple births: a nationwide study in Sweden*. Cancer Causes and Control, 7(5):533-538, 1996.
- 10) Narod S.A.: *Pregnancy Increases Breast Cancer Risk in Women With BRCA1, BRCA2 Mutations*. Lancet, 354:1846-1850, 1999.
- 11) Romieu I. et al.: *Breast Cancer and Lactation History in Mexican women*. Am J Epidemiology, 143:543-52, 1996.
- 12) Lethaby A.E. et al.: *Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or for diagnosis*. Int J Cancer, 67:751-55, 1996.
- 13) Michels B.K. et al.: *Prospective assessment of breastfeeding and breast cancer incidence among 89887 women*. The Lancet, 343:431-436, 1996.
- 14) Secreto G.: *Fisiopatologia della mammella*. Da: "Manuale di Senologia Oncologica". Ed. Masson, 1994.
- 15) Bernstein L. et al.: *Higher maternal levels of free estradiol in first compared to second pregnancy early gestation differences*. J Natl Cancer Inst, 76:1035, 1986.
- 16) Bernstein L., Henderson B.E., Ross R.: *Etiology of Cancer: Hormonal Factors da Cancer. Principles and Practice* (5th Ed.), ed. Lippincott-Raven, 1977.
- 17) Berrino F., Micheli A., Muti P.: *Epidemiologia e fattori di rischio del carcinoma della mammella*. Da "Manuale di Senologia Oncologica", Ed. Masson, 1994.
- 18) Innes K.E., Byers T.E.: *Smoking during pregnancy and breast cancer risk in very young women (United States)*. Cancer Causes Control, 12(2):179-85, 2001, Feb.
- 19) Harris J., Morrow M., Norton L.: *Malignant Tumors of the Breast*. Da "Cancer", Principles and Practice (5th Ed.) ed. Lippincott-Raven, 1977.
- 20) Schapira D., Chudley A.: *Successful pregnancy following continuous treatment with combination chemotherapy before conception and throughout pregnancy*. Cancer, 54:800, 1984.
- 21) Kirson B. et al: *Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy*. Obstet Gynecol, 72:462, 1988.
- 22) Willemsse P., van der Sijde R., Sleijfer D.: *Combination chemotherapy and radiation for stage IV breast cancer during pregnancy*. Gynecol Oncol, 36:281, 1990.
- 23) Petrek J., Dukoff R., Rogatko A.: *Prognosis of pregnancy associated breast cancer*. Cancer, 67:869, 1991.

Autore corrispondente:

Dott. Vito CATANIA
Via G. D'Annunzio, 125
95127 CATANIA
Telefono: 095-375056
Cell.: 338/7600738

