

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA
Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche



Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**“Gravidanza dopo carcinoma della mammella: revisione
sistematica della letteratura e meta-analisi”**

Relatore:

Prof. Matteo Lambertini

Correlatore:

Prof.ssa Lucia Del Mastro

Candidato:

Chiara Sertoli

ANNO ACCADEMICO 2020/2021

Indice

<i>Epidemiologia</i>	3
<i>Classificazioni del carcinoma della mammella e terapie</i>	7
<i>Carcinoma della mammella nelle donne giovani</i>	12
<i>Oncofertilità</i>	14
<i>Obiettivo dello studio</i>	21
<i>Materiali e metodi</i>	21
<i>Risultati</i>	25
<i>Discussione</i>	42
<i>Bibliografia</i>	47
<i>Ringraziamenti</i>	58

Questa tesi si prefigge il fine di fornire le nuove evidenze scientifiche che permettano alle pazienti con diagnosi di carcinoma mammario in età fertile di poter superare il drammatico conflitto, finora esistente, tra la scelta delle terapie oncologiche che pongono a rischio di infertilità e la possibilità di realizzare il proprio obiettivo di maternità.

I dati raccolti dalla presente revisione sistematica della letteratura e successiva meta-analisi forniscono evidenze su:

- Probabilità di gravidanza al termine delle cure oncologiche per carcinoma mammario
- Sicurezza per la prole
- Sicurezza sulla prognosi oncologica materna

Epidemiologia

Il carcinoma della mammella è la prima neoplasia per incidenza nel sesso femminile (escludendo i tumori cutanei) e da solo comprende il 30% delle nuove diagnosi stimate (figura 1) (1).

Nel 2021, nei soli Stati Uniti, i casi stimati di carcinoma della mammella sono stati 281.550, le morti stimate 43.000, risultando, pertanto, la seconda causa di morte per neoplasia nel sesso femminile (2).

In Italia, nel 2020, le nuove diagnosi stimate sono state 54.976 con una variabilità percentuale dipendente dalla fascia di età analizzata: il 41% delle diagnosi nelle giovani donne under 50 vs il 22% nelle donne over 70 (figure 2 e 3) (3).

Secondo i dati ISTAT del 2017 (ultimo anno disponibile), in Italia si sono verificati 12.841 decessi per carcinoma della mammella, ovvero il 16,1 % delle morti per cancro (3).

Per contro, a fronte di un'elevata incidenza della patologia nella popolazione generale, negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo miglioramento della sopravvivenza, che è correlata soprattutto anche stadio alla diagnosi della neoplasia, motivo per cui è fondamentale la prevenzione e lo screening per una diagnosi precoce.

La sopravvivenza al carcinoma della mammella è 87% a 5 anni dal trattamento (4), con un tasso complessivo di sopravvivenza a 5 anni del 98% per lo stadio I, del 92% per lo stadio II, del 75% per lo stadio III e del 27% per lo stadio IV, per le pazienti diagnosticate tra il 2009 ed il 2015 (5).

Il carcinoma della mammella è tipicamente una malattia dell'età avanzata: solo il 5-7% di diagnosi avviene al di sotto dei 40 anni nei paesi del cosiddetto mondo sviluppato. (6)

Infatti, la probabilità stimata negli Stati Uniti di sviluppare un carcinoma invasivo della mammella nella fascia di età che va dalla nascita ai 49 anni riguarda 1 donna su 49 rispetto a 1 donna su 14 della fascia over 70. (2)

FIGURE 1. I dieci principali tipi di cancro per i nuovi casi stimati di neoplasia e decessi per sesso, Stati Uniti, 2021. Le stime sono arrotondate al 10 più vicino e i casi escludono i tumori della pelle a cellule basali e squamose e il carcinoma in situ ad eccezione della vescica urinaria. La classifica si basa su proiezioni modellate e può differire dai dati osservati più recenti (2).

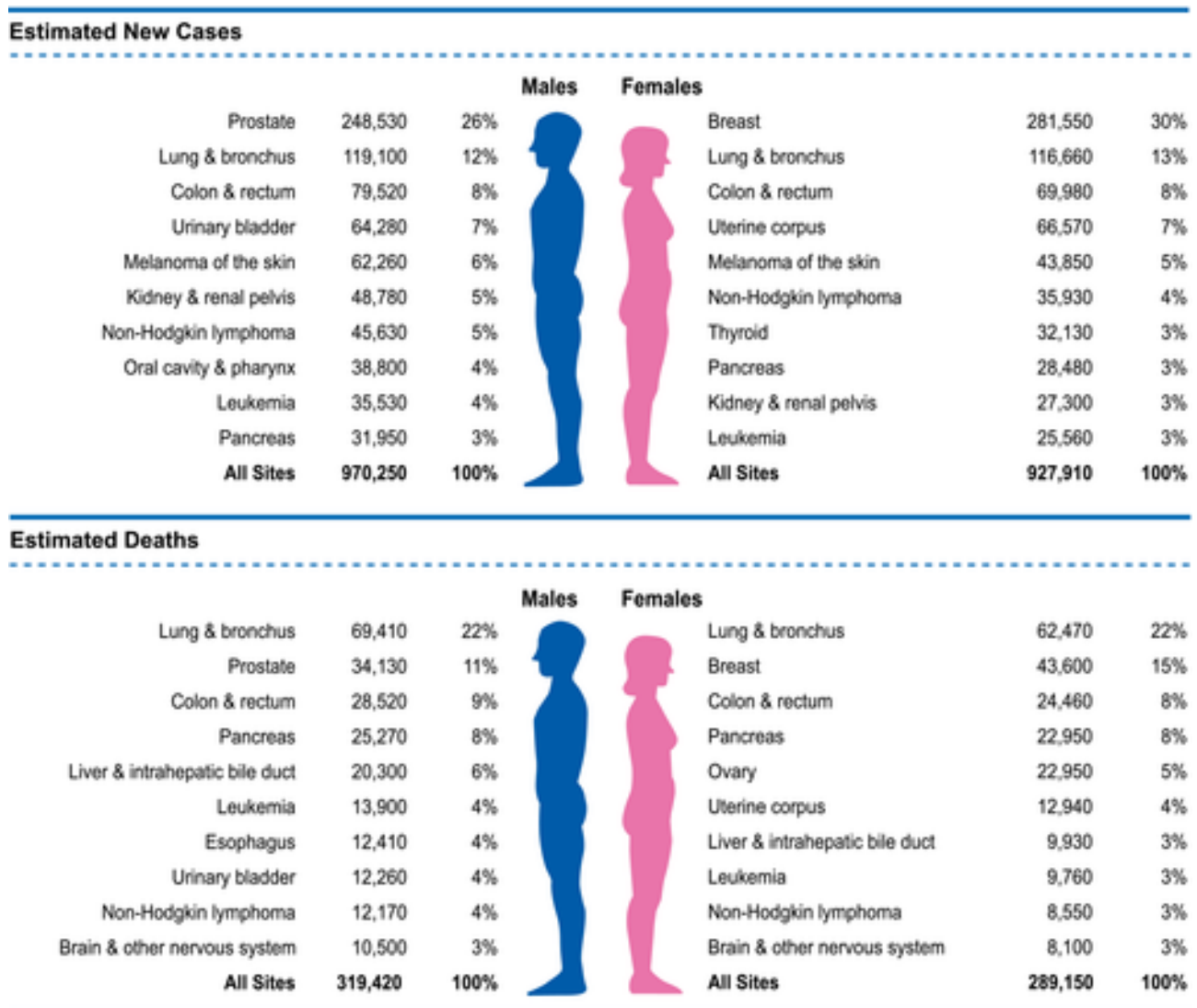


FIGURA 2. I cinque tumori più frequenti in Italia (esclusi i carcinomi della cute non melanomi) come percentuale sul totale dei tumori incidenti stimati per il 2020, per sesso e fascia di età (3).

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
Totale casi incidenti	100% n=15.829	100% n=76.201	100% n=102.724	100% n=29.918	100% n=66.446	100% n=85.493
1°	Testicolo 12%	Prostata 22%	Prostata 20%	Mammella 41%	Mammella 35%	Mammella 22%
2°	Melanomi 10%	Polmone 14%	Polmone 17%	Tiroide 15%	Colon-retto 11%	Colon-retto 16%
3°	LNH 8%	Colon-retto 12%	Colon-retto 14%	Melanomi 8%	Utero corpo 7%	Polmone 8%
4°	Tiroide 8%	Vescica* 9%	Vescica* 11%	Colon-retto 4%	Polmone 7%	Pancreas 6%
5°	Colon-retto 7%	Vie aerodig sup 5%	Stomaco 5%	Utero cervice 4%	Tiroide 5%	Stomaco 5%

FIGURA 3. I primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute non melanomi) per sesso. Stime per l'Italia 2020 (3).

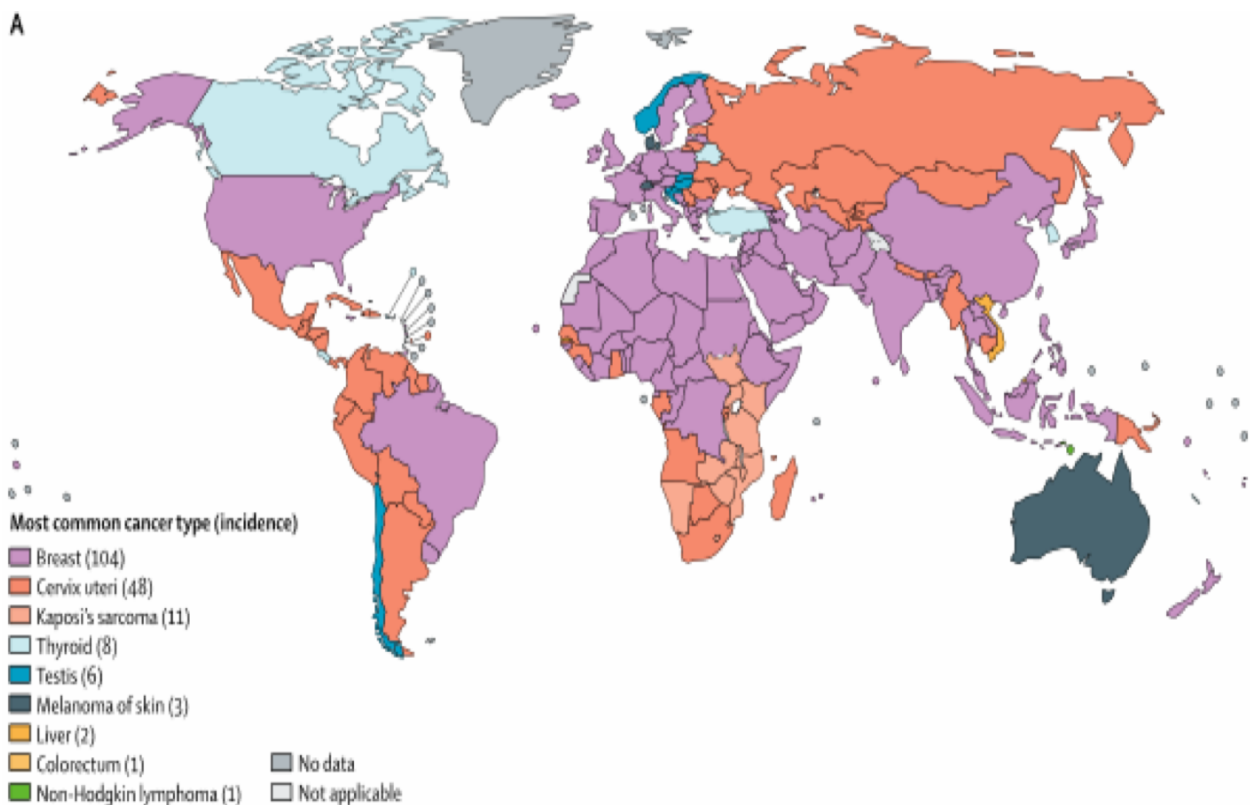
	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1	Polmone (23,9%)	Mammella (16,1%)	Polmone (18,8%)
2	Colon-retto e ano (10,6%)	Polmone (12,5%)	Colon-retto e ano (10,8%)
3	Prostata (7,7%)	Colon-retto e ano (11,0%)	Mammella (7,2%)
4	Pancreas (6,0%)	Pancreas (7,9%)	Pancreas (6,9%)
5	Stomaco (5,5%)	Stomaco (4,9%)	Fegato (5,1%)

Nei Paesi in via di sviluppo si sta evidenziando, invece, una maggior incidenza di carcinoma della mammella nella fascia under 40 con tassi superiori al 20% (figura 4).

Le cause di questa variazione rispetto ai Paesi cosiddetti sviluppati sono attualmente sotto indagine, ma si ipotizzano come responsabili fattori ambientali e genetici (7).

Il carcinoma della mammella è la neoplasia più comunemente diagnosticata in età fertile, rappresentando circa il 30% di tutte le nuove diagnosi nelle donne under 40 (8), ma grazie ai progressi ottenuti negli ultimi due decenni queste pazienti costituiscono anche il gruppo più rappresentativo di sopravvissute al cancro (1).

FIGURA 4. Mappa che illustra la distribuzione per nazione delle neoplasie più frequenti tra la popolazione di età compresa tra 20 e 40 anni nel 2012 (9).



Classificazioni del carcinoma della mammella e terapie

I tumori della mammella sono stati classificati sulla base anatomico-patologica dalla WHO (World Health Organization) e la versione più aggiornata del 2019, tumourclassification.iarc.who.int, distingue diversi tipi istologici di cui il più rappresentato (70-80%) è il carcinoma invasivo o infiltrante di istotipo non speciale (NST), anche noto come carcinoma duttale di tipo non altrimenti specificato. Gli altri principali istotipi sono il carcinoma lobulare (5-10%), il carcinoma midollare ed il carcinoma mucinoso.

Le varianti istologiche non bastano, però, da sole a spiegare l'eterogeneità clinica all'interno delle medesime categorie.

Infatti, di fondamentale importanza per il corretto inquadramento delle neoplasie della mammella sono la valutazione dell'espressione recettoriale e le caratteristiche biologiche specifiche che ne definiscono il fenotipo.

Si distinguono almeno quattro classi distinte (10):

- Luminale A che esprime i recettori sia per estrogeni sia per progesterone e per l'espressione di un basso valore Ki67 (inferiore al 20%), indicativo di bassa attività proliferativa. Queste caratteristiche ne determinano la prognosi favorevole e predittiva di risposta positiva alla terapia ormonale.
- Luminale B anch'essa esprime entrambi i recettori ormonali, ma si distingue dalla precedente per un indice proliferativo maggiore ($Ki67 > 20\%$) e presenta, pertanto, una prognosi più incerta.
- HER2 positivo che si caratterizza per un'amplificazione del gene HER2, sul cromosoma 17, indipendentemente dalla presenza o assenza dei recettori ormonali.
- Basal like che si distingue per la mancata espressione dei recettori ormonali e di HER2 (per questa ragione viene anche denominata "Triple-negative"), e per un'aumentata espressione delle citocheratine basali, CK5/6 e CK14.

Da questa classificazione si evince la fondamentale importanza della determinazione del fenotipo, che risulta essere il primo passaggio diagnostico necessario per scegliere la terapia più appropriata per la singola paziente.

Il carcinoma della mammella dev'essere considerato come una patologia sistemica e per questo motivo la maggior parte delle pazienti con neoplasia in stadio iniziale viene trattata con un primo approccio chirurgico, locale, a cui segue un trattamento adiuvante, sistemico.

Infatti, la recidiva a distanza è la causa principale di morte: è essenziale che il trattamento adiuvante sia iniziato immediatamente dopo l'intervento chirurgico per ridurre i tassi di recidiva causati dalle micrometastasi, ossia cellule tumorali che siano sfuggite dalla mammella e dai linfonodi regionali, ma che non abbiano ancora stabilito una metastasi identificabile.

Il primo momento della scelta terapeutica è, come già detto, basato sulla determinazione fenotipica; un tumore è classificato come recettore ormonale positivo e, quindi, come endocrino sensibile, laddove abbia $\geq 1\%$ delle cellule tumorali che evidenzino, ai test immunohistochimici, la presenza in superficie dei recettori per estrogeni e / o progesterone (11).

In queste pazienti, con fenotipi Luminale A e B, che rappresentano circa il 75 % (12), generalmente si intraprende una terapia adiuvante con trattamento ormonale, dove la terapia è ponderata sulla base di molteplici fattori, tra cui lo stato menopausale della paziente ed il rischio stimato di recidiva, nonché il profilo di tossicità potenziale.

Le opzioni terapeutiche più frequentemente impiegate sono:

- Tamoxifene, farmaco che antagonizza parzialmente i recettori per gli estrogeni
- Inibitori dell'Aromatasi, che impediscono l'azione del suddetto enzima responsabile della conversione periferica, a livello dell'ovaio e tessuto adiposo, degli androgeni in estrogeni (13).

Nelle pazienti in premenopausa possono essere prese in considerazione diverse strategie terapeutiche.

Per le pazienti a basso rischio di recidiva può essere somministrato Tamoxifene (20 mg / die) per 5 anni, così come può essere presa in considerazione anche l'associazione con un analogo del GnRH per almeno 2-5 anni.

Per le pazienti a più alto rischio di recidiva, invece, andrebbe preferito un trattamento di combinazione con un analogo del GnRH associato ad inibitore dell'aromatasi (AI) per 5 anni (14).

Nel caso delle pazienti in post-menopausa è indicato un trattamento adiuvante con inibitore dell'aromatasi (AI) per 5 anni in monoterapia oppure come trattamento sequenziale dopo 2-3 anni di terapia con Tamoxifene, fino a completamento dei 5 anni totali di terapia (13,15).

La terapia endocrina è una parte fondamentale della terapia adiuvante nelle donne con carcinoma mammario positivo al recettore ormonale e ha dimostrato di ridurre il rischio di recidiva e morte (15).

Le neoplasie positive ai recettori ormonali comportano un rischio sostanziale di recidiva tardiva, nonostante 5 anni di terapia endocrina adiuvante (15,16) ed è stato dimostrato il vantaggio di più strategie di trattamento, estese oltre i 5 anni, con la conseguente riduzione del rischio di recidiva di sviluppo di un carcinoma mammario controlaterale (15).

Diversi studi hanno stabilito che le donne in post-menopausa a maggior rischio di recidiva (con fattori prognostici negativi, come più alto stadio TNM, maggior grado di atipia) hanno maggiori probabilità di ottenere sostanziali benefici clinici dal trattamento endocrino che, quindi, dovrebbe estendersi fino ad un totale di 10 anni.

Al contrario, le donne con un minor rischio di recidiva tardiva, tipicamente la malattia in stadio I con caratteristiche a basso rischio, possono ragionevolmente interrompere la terapia dopo 5 anni a meno che non vi sia una forte motivazione per la prevenzione della recidiva tardiva o dello sviluppo di cancro controlaterale (16).

Quindi, alle pazienti a più alto rischio di recidiva, dopo 5 anni di terapia endocrina, può essere proposto un prolungamento del trattamento adiuvante per ulteriori 5 anni (i.e. extended therapy). Invece, alle pazienti, che, durante il trattamento, sono passate dalla fase premenopausale alla postmenopausale, dovrebbe essere offerta una terapia con inibitore dell'aromatasi per ulteriori 5 anni, mentre alle pazienti, ancora in fase premenopausale, il Tamoxifene per un totale di 10 anni di terapia (17).

Le pazienti HER2 positive (la positività HER2 viene definita rigorosamente come espressione proteica di 3+ e / o amplificazione del gene HER2 / neu maggiore o uguale a 2.0 mediante ibridazione in situ fluorescente, FISH) (11), invece, sono candidate a ricevere un trattamento chemioterapico associato alla terapia a bersaglio molecolare (i.e. target therapy) attraverso specifiche molecole anti-HER2 (Trastuzumab, Pertuzumab oppure T-DM1).

Trastuzumab è raccomandato in combinazione con la chemioterapia per le pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo, linfonodo positivo, nonché per pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo, linfonodo negativo > 1 cm (17).

Per le pazienti con tumore < 2 cm (i.e. T1a e T1b) che siano però linfonodi negativi (i.e. N0) e recettori ormonali negativi, si può prendere in considerazione una terapia de-escalated con l'associazione Taxolo - Trastuzumab, invece, della terapia standard con la combinazione antracicline – taxani; se i recettori ormonali sono positivi si può prendere in considerazione ulteriormente la terapia endocrina adiuvante, senza chemioterapia – Trastuzumab (17).

Le pazienti che sono eleggibili per il trattamento adiuvante con Trastuzumab devono essere trattate per un totale di 1 anno, con valutazione regolare della funzione cardiaca durante il trattamento.

Approvato per l'uso nel carcinoma mammario metastatico HER2 positivo dalla Food & Drug Administration (FDA) statunitense nel 2012, Pertuzumab è un anticorpo monoclonale ricombinante che si lega a HER2 sul lato opposto del sito di legame di Trastuzumab.

Mentre Trastuzumab inibisce la proliferazione e la sopravvivenza dei tumori dipendenti da HER2 legandosi al dominio IV del recettore, Pertuzumab si lega al dominio II, inibendo la dimerizzazione indotta dal ligando e la sua segnalazione a valle. Di conseguenza, questi due farmaci raggiungono un'attività antitumorale in modo complementare (18).

Nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, è stato dimostrato che Pertuzumab aggiunto a Trastuzumab e Docetaxel prolunga significativamente sia la sopravvivenza libera da progressione sia la sopravvivenza globale (19,20).

Tuttavia, l'associazione del Pertuzumab, alla chemioterapia e al Trastuzumab, in terapia adiuvante è supportata, sia dalle linee guida NCCN sia dall'aggiornamento delle linee guida focalizzate ASCO 2020, solo nelle pazienti HER2 positivo con linfonodo positivo, con un miglioramento significativo dei tassi di sopravvivenza libera da malattia tra queste pazienti (17,19).

Lo sviluppo di T-DM1 ha stabilito un'alternativa alla chemioterapia tradizionale non mirata: questa molecola collega in modo covalente Trastuzumab ad un farmaco inibitore dei microtubuli, DM1. Questo farmaco si lega al recettore HER2 ed entra nella cellula per l'endocitosi mediata dal recettore, consentendo a DM1, un potente agente citotossico, di inibire la funzione dei microtubuli, provocando l'arresto cellulare e l'apoptosi. (21)

L'ASCO Breast Cancer Advisory Group, sulla base dei risultati dello studio KATHERINE, ha rivisto le proprie raccomandazioni sull'impiego del T-DM1 adiuvante tra le pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo in stadio da I a III, che presentavano una malattia residua nella mammella, dopo il completamento del trattamento a base di taxano e Trastuzumab neoadiuvante (19,22).

Il tasso di eventi avversi con T-DM1 è però superiore a quello con Trastuzumab; nello studio KATHERINE, eventi avversi, di grado 3 o superiore, sono stati riportati nel 25,7% delle pazienti trattate con T-DM1 rispetto al 15,4% nel braccio Trastuzumab (23).

Infine, il carcinoma mammario triple negative è un sottogruppo unico di carcinoma mammario, che rappresenta circa il 15-20% di tutte le diagnosi di questa neoplasia, e si distingue per il fenotipo molto aggressivo con un rischio più elevato di recidiva sia locale sia a distanza e per la prognosi generalmente sfavorevole, anche a causa di un'elevata associazione con le mutazioni del gene BRCA (24).

Nonostante i progressi nella ricerca oncologica, purtroppo per queste pazienti l'unico trattamento disponibile è la chemioterapia, che generalmente vede la combinazione di antracicline con taxani, con possibile aggiunta di Carboplatino (25).

La risposta del triple negative alla chemioterapia differisce anche dal sottotipo, in particolare, quello di alto grado (G3) è tipicamente più reattivo alla chemioterapia preoperatoria (cioè, tassi più elevati di risposta patologica completa, pCR), ma con tassi complessivi di ricaduta più elevati (26,27).

Forse la nuova frontiera terapeutica per questo sottogruppo di carcinoma della mammella sarà l'immunoterapia, come emerge dai risultati dell'impiego del Pembrolizumab in associazione alla chemioterapia in neoadiuvante (28); infatti, tra le 602 pazienti sottoposte a randomizzazione, la percentuale delle pazienti con una risposta patologica completa è stata del 64,8% nel gruppo chemioterapico plus Pembrolizumab vs 51,2% nel gruppo placebo-chemioterapia; e dopo un follow-up mediano di 15,5 mesi, 58 su 784 pazienti (7,4%) nel gruppo chemioterapico plus Pembrolizumab vs 46 su 390 pazienti (11,8%) nel gruppo placebo-chemioterapico hanno avuto una progressione della malattia (28).

Carcinoma della mammella nelle donne giovani

Il carcinoma della mammella, nonostante sia prevalentemente una patologia della donna con età avanzata, colpisce ogni anno circa il 5-7 % di donne con età inferiore a 40 anni (7); in questa fascia di età la prognosi è meno favorevole, come emerge dai dati presentati dal Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) (29).

D'altronde, la giovane età alla diagnosi di carcinoma della mammella è ormai considerata unanimemente un fattore di rischio indipendente associato ad un più alto rischio di ricadute e di morte, ma le cause alla base di quest'evidenza sono ancora oggetto di studio (6).

Da recenti lavori è emersa una differenza nei sottotipi molecolari dei carcinomi delle donne giovani, che presentano spesso fenotipi più aggressivi (6).

Dal Young Women's Breast Cancer Study (YWS), che ha valutato un vasto gruppo di pazienti raggruppate secondo le fasce d'età diverse (under 30, 31-35, 36-40 anni) (30), emerge che:

- I fenotipi luminali B siano più numerosi nelle pazienti più giovani, rispetto ai luminali A, sebbene quest'ultimi rappresentino ancora circa un terzo dei carcinomi mammari.
- I profili genomici di alto rischio vengano identificati con maggiore frequenza nelle pazienti più giovani.
- Le pazienti con stato mutazionale BRCA1 sviluppino più facilmente fenotipi triple negative, mentre quelle portatrici della mutazione BRCA2 tendano ad evolvere in luminali B, ovvero tumori ad alto grado con positività ai recettori ormonali.
- Tassi più elevati di invasione linfo-vascolare ed infiltrazione linfocitica siano presenti nelle pazienti più giovani.

Quindi, sempre più nitidamente risulta dagli studi come nelle giovani donne vengano più comunemente diagnosticate neoplasie: i) con estensione più grande, ii) con interessamento linfonodale, iii) frequentemente scarsamente differenziate o negative per l'espressione dei recettori ormonali, iv) e con una maggiore espressione di HER2, ossia tutte caratteristiche che determinano una patologia più aggressiva (6).

Infatti, le pazienti giovani hanno una percentuale significativamente più alta di tumori basal-like (34,3%) in confronto al 27,7%, 20,8% e 17,9% delle pazienti rispettivamente fra 41-52, 53-64 ed over 65 anni (6).

Oltretutto, queste pazienti giovani sviluppano meno tumori luminali A (17,2%) rispetto al 30,7%, 35,1% e 35,4% rispetto alle pazienti appartenenti alle precedenti fasce d'età (31).

In altri studi emerge come nelle pazienti under 40 vi sia una minore prevalenza di neoplasie positive ai recettori ormonali / HER2-negative (49% versus 63,9% nella fascia 40-49 anni, versus 71,6% nelle pazienti con più di 50 anni), mentre sia maggiore la percentuale di pazienti triple negative e con iperpressione di HER2 (22,8% versus 14,3% versus 11,7%) (32).

Recentemente, alcuni studi si sono focalizzati sulla ricerca di un'eventuale associazione tra l'età delle pazienti e circa 50 geni, che sarebbero responsabili di una correlazione con un'insorgenza più precoce della neoplasia mammaria (31).

L'analisi è stata aggiustata per i differenti fenotipi, gradi istologici, dimensioni del tumore e stato linfonodale ed i risultati hanno mostrato un'alta espressione del segnale di mutazione BRCA1, dei progenitori luminali e del c-kit nelle pazienti più giovani. L'insieme di questi dati potrebbe spiegare perché queste pazienti tendano a sviluppare tumori basal like con maggiore frequenza.

Inoltre, è emersa nelle giovani pazienti anche una più alta espressione di RANKL, gene noto sia per stimolare l'osteoclastogenesi, il cui targeting ha dimostrato di ridurre il rischio di osteoporosi e lo sviluppo di metastasi ossee (33), sia per essere regolato dai recettori del progesterone durante l'espansione delle cellule staminali mammarie, aumentandone la proliferazione e proteggendole dall'apoptosi (33).

Nei modelli preclinici di carcinoma della mammella, l'inibizione di RANKL ha arrestato il cancro indotto da progestinici e ridotto la componente delle cellule staminali mammarie (33), evidenziando il nuovo potenziale ruolo utile nel trattamento del carcinoma della mammella in queste pazienti, oltre a quello già noto nella gestione delle metastasi ossee.

Questi dati rafforzano l'evidenza della necessità di un trattamento sempre più adattato su misura del singolo tumore, a seconda delle caratteristiche biologiche dello stesso e dello specifico fenotipo.

Inoltre, con l'introduzione della genomica, diversi test sono diventati disponibili per migliorare la valutazione prognostica ed altresì guidare le scelte terapeutiche alla luce del profilo molecolare della neoplasia, fornendo informazioni addizionali sia sul rischio individuale di possibili recidive sia sulla risposta terapeutica attesa.

Infatti, Oncotype Dx®, MammaPrint®, Endopredict, PAM50, Breast Cancer Index e molti altri (34) aggiungono informazioni prognostiche nella valutazione delle pazienti con tumori ER-positivi e sembrano in grado di distinguere efficacemente pazienti a basso e alto rischio di recidiva (34).

Infine, studi recenti, basati sul Next Generation Sequencing (35–37), hanno evidenziato in circa il 25% dei casi, mutazioni puntiformi nei geni TP53 e PIK3CA.

Tuttavia, ancora troppo poco si conosce riguardo al pattern delle mutazioni somatiche nelle giovani donne, per cui saranno necessari ulteriori studi a riguardo per meglio distinguere le caratteristiche proprie delle neoplasie di questa fascia d'età e per migliorare ulteriormente le strategie terapeutiche

in questo gruppo di pazienti, che oltre a dover affrontare spesso patologie più aggressive devono anche prendere decisioni più gravose per via delle esigenze uniche proprie della loro giovane età (38).

Infatti, un fattore ulteriore in grado di spiegare il frequente esito meno favorevole in termini di sopravvivenza di queste pazienti è la scarsa aderenza ai trattamenti, molte volte motivata dalla preoccupazione degli effetti avversi, soprattutto in considerazione del rischio di un'insufficienza ovarica prematura. Quest'ultima, nonostante vantaggi chiaramente le pazienti più giovani con carcinomi mammari ad alto rischio, come dimostrato già dalla meta-analisi di Oxford (39,40) e ribadito in una sotto analisi dello studio SOFT di fase III, è paradossalmente anche il fattore determinante nell'interruzione precoce delle terapie ormonali (41).

Per questi motivi, il tema dell'oncofertilità e della preservazione della funzione ovarica rappresentano argomenti quanto più urgenti e cruciali nella gestione delle giovani pazienti affette da carcinoma mammario.

Oncofertilità

I farmaci antitumorali usati nella terapia del carcinoma mammario comprendono principalmente: chemioterapici della classe degli agenti antimicrobulari, quali i taxani, chemioterapici agenti direttamente sulla sintesi di DNA / RNA e sulla topoisomerasi, come le antracicline e gli agenti alchilanti in grado di interferire con la replicazione del DNA, tra i quali la ciclofosfamide.

Tutte queste molecole vanno a colpire le cellule mitoticamente più attive e, quindi, sicuramente le cellule neoplastiche, ma non solo: anche le cellule dell'ospite a rapida proliferazione come il midollo osseo, l'epitelio della mucosa orale e gastrointestinale, la cute, i bulbi piliferi ed l'epitelio germinale delle gonadi possono essere interessate dagli effetti di questi farmaci.

In particolare, uno degli effetti avversi spesso più temuto dalle pazienti, ancora in età riproduttiva, affette da carcinoma della mammella è l'insufficienza ovarica prematura.

I tre fattori di rischio principali (42) per lo sviluppo di quest'effetto collaterale sono:

- l'età della paziente al momento del trattamento (aumenta il rischio tanto più la paziente è vicina all'età naturale della menopausa);
- il tipo ed il dosaggio di chemioterapia utilizzato (gli agenti alchilanti, come la ciclofosfamide sono associati ad un aumento del rischio);
- la terapia endocrina (soprattutto per la necessità di un trattamento più prolungato nel tempo).

Il rischio di sviluppare amenorrea indotta dai farmaci raggiunge il 26% nelle donne sotto i 35 versus il 77% delle donne over 40 (43).

Nella seguente tabella (figura 5) (42), sono raggruppati i diversi farmaci, utilizzati nella terapia del carcinoma della mammella, per classi di rischio di sviluppare amenorrea farmaco-indotta:

FIGURA 5. Rischio di amenorrea indotta dal trattamento nelle pazienti con carcinoma mammario sottoposte a terapie antitumorali sistemiche (42).

Degree of risk	Type of anticancer treatment
High risk (> 80%)	CMF, CEF, CAF, TAC × 6 cycles in women ≥ 40 years
Intermediate risk (40–60%)	CMF, CEF, CAF, TAC × 6 cycles in women of 30–39 years -AC × 4 cycles in women ≥ 40 years -FEC × 6 cycles -ddFEC × 6 cycles -AC × 4 cycles → T × 4 cycles -EC or FEC × 4 cycles → P × 4 cycles -ddEC or ddFEC × 4 cycles → ddP × 4 cycles
Low risk (< 20%)	CMF, CEF, CAF, TAC × 6 cycles in women ≤ 30 years -AC × 4 cycles in women ≤ 40 years
Very low or no risk	Methotrexate -Fluorouracil -Tamoxifen -Trastuzumab (?)
Unknown risk	Targeted agents: pertuzumab, lapatinib, T-DM1, bevacizumab, everolimus, CDK4/6 inhibitors, PARP inhibitors

AC, doxorubicin/cyclophosphamide; CAF, cyclophosphamide/doxorubicin/fluorouracil; CEF, cyclophosphamide/epirubicin/fluorouracil; CMF, cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil; dd, dose-dense; EC, epirubicin/cyclophosphamide; FEC, fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide; P, paclitaxel; T, docetaxel; TAC, docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide.

I regimi chemioterapici più comunemente utilizzati come trattamenti adiuvanti o neoadiuvanti nel trattamento del carcinoma della mammella spesso sono associati ad un rischio intermedio di sviluppare insufficienza ovarica prematura (40-60%), considerando le pazienti tra 30-39 anni; tuttavia, i medesimi regimi sono associati da un lato ad un maggior rischio (> 80%) nelle donne over 40, dall'altro, ad un rischio minore nelle donne under 30 (44).

Il marker di gonatotossicità clinico più utilizzato al momento è l'amenorrea, che, tuttavia, non sempre può essere associato con il rischio di infertilità, così come il ritorno del normale ciclo, dopo la sospensione della chemioterapia, non può escludere il rischio di una menopausa precoce, indotta dal danno citotossico della terapia sulla propria riserva ovarica (43) .

Parallelamente, il marker biochimico di gonatotossicità più comunemente impiegato è rappresentato dal dosaggio dell'ormone anti-mulleriano (AMH), considerato un più appropriato marker della riserva ovarica delle pazienti e, quindi, più utile per fornire migliori informazioni predittive sul rischio di infertilità terapia-indotta, nonostante al momento i dati disponibili siano ancora pochi (45) .

Per queste giovani donne la preservazione della fertilità è di prioritaria importanza per poter garantire la possibilità di realizzare il proprio desiderio di maternità, considerando che è sempre più comune la posticipazione della prima gravidanza nella popolazione generale (46).

In donne con pregressa diagnosi di carcinoma mammario, il concepimento al termine delle cure suscita molta preoccupazione sia nelle pazienti stesse sia nei loro medici curanti (42):

il potenziale impatto prognostico negativo di una gravidanza sulla sicurezza materna in termini di prognosi oncologica è da sempre un argomento cruciale, soprattutto sulla base della considerazione della natura ormone-dipendente del carcinoma della mammella, in particolare nelle sue forme recettori ormonali positive, che d'altra parte costituiscono anche il fenotipo più diffuso (75-80%). Dogma fino agli anni 2000 è sempre stato per i medici curanti di sconsigliare con estrema fermezza il tentativo di gravidanza post-trattamento per il timore di recidive di malattia sotto l'impulso ormonale correlato alla gravidanza stessa. Il progressivo accumularsi dei risultati di terapie adiuvanti, sempre più efficaci e certificati dalla fondamentale meta-analisi di Oxford (39,40) ha permesso di incrinare il dogma convalidando la reale possibilità di conseguire la guarigione con l'eradicazione della malattia sistemica, cui conseguirebbe l'azzeramento del potenziale rischio della gravidanza.

Al momento della diagnosi, circa la metà delle giovani pazienti desidera avere figli dopo il trattamento ed è preoccupata in merito alla possibile perdita, indotta dal trattamento, della funzione ovarica e, quindi, della propria fertilità.

Queste preoccupazioni possono anche impattare in maniera negativa sia sulle scelte terapeutiche da intraprendere sia sull'aderenza alle terapie con possibili conseguenze negative sugli esiti di sopravvivenza (42).

Infatti, i due più importanti potenziali effetti collaterali delle terapie antineoplastiche sono:

- la riduzione della fertilità, dovuta ad un'insufficienza ovarica prematura (POI) è un possibile effetto collaterale della chemioterapia. Nelle pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali, esiste la necessità di una terapia endocrina adiuvante, prolungata almeno a 5-10 anni dopo la diagnosi, durante la quale è assolutamente controindicato il concepimento (8,47).
- un possibile aumentato rischio di anomalie congenite e complicazioni ostetriche, dovute alla precedente esposizione ad agenti antitumorali durante il trattamento di queste pazienti.

Per queste preoccupazioni, pienamente comprensibili, ad oggi sono ancora poche le gravidanze fra le pazienti con storia clinica positiva per carcinoma della mammella (48).

Le attuali linee guida raccomandano di offrire a tutte le pazienti ancora in età fertile un approfondito "counselling" di oncofertilità (46), in modo da poter valutare il potenziale rischio gonadotossico del trattamento programmato, fornire informazioni dettagliate sui rischi di un'eventuale gravidanza e, ulteriormente, consentire l'individuazione della più appropriata tecnica di preservazione della fertilità della paziente, laddove necessario.

Il modello di riferimento che si è cercato di mimare artificialmente è stata la gravidanza:

esperimento naturale in cui gli ovociti dell'ovaio entrano in G0, conservando la propria vitalità e potenzialità, ma senza essere più esposti al danno chemioterapico.

Ad oggi le tecniche a disposizione sono diverse:

- la crioconservazione di ovociti / embrioni
- crioconservazione di tessuto ovarico
- la soppressione temporanea della funzione ovarica con l'impiego di analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRHα)

La crioconservazione degli ovociti è considerata la procedura standard per la preservazione della fertilità. In Italia, la crioconservazione degli embrioni è vietata dalla legge 22 maggio 1978, n.194. La crioconservazione del tessuto ovarico e l'impiego dei GnRH, invece, sono ancora considerate tecniche sperimentali sia dall'American Society of Clinical Oncology sia dall'European Society for Medical Oncology (49,50).

La crioconservazione di ovociti / embrioni è appunto la tecnica standard di preservazione della fertilità, nonostante il successo della procedura dipenda molto dall'età della paziente, come dimostrano i dati del 2012 dell'European Society of Human Reproduction and Embriology, in cui il tasso di nascite varia dal 22% nelle donne under 34 versus meno del 10% in quelle over 40 (51).

Ad oggi, i dati disponibili sul successo di questa tecnica nelle pazienti con carcinoma della mammella sono limitati. La casistica più ampia è rappresentata da uno studio prospettico di coorte monocentrico su 131 donne con carcinoma mammario in stadio iniziale che sono state sottoposte a stimolazione ovarica controllata per la crioconservazione degli embrioni (52).

Tra queste pazienti, 33 sopravvissute alla neoplasia si sono sottoposte a 40 tentativi di trasferimento dell'embrione. Sono state segnalate un totale di 18 gravidanze e 25 bambini sani. Il tasso di nati vivi ($18/40 = 45\%$) era simile a quello delle donne infertili non oncologiche di età simile (52).

I risultati di questo studio suggeriscono l'efficacia della crioconservazione di embrioni / ovociti anche nelle giovani donne con carcinoma della mammella e la pongono come prima opzione da proporre alle pazienti che vogliono preservare la propria fertilità (42).

Classicamente, la stimolazione ovarica controllata è la prima fase richiesta per la crioconservazione degli embrioni / oociti: questa procedura consiste in 10-16 giorni di manipolazione ormonale durante i quali i livelli di estradiolo aumentano da 10 a 20 volte rispetto ai cicli naturali, inducendo così la crescita follicolare multipla prima della successiva raccolta degli ovociti e della crioconservazione degli stessi o degli embrioni, per la successiva fecondazione in vitro (IVF) (42).

Sebbene la stimolazione ovarica controllata sia temporaneamente limitata ad un paio di settimane, il carcinoma della mammella è considerata una malattia di origine ormonale; quindi, molti oncologi e pazienti sono preoccupati per la sicurezza di questa procedura, temendo che l'elevato picco estrogenico possa favorire la recidiva del cancro (42).

Per cercare di superare il potenziale impatto negativo dell'aumento a breve termine dei livelli di estradiolo mantenendo una buona raccolta ovocitaria, sono stati sviluppati specificamente per queste pazienti protocolli per la stimolazione ovarica controllata che includono Tamoxifene o Letrozolo (53,54).

Riconoscendo i dati limitati, ma rassicuranti disponibili al riguardo, l'eseguire un ciclo di stimolazione ovarica controllata in pazienti con carcinoma mammario di nuova diagnosi, prima di iniziare la terapia antitumorale, sembrerebbe essere una procedura sicura (42).

Nelle pazienti con cancro alla mammella, specialmente in quelle con malattia positiva ai recettori ormonali, il Tamoxifene od il Letrozolo dovrebbero essere incorporati nel protocollo per la stimolazione ovarica controllata (55).

A differenza della crioconservazione di embrioni / ovociti, la crioconservazione del tessuto ovarico può salvare non solo la fertilità, ma anche la funzione gonadica ormonale (56).

Inoltre, la crioconservazione del tessuto ovarico ha altri potenziali vantaggi: può essere eseguita in qualsiasi momento durante il ciclo mestruale e non è richiesta alcuna stimolazione ormonale, quindi nessun ritardo all'inizio della chemioterapia è necessario. Tuttavia, è una tecnica costosa che richiede due procedure chirurgiche e vi è un potenziale rischio di reintrodurre cellule maligne quando il tessuto viene reimpiantato (specialmente in pazienti con neoplasie ematologiche aggressive) (56).

Il tasso di gravidanza è stimato intorno al 25-40% , nonostante molti studi non forniscono un resoconto accurato del numero di reimpianti effettuati (56).

Dopo il trapianto di tessuto ovarico congelato / scongelato, nella maggior parte delle pazienti è previsto un recupero positivo della funzione gonadica, con possibile longevità funzionale del tessuto trapiantato (56).

La crescente quantità di dati sull'efficacia della crioconservazione del tessuto ovarico suggerisce che questa tecnica potrebbe essere considerata non più una procedura sperimentale, ma un metodo consolidato per la preservazione della funzione ovarica e della fertilità in queste pazienti.

Per la sicurezza della procedura, deve essere eseguito un accurato esame istologico e molecolare dei frammenti di tessuto ovarico prima del trapianto (49,50).

In pazienti selezionate che debbano sottoporsi a trattamenti ad alto rischio di insufficienza ovarica prematura, può essere proposta la crioconservazione del tessuto ovarico: in particolare, questa tecnica può essere utilizzata nelle pazienti che sono interessate alla preservazione della fertilità, ma non desiderano sottoporsi a stimolazione ovarica controllata, o donne con difficoltà a sottoporsi all'ecografia vaginale (42). Inoltre, la procedura può essere proposta alle pazienti che non possano ritardare l'inizio di trattamenti antitumorali, come nelle pazienti a cui è stata diagnosticata una forma aggressiva di carcinoma mammario in stadio più avanzato. Infine, questa è l'unica opzione disponibile nelle ragazze in età prepuberale che sono candidate a trattamenti gonadotossici (57).

La soppressione ovarica temporanea con l'uso di GnRHa durante la chemioterapia è stata studiata nell'ambito di studi clinici randomizzati come strategia per preservare la funzione ovarica di giovani pazienti oncologiche sottoposte a terapie citotossiche (56).

Questa tecnica ha il vantaggio principale di essere un'opzione ampiamente disponibile; inoltre, non sono necessari ritardi nell'inizio dei trattamenti antitumorali e nessuna procedura chirurgica. Da notare che la soppressione ovarica temporanea con GnRHa durante la chemioterapia è stata

sviluppata come strategia per preservare la funzione ovarica durante la terapia sistemica citotossica, al fine di ridurre il rischio di insufficienza ovarica prematura indotta dal trattamento, e non come procedura di conservazione della fertilità (42). Tuttavia, all'interno dello studio sulla prevenzione della menopausa precoce (POEMS)/S0230 (58) è stato valutato se la somministrazione dell'agonista del GnRH goserelin associato alla chemioterapia riducesse il tasso di insufficienza ovarica a 2 anni ed aumentasse le percentuali di gravidanza tra le pazienti che ricevono questa combinazione terapeutica rispetto alla sola chemioterapia. Per quanto concerne quest'ultimo punto, è emerso che fra le 218 pazienti valutabili, 34 (16%) hanno avuto almeno una gravidanza: 12 su 113 (11%) nel gruppo della sola chemioterapia e 22 su 105 (21%) nel gruppo che ha ricevuto Goserelin (odds ratio 2,45 ; 95% CI, da 1,09 a 5,51; P=0,03), per cui la somministrazione concomitante di un agonista del GnRH con la chemioterapia potrebbe essere ad oggi considerata un'opzione più accessibile per le pazienti con neoplasia precoce con espressione negativa dei recettori ormonali e dovrebbe essere utilizzata in combinazione con le tradizionali tecniche di conservazione della fertilità (58).

Da ultimo, quindi, la soppressione ovarica temporanea con GnRHa durante la chemioterapia non è da considerarsi in alternativa alla crioconservazione di embrioni/ovociti in tutte le pazienti (59), ma dev'essere presa in considerazione soprattutto per le donne interessate al mantenimento della funzione ovarica, ossia preoccupate per il rischio di sviluppare un'insufficienza ovarica prematura indotta dal trattamento e non interessate ad avere una gravidanza successiva, e anche in quelle pazienti che sono interessate alla conservazione della fertilità dopo procedure di crioconservazione o quando queste strategie siano controindicate o non disponibili (42).

Obiettivo dello studio

Le evidenze scientifiche a supporto della sicurezza di avere una gravidanza al completamento delle cure oncologiche per un carcinoma mammario sono frammentarie, e si basano spesso su studi con una casistica ridotta e con risultati non conclusivi.

Da questa considerazione è nata la necessità di procedere con la revisione sistematica della letteratura e la meta-analisi.

L'obiettivo di questo lavoro è quello di fornire una stima delle probabilità di gravidanza, dell'esito della stessa e della sicurezza materna nelle giovani donne con una precedente storia clinica di neoplasia mammaria in modo da avere uno strumento significativo, valido ed utile, sia per le pazienti sia per i propri medici curanti, per prendere questa decisione nel modo più consapevole.

Materiali e metodi

Strategia di ricerca e criteri di selezione

Questa metanalisi è stata eseguita secondo le linee guida PRISMA (60) conducendo nel gennaio 2020 una ricerca sistematica su Medline, Web of Scienze ed i database di Cochrane, senza preclusioni di lingua e dati, utilizzando i termini:

“breast neoplasm” [MeSH] AND (“pregnancy” or “pregnancies” or “conceiving” or “gestational” or “pregnancy” [MeSH]).

La medesima procedura di ricerca è stata ripetuta nell'ottobre 2020, prima dell'analisi finale, a conferma ed integrazione dei dati a disposizione.

Inoltre, sono stati revisionati gli abstract presentati ai congressi annuali di European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO) ed del San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), al fine di includere anche eventuali importanti studi non ancora pubblicati. La bibliografia di ogni articolo incluso è stata controllata per confermare che tutti i possibili articoli pertinenti fossero stati identificati.

Per essere inclusi nella meta-analisi, gli studi dovevano soddisfare i seguenti criteri:

- Studi retrospettivi o prospettici caso-controllo o studi di coorte che includevano pazienti con una gravidanza post trattamento per cancro della mammella.
- Studi con informazioni disponibili sugli outcome di interesse (possibilità di gravidanza dopo cancro alla mammella, esiti riproduttivi e sicurezza oncologica per la madre).
- Studi con disponibilità o possibilità di stima dei dati su rischio relativo (RR), odds ratio (OR), hazard ratio (HR) e gli intervalli di confidenza (CI) al 95% per le analisi pianificate nel lavoro.

I criteri di esclusione, invece, erano i seguenti:

- Case-report e case series (con meno di dieci pazienti).
- Studi che analizzavano il rapporto fra gravidanza e cancro della mammella in pazienti con gravidanze sviluppatasi durante la diagnosi di cancro della mammella.
- Studi in corso di cui non fossero ancora disponibili i risultati, in quanto non presentati o pubblicati, al momento della ricerca nella letteratura.

Analisi dei dati

Sono state estratte le seguenti variabili da tutti gli studi, laddove disponibili:

- primo autore
- anno di pubblicazione
- disegno e metodologia dello studio
- numero di donne incluse in ogni coorte
- numero di donne con gravidanza successiva al trattamento
- tipo di concepimento, gravidanza, esiti fetali ed ostetrici
- esito di sopravvivenza

Gli obiettivi di questa metanalisi erano valutare:

- La probabilità di gravidanza nelle pazienti con una precedente storia oncologica di cancro della mammella rispetto a quella in donne sane della popolazione generale e rispetto alle sopravvissute ad altre forme di neoplasia (espressa come RR).
- Gli esiti riproduttivi nelle pazienti con precedente storia oncologica di cancro della mammella versus quelli di donne sane della popolazione generale, valutando: il completamento della gravidanza, aborti indotti, aborti spontanei, basso peso alla nascita, nascita pretermine, morte fetale intrauterina, feto piccolo per età gestazionale, gestosi, anomalie congenite, parto cesareo in elezione ed emergenza, emorragie ante-partum e post-partum.
- La sicurezza materna confrontando gli esiti di sopravvivenza nelle pazienti con cancro alla mammella con o senza successiva gravidanza, attraverso la valutazione della sopravvivenza libera da malattia (disease-free survival, DFS) e della sopravvivenza globale (overall survival, OS).

Inoltre, sono state condotte ulteriori analisi di sottogruppo per stabilire:

- Esiti riproduttivi sulla base dell'utilizzo precedente di chemioterapia e valutando l'intervallo trascorso tra diagnosi e gravidanza (precoce vs tardiva).
- Esiti di sopravvivenza materna sulla base dello stato linfonodale (negativo vs positivo), dello stato recettoriale ormonale (negativo vs positivo), l'utilizzo di chemioterapia, l'intervallo trascorso tra diagnosi e gravidanza, esiti di gravidanza (portata a termine vs aborto) e stato germinale BRCA.

Sono stati inclusi RR, OR e HR con i propri intervalli di confidenza al 95% di ogni singolo studio e, laddove non direttamente disponibili, sono stati calcolati RR od OR come rapporto di proporzioni o di odd di eventi tra gruppi; HR sono stati stimati attraverso l'applicazione del metodo riportato da Watkins e Bennet (61).

Per valutare la sicurezza materna sono state condotte due distinte analisi includendo:

- Tutti gli studi con informazioni disponibili sul DFS e/o OS
- Solo gli studi con informazioni sul DFS e/o OS aggiustati per il possibile guarantee-time bias (62) oppure per “healthy mother effect” (63).

Infine, sono stati selezionati per la valutazione della sicurezza materna solo gli studi che riportavano direttamente gli HR.

I RR, OR e HR raggruppati con i propri CI al 95% sono stato calcolati con il metodo di DerSimonian e Lird utilizzando il random effects model (64).

La misura quantitativa del grado di inconsistenza nei risultati degli studi inclusi è stata calcolata utilizzando l'indice Higgins I^2 (65). La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata dal test di asimmetria di Egger (66).

RR, OR e HR raggruppati sono stati considerati statisticamente significativi con un valore $P < 0,05$.

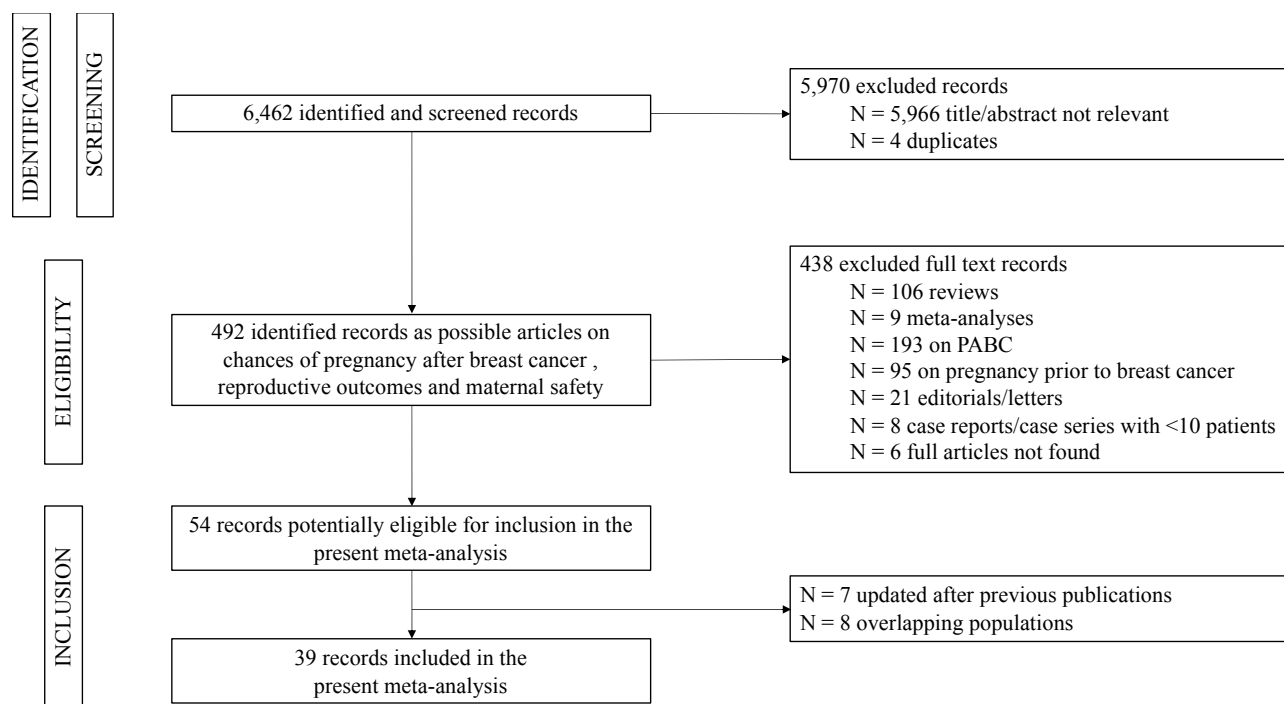
Al fine di valutare se le stime di RR, OR e HR dipendessero da un singolo studio incluso, sono state condotte analisi di sensibilità.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando Stata 13.1 (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP).

Risultati

Partendo da 6462 lavori identificati dalla ricerca sistemica della letteratura, dopo l'esclusione dei lavori non elegibili, nella metanalisi sono stati inclusi 39 studi (figura 6) (50,63,67–104).

Figure 6. La PRISMA flow chart riassume il processo per l'identificazione degli studi ammissibili.



Abbreviazioni: PABC = pregnancy associated breast cancer, BC = breast cancer

Delle 8.263.980 donne incluse in questi studi, 8.093.401 provenivano dalla popolazione generale, 57.739 era donne affette da cancro diverso dal carcinoma della mammella, 112.840 avevano un cancro della mammella.

Fra queste pazienti, 7.505 hanno avuto una gravidanza dopo la diagnosi di carcinoma della mammella.

Uno studio non riportava il numero delle donne della popolazione generale incluse (98), mentre un altro studio non menzionava il numero di pazienti andate incontro a gravidanza dopo la diagnosi di carcinoma mammario (90).

Probabilità di gravidanza

Per quanto concerne il primo obiettivo di questa metanalisi, la valutazione della probabilità di gravidanza in queste pazienti ha coinvolto 7 lavori (83,87,88,90,97,98,100), le cui caratteristiche principali sono riassunte in tabella 1.

Tabella 1. Studi che confrontano la probabilità di gravidanza dopo il carcinoma mammario.

Reference	Country	Study design	Breast cancer patients (n)	Patients with malignancies other than breast cancer (n)	Women from general population (n)	Matching criteria for choosing controls	Outcomes
Madanat LMS et al 2008	Finland	Cohort study	1,674	3,348	21,321	Siblings of cancer patients	Postdiagnosis parenthood
Stensheim H et al 2011	Norway	CC	4,185	8,336	80,500	Age and sex	Postcancer pregnancy rates
Hartman M et al 2013	Sweden	CC	12,263	28,276	3,011,113	Attained age and year of birth	Postcancer standardized birth ratios
Baxter NN et al 2013	Canada	CC	558	2,092	15,176	Year of birth and geographic location	Childbirth occurring at least one year after the date of diagnosis (survivors) / referent date (controls).
Anderson RA et al 2018	Scotland	Retrospective cohort study	5,720	15,687	69,603	Age, deprivation quintile and year of diagnosis	Postdiagnosis standardized incidence ratios for pregnancy
Anderson C et al 2018	North Carolina – USA	Cohort study	4,978	N.A.	N.R.	N.R.	Incidence of postdiagnosis live births
Lee HM et al 2019	South Korea	Prospective CC	19,135	N.A.	91,400	Age	Postcancer childbirth rates

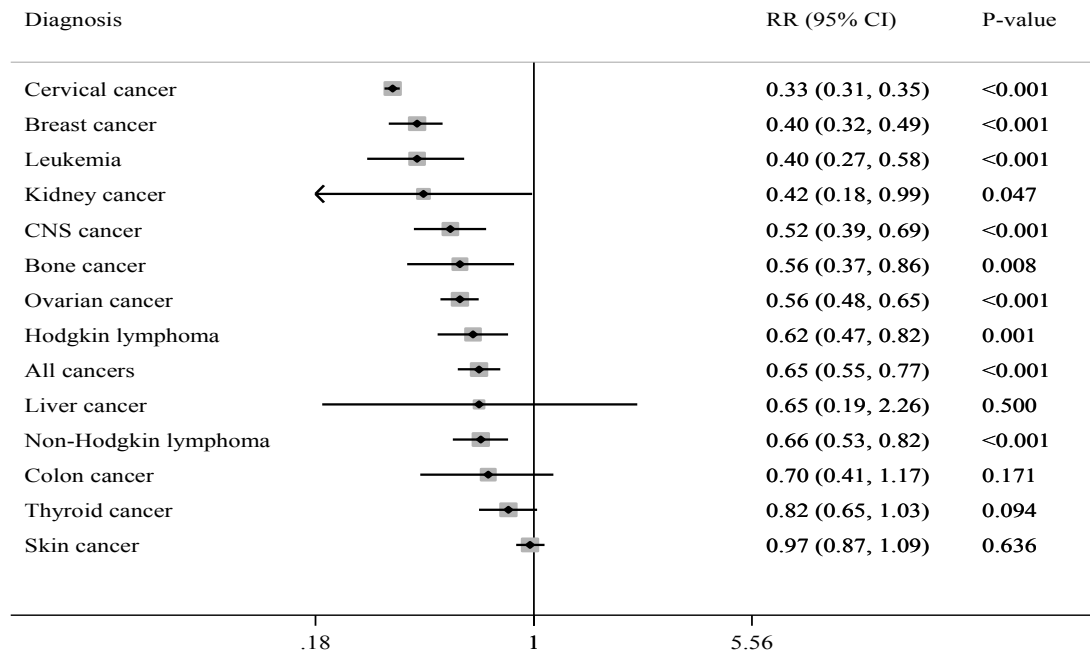
Due studi riportavano solo i risultati sulla probabilità di gravidanza nelle pazienti con anamnesi di carcinoma (Anderson C et al 2018; Lee HM et al 2019).

Abbreviazioni: CC = case-control; N.R.= not reported

Su un campione di 3.393.632 donne incluse in questi studi, 3.289.113 appartenevano alla popolazione generale, 57.739 presentavano altre neoplasie e 46.780 erano affette da carcinoma della mammella.

Dalla nostra analisi è emerso che le pazienti oncologiche risultano avere una probabilità del 35% in meno di gravidanza post-trattamento rispetto alle donne sane della popolazione generale (RR= 0,65; 95% CI 0,55 - 0,77), come mostrato in figura 7.

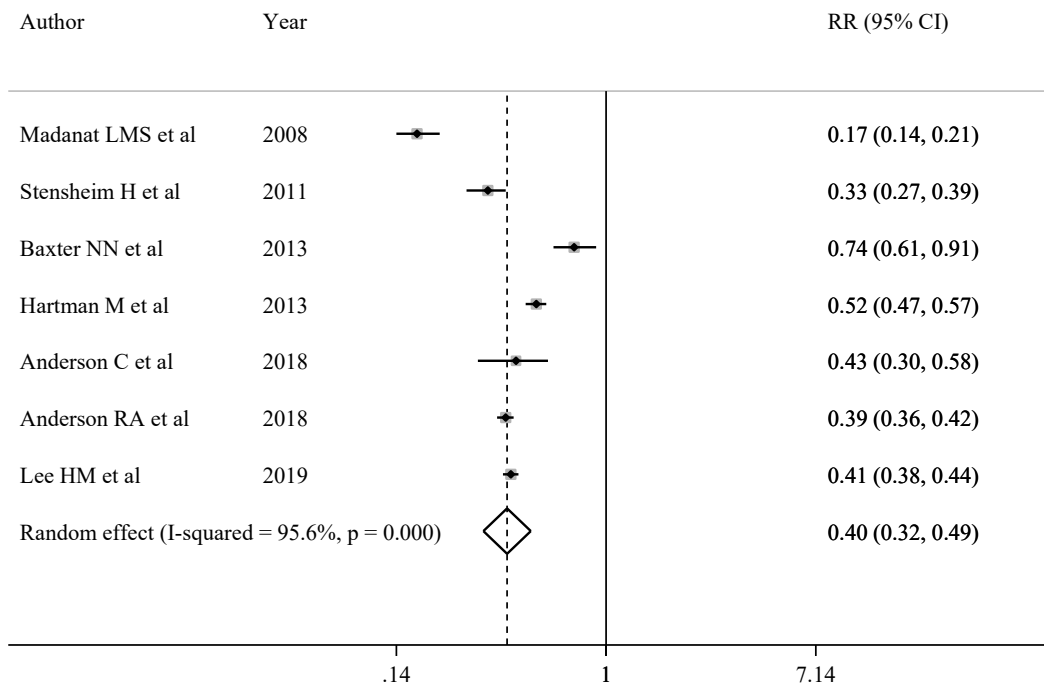
Figure 7. Probabilità di gravidanza dopo diagnosi di neoplasia.



La più bassa probabilità di gravidanza post-trattamento è accertata nelle pazienti con pregressa storia clinica di neoplasia della cervice (figura 7).

Fra le 48.513 pazienti con carcinoma mammella incluse in quest'analisi, 2.026 (4,2%) hanno avuto una gravidanza post-trattamento (figura 8) con una riduzione del 60% di probabilità di andare incontro ad una gravidanza post-diagnosi (RR= 0,40; 95% CI 0,32 - 0,49).

Figure 8. Probabilità di gravidanza dopo diagnosi di carcinoma della mammella.



Random effect: $p < 0.001$

Egger's test: $p = 0.735$

Esiti Riproduttivi

Nell'analisi sugli esiti riproduttivi sono stati inclusi 9 articoli (79,80,87,92–94,98,100,103) le cui caratteristiche principali sono riportate nella tabella 2.

Su un totale di 4.817.692 donne incluse con una gravidanza, 4.814.452 provenivano dalla popolazione generale, mentre 3.240 erano donne con storia clinica di carcinoma della mammella.

Uno studio non riportava il numero di donne proveniente dalla popolazione generale (98).

Tabella 2. Studi che confrontano gli esiti della gravidanza in pazienti con carcinoma mammario ed in donne sane della popolazione generale. (8,16,42,46,47,105–108)

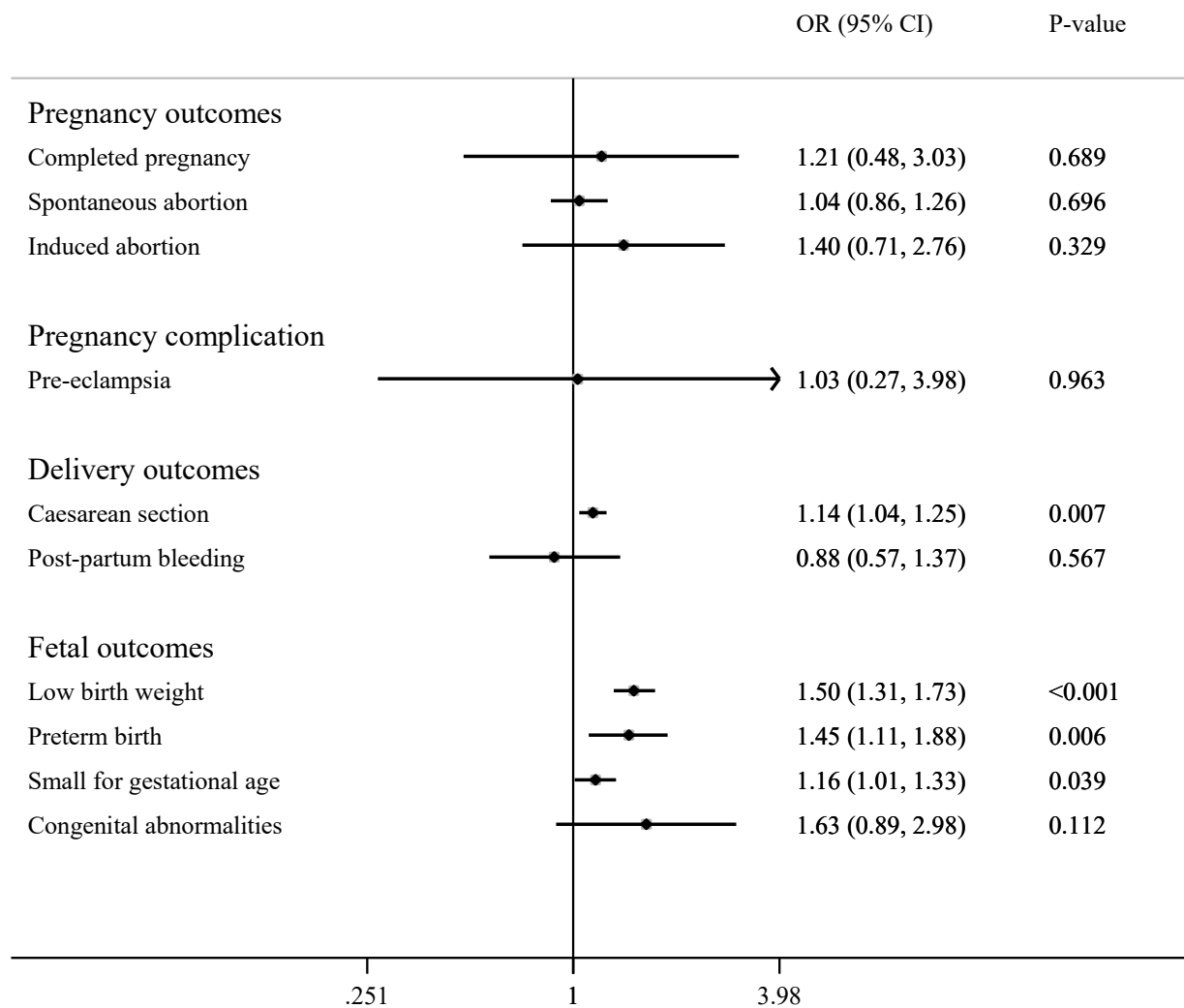
Reference	Country	Study design	Pregnant breast cancer patients (n)	Pregnant women without cancer history (n)	Matching criteria/controlling factors	Outcomes
Langagergaard V et al* 2006	Denmark	Cohort study	216	10,453	Month and year of birth, county of mother's residence	Preterm birth, low birth weight at term, stillbirth, and birth weight.
Dalberg K et al 2006	Sweden	Cohort study	331	2,870,518	Age of the mother, parity, year of delivery	Infant health and mortality, delivery complications, preterm birth, rates of instrumental delivery and cesarean section
Stensheim H et al 2013	Norway	Population-based CC	101	505	Age and sex	Perinatal death, preterm birth, low birth weight, and major congenital anomalies
Jacob L et al 2017	Germany	CC	165	165	Age, center, diagnosis of obesity and documented referral to a fertility center	Delivery of a live-born child, early and late pregnancy loss, pre-term birth, pre-eclampsia
Hartnett KP et al 2017	USA	Retrospective cohort study	754	3,770	Mother's age at delivery, race and ethnicity, parity and maternal education	Preterm birth, low birth weight, low birth weight at term, SGA, cesarean section, and admission to NICU
Black KZ et al**2017	USA	Cohort study	512	1,911,757	N.R.	Preterm birth, low birth weight, and SGA
Anderson C et al**2018	USA	CC	293	N.R.	Year of delivery and maternal age	Preterm birth, low birth weight, SGA and cesarean delivery
Lee HM et al 2019	South Korea	Prospective CC	855	10,164	Age	Natural vaginal delivery, induced delivery, breech delivery, vacuum extraction, cesarean section, full-term delivery, premature delivery, miscarriage, preeclampsia, preterm labor, premature rupture of membranes, obstetric hemorrhage, plural birth,hydramnios/oligoamnios.
Ma KK et al* 2020	USA	CC	13	360	Age at pregnancy, parity, body mass index, race	Pregnancy completion, induced abortion, spontaneous abortion, intrauterine fetal death

Abbreviazioni: CC= case-control; SGA= small for gestational age; NICU = neonatal intensive care unit; N.R. = not reported; N.A. = not applicable; CT, chemotherapy. *= included only data from pregnancy subsequent to breast cancer **=partial population overlapping

I risultati (figura 9) non hanno evidenziato differenze fra le pazienti con carcinoma della mammella e la popolazione generale in relazione alla probabilità di portare a termine la gravidanza (OR=1,21; 95% CI 0,48 - 3,03) ed agli aborti spontanei (OR=1,04; 95% CI 0,86 - 1,26) od indotti (OR=1,40; 95% CI 0,71 - 2,76).

Inoltre, nessuna differenza per lo sviluppo di complicanze nella gravidanza o del parto è emersa nel confronto tra le pazienti con carcinoma della mammella e quelle appartenenti alla popolazione generale, in particolare in termini di gestosi (OR=1,03; 95% CI 0,27 - 3,98) e sanguinamento post-parto (OR= 0,88; 95% CI 0,57-1,37).

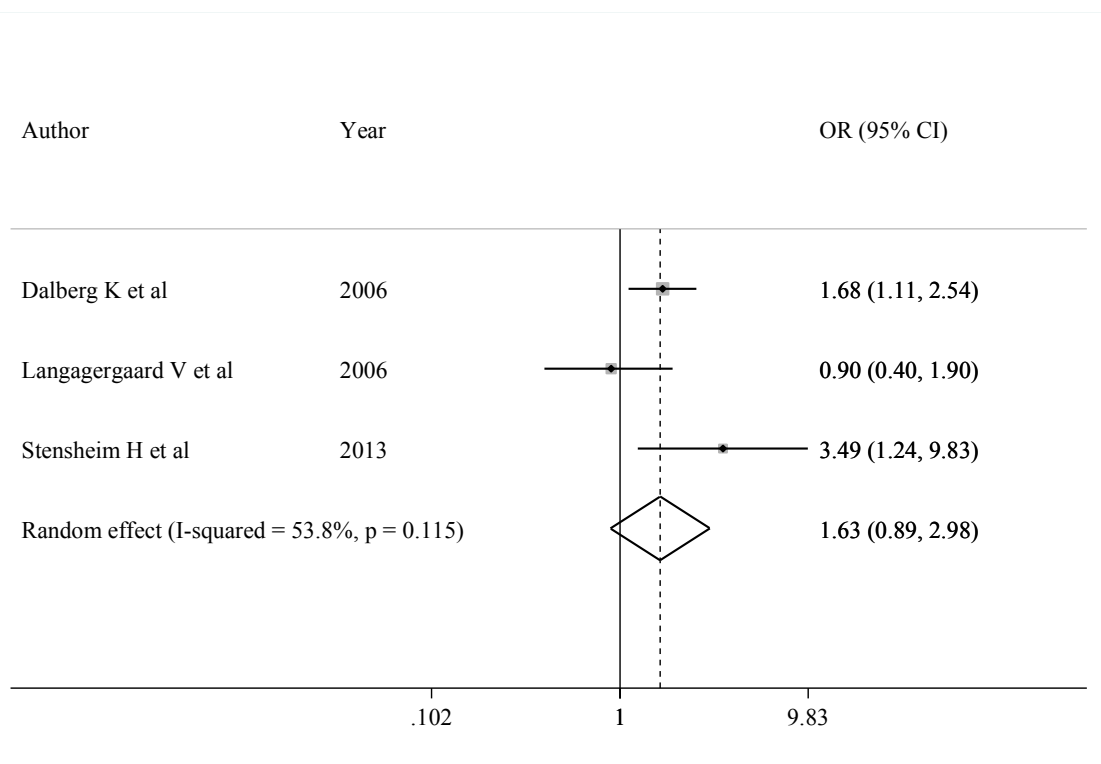
Figure 9. Esiti riproduttivi di pazienti con una gravidanza dopo carcinoma della mammella.



Tuttavia, è stato osservato un aumentato rischio di taglio cesareo nelle pazienti con carcinoma della mammella (OR=1,14; 95% CI 1,04 - 1,25) rispetto alle donne della popolazione generale.

Per gli esiti fetali è emerso un aumentato rischio per la prole delle pazienti con carcinoma della mammella di un basso peso alla nascita (OR=1,50; 95% CI 1,31 - 1,73), di feti piccoli per l'età gestazionale (OR=1,16; 95% CI 1,01 - 1,33) e nati pretermine (OR=1,45; 95% CI 1,11 - 1,88), ma non è risultato aumentato in maniera significativa il rischio di anomalie congenite nella prole di queste pazienti (figura 10) in confronto alle donne della popolazione generale (OR=1,63; 95% CI 0,89 - 2,98).

Figure 10. Esiti della gravidanza - anomalie congenite confrontate tra pazienti con cancro alla mammella e donne sane della popolazione generale.



L'analisi di sottogruppo relativa agli esiti fetali in rapporto ai trattamenti avviati ed al tempo trascorso tra la gravidanza e la diagnosi di carcinoma della mammella, ha interessato due studi (94,98); l'aumentato rischio di basso peso alla nascita e di feti piccoli per l'età gestazionale è emerso solo nel sottogruppo di pazienti sottoposte precedentemente a chemioterapia (tabella 3). Questi risultati non si sono dimostrati difforni rispetto all'analisi principale in merito gravidanza precoce o tardiva dopo trattamento per carcinoma della mammella (tabella 3).

Tabella 3. Analisi di sottogruppo relativa agli esiti fetali.

Subgroup analysis	Low birth weight PR (95%CI)	Preterm birth PR (95%CI)	Small for gestational age PR (95%CI)
Treatment received			
Chemotherapy	1.62 (1.08-2.42)	1.60 (0.84-3.05)	1.51 (1.22-2.88)
No chemotherapy	1.05 (0.77-1.43)	1.16 (0.90-1.49)	0.85 (0.53-1.36)
Pregnancy interval			
Early pregnancy	1.47 (0.66-3.28)	1.59 (0.60-4.24)	1.13 (0.75-1.69)
Late pregnancy	1.25 (0.97-1.62)	1.21 (0.96-1.53)	1.34 (1.05-1.71)

Sicurezza materna

In quest'ultima analisi sono stati inclusi 25 studi (63,67–78,81,82,84–87,89,95,96,99,101,102,104) di cui 19 prevedevano un aggiustamento dei risultati per il possibile guarantee-time bias (63,67–69,71,72,76–78,81,82,84,86,89,95,99,101,102,104). Le caratteristiche principali sono riassunte in tabella 4.

Fra le 63.968 pazienti con carcinoma della mammella, 3.387 (5,3%) hanno avuto una gravidanza dopo il tumore.

Tabella 4. Studi che confrontano gli esiti materni in pazienti con o senza gravidanza dopo carcinoma della mammella (67–69,71–78,81,82,84–86,89,95,96,99,101,102,104).

Reference	Country	Study design	Pregnant breast cancer patients (n)	Non-pregnant breast cancer patients (n)	Matching criteria/controlling factors	Correction for HME	Follow-up (years)	Outcomes
Cooper DR et al 1970	USA	CC	32	64	Clinical stage of disease, nodal status, and age	yes	N.R.	OS
Mignot L et al** 1986	France	CC	68	136	Age, year of diagnosis, stage	yes	6	OS

Querleu D et al** 1986	France	CC	18	18	Stage, year of diagnosis, age	yes	N.R.	OS, DFS
Ariel IM et al 1989	USA	Cohort study	47	960	N.R.	no	N.R.	OS
Sankila R et al 1994	Finland	Population-based cohort study	91	471	Stage, age, and year of diagnosis	yes	N.R.	OS
Dow KH et al 1994	USA	CC	23	23	Age, stage, time from the end of treatment to the onset of full-term pregnancy	yes	N.R.	DFS
von Schoultz et al 1995	Sweden	Cohort study	50	2,069	N.R.	yes	7	DDFS
Malamos NA et al 1996	Greece	Cohort study	21	222	N.R.	no	N.R.	OS, RFS
Lethaby AE et al 1996	New Zealand	Cohort study	14	334	N.R.	no	10.2	OS
Birgisson H et al 2000	Iceland	CC	14	33	Tumour size, axillary lymph node status and years of birth and diagnosis.	no	11.9	OS
Gelber S et al 2001	Patients enrolled in IBCSG trials	Retrospective cohort study	94	188	DFI, nodal status, tumor size, age at diagnosis, year of diagnosis	yes	7.4	OS
Mueller BA et al 2003	USA	Population-based cohort study	329	2,088	Age, race/ethnicity, diagnosis year, disease stage, and presence of a previous non breast primary tumor	yes	N.R.	OS
Blakely LJ et al 2004	USA	Retrospective cohort study	47	323	N.R.	yes	13	RFS, OS
Ives A et al 2007	Australia	Population-based cohort study	123	2,416	Age at diagnosis, tumour size, lymph node status, and time from diagnosis of cancer to approximate time of conception	yes	10.7	OS
Kroman N et al 2008	Denmark	Prospective cohort study	371	9,865	Tumour characteristics, time between diagnosis and most recent previous childbirth, age, year of treatment, protocol allocation, full-term pregnancy after diagnosis, induced abortion after	yes	10	OS

					diagnosis, and spontaneous abortion after diagnosis			
Largillier R et al*** 2009	France	Retrospective cohort study	118	762	N.R.	yes	7.25	DRFI, OS
Rippy EE et al 2009	United Kingdom	Cohort study	18	286	N.R.	no	5	OS
Kranick JA et al 2010	USA	CC	107	344	Stage at diagnosis, age, months of survival from date of diagnosis to last menstrual period prior to conception, recurrence status at time of conception of first subsequent pregnancy, and year of diagnosis	yes	12.7 year for pregnancy group and 11.4 year for non-pregnancy group	OS, RFS
Valentini A et al *** 2013	Several American, Asian and European countries	CC	53	111	Age, BRCA mutation type, country of residency, date of breast cancer diagnosis, and date of completion of baseline questionnaire	yes	N.R.	OS
Iqbal J et al***2017	Canada	Population-based, retrospective cohort study	112	5,832	Year of diagnosis, age, cancer stage, ER, PR, and HER2 status, radiotherapy, chemotherapy.	yes	5.2	OS
Nye L et al 2017	USA	Retrospective CC	32	29	Age and stage	no	9.2y for cases; 6.5y for controls	DFS
Lambertini M et al 2018	Belgium, Spain, Italy, Denmark	Retrospective cohort study	333	874	Estrogen receptor, nodal status, adjuvant chemotherapy, adjuvant hormonal therapy, age, and year of diagnosis.	yes	9.6	DFS, OS
Lee MH et al 2020	Korea	Population-based, retrospective cohort study	992	30,769	Age at breast cancer diagnosis, adjuvant hormonal therapy, chemotherapy, and radiotherapy	yes	N.R.	OS, RFS
Lambertini M et al 2019	Several Asian, European, African and American countries	Exploratory analysis within a RCT (ALTTO trial)	85	1,307	N.A.	yes	6.23	DFS, OS

Lambertini M et al 2020	Several European countries, Israel, USA, Mexico, Brazil	Retrospective cohort study	195	1,057	Year at diagnosis, nodal status, hormone receptor status, type of BRCA mutation, DFI	yes	8.3	DFS, OS
-------------------------	---	----------------------------	-----	-------	--	-----	-----	---------

Abbreviations: HME= healthy mother effect; DFI= disease free interval; OS= overall survival; RFS= relapse free survival; DFS= disease-free survival; N.R.= not reported; N.A.= not applicable; DDFS= distant disease-free survival; ER= estrogen receptor; PR =progesterone receptor; HER2= human epidermal growth factor 2; DRFI= distant recurrence free interval; RCT= randomized controlled trial

*=previous analysis, included only non-updated outcomes

=partial population overlapping *=included only data from pregnancy subsequent to breast cancer

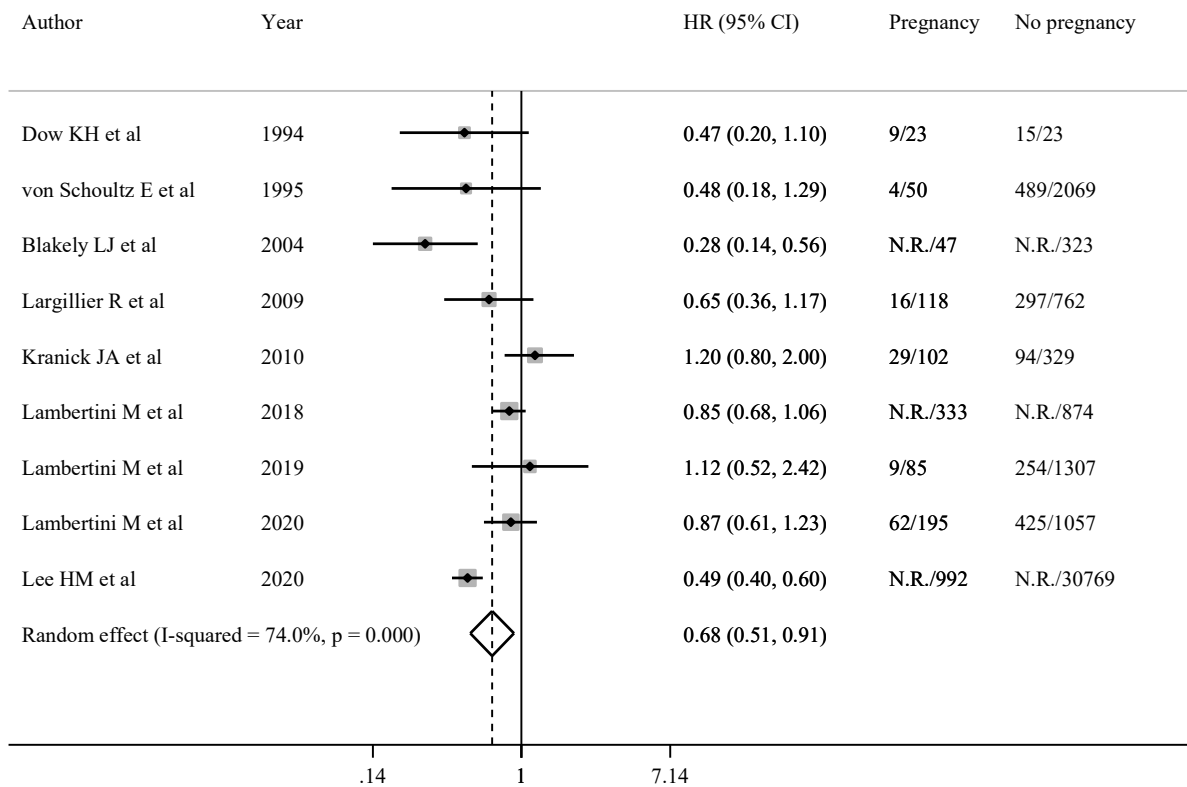
Sopravvivenza libera da malattia (Disease-free survival)

La sopravvivenza libera da malattia (DFS) di pazienti con anamnesi positiva per carcinoma mammario che avevano avuto una gravidanza e quelle che non l'avevano avuta è stata indagata in 11 studi (71,72,74,78,84,86,96,99,101,102,104); in particolare, fra questi, 4 studi hanno riportato il dato di sopravvivenza libera da recidiva (relapse-free survival) (74,78,86,102), uno studio la sopravvivenza libera da recidiva a distanza (distant recurrence-free survival) (84) ed uno la sopravvivenza libera da malattia a distanza (distant disease-free survival) (72).

Rispetto alle pazienti con cancro della mammella senza successiva gravidanza, quelli con una gravidanza al termine del trattamento hanno mostrato una DFS migliore (HR = 0,66; 95% CI 0,49 - 0,89).

Risultati simili sono stati osservati negli studi che correggevano i dati per il possibile guarantee-time bias (HR = 0,68; 95% CI 0,51 - 0,91; figura 11). Il risultato è stato confermato anche dopo aver escluso gli studi con HR calcolati.

Figura 11. Sopravvivenza libera da malattia aggiustata per il possibile guarantee-time bias confrontando le pazienti con o senza gravidanza dopo il carcinoma mammario, escludendo gli studi con rapporti di rischio calcolati.



Abbreviazioni: HR= hazard ratio; CI= confidence intervals.

Due studi riportano il DFS valutando la correlazione con lo stato recettoriale ormonale (99,104). Nessun effetto dannoso della gravidanza dopo carcinoma della mammella è stato osservato nelle pazienti con recettori ormonali positivi (HR = 1,10, 95% CI 0,73-1,66; figura 12) o recettori ormonali negativi (HR = 0,72, 95% CI 0,55-0,95; figura 13).

Figura 12. Sicurezza materna in base allo stato dei recettori ormonali: sopravvivenza libera da malattia in pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali.

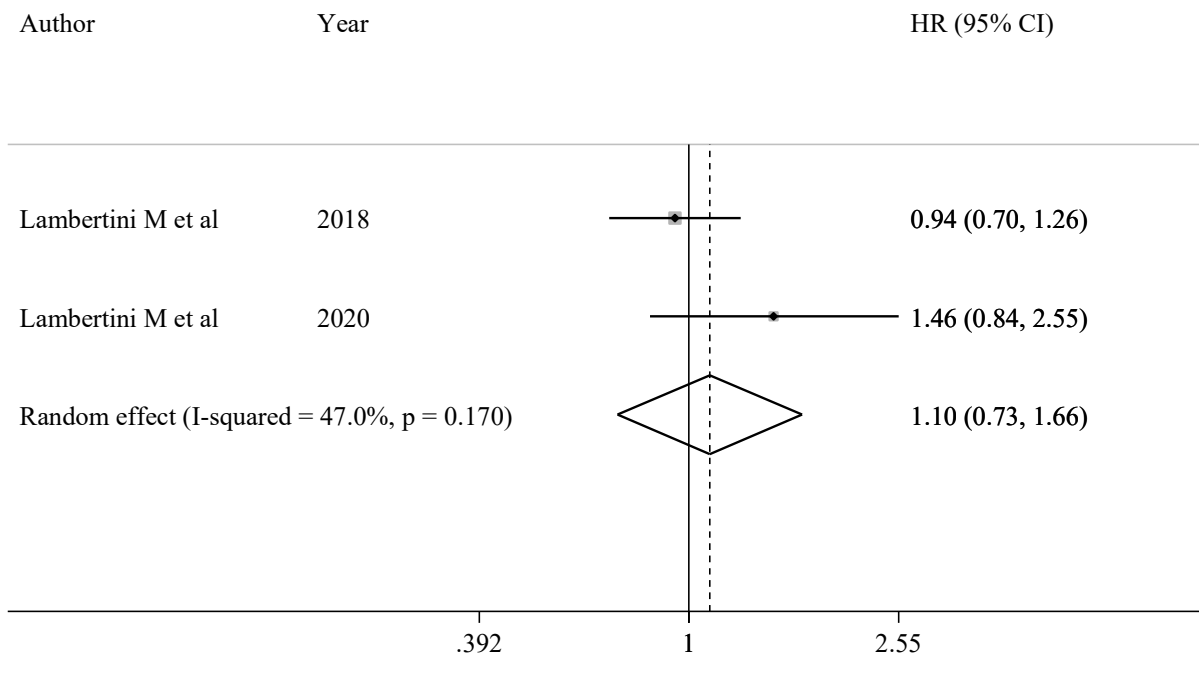
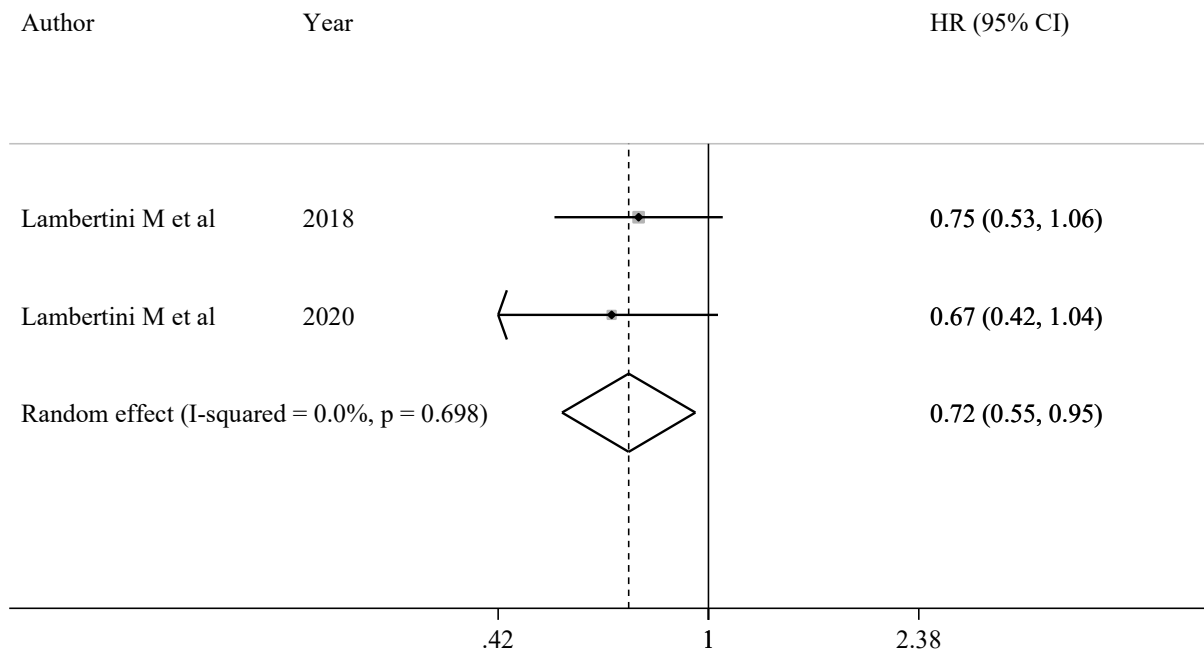


Figura 13. Sicurezza materna in base allo stato dei recettori ormonali: sopravvivenza libera da malattia in pazienti con carcinoma mammario negativo ai recettori ormonali.



La mancanza di un effetto dannoso della gravidanza dopo il cancro è stata osservata anche indipendentemente dall'esito della gravidanza, e dal tempo trascorso dopo il termine del trattamento della neoplasia (tabella 5).

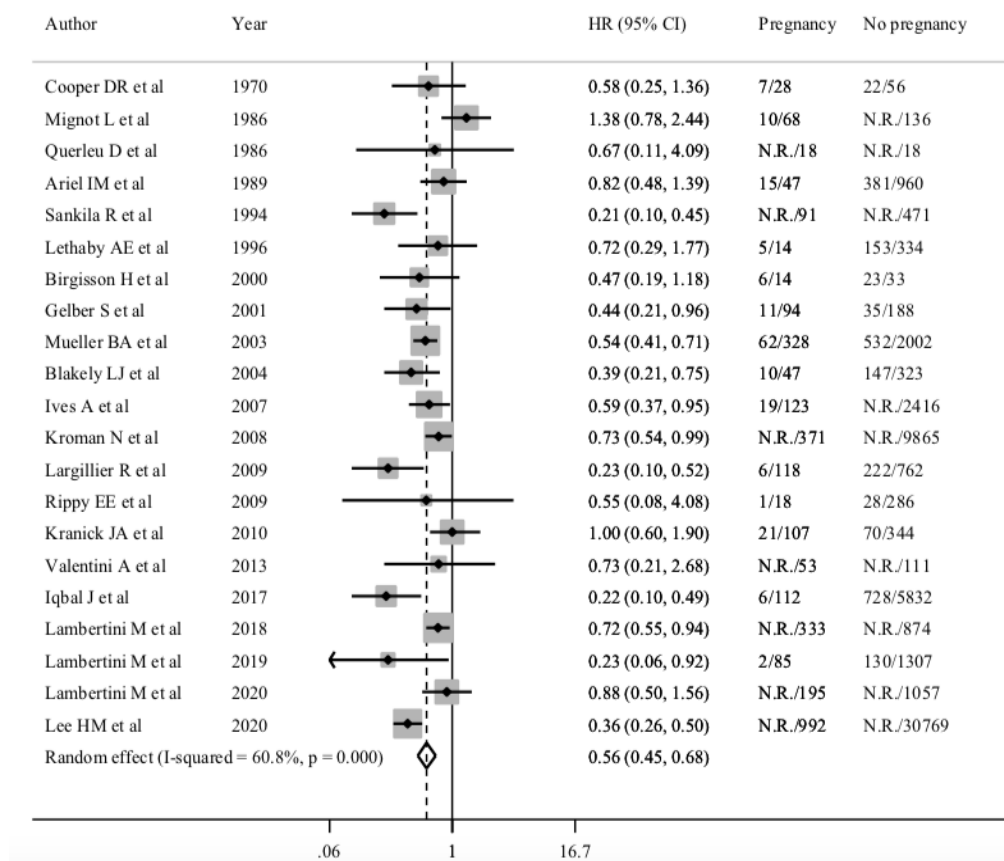
Tabella 5. Analisi di sottogruppo relativa ad esito e tempistica della gravidanza.

Subgroup analysis	DFS	OS
	HR (95%CI)	HR (95%CI)
Pregnancy outcome		
Completed pregnancy	0.66 (0.30-1.47)	0.58 (0.29-1.17)
Abortion	0.81 (0.65-1.01)	0.74 (0.60-0.90)
Pregnancy interval		
Early pregnancy	0.91 (0.43-1.92)	0.56 (0.16-1.99)
Late pregnancy	1.12 (0.83-1.50)	0.47 (0.31-0.72)

Sopravvivenza globale (Overall Survival, OS)

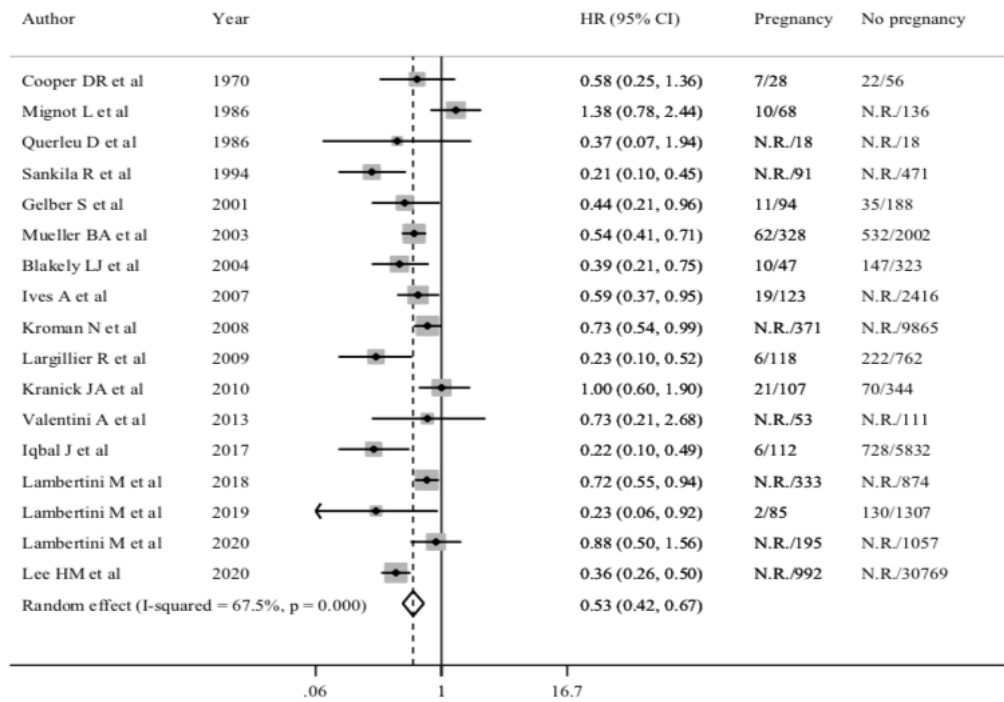
La sopravvivenza globale (OS) tra le pazienti con o senza gravidanza dopo cancro della mammella (figura 14a) è stata riportata in 21 studi (63,67–70,73,75–78,81,82,84–86,89,95,99,101,102,104). Rispetto alle pazienti con cancro della mammella senza successiva gravidanza, quelle con una gravidanza post-trattamento hanno mostrato una OS migliore (HR = 0,56; 95% CI 0,45 -0,68).

Figure 14a. Sopravvivenza globale confrontando pazienti con o senza gravidanza dopo carcinoma mammario.



Risultati simili sono stati osservati negli studi che correggevano il possibile guarantee-time bias (HR = 0,53; 95% CI 0,42 - 0,67) (Figura 14b). Stessi risultati sono stati osservati anche escludendo gli studi con HR calcolati.

Figure 14b. Sopravvivenza globale inclusi solo gli studi che correggono per il possibile guarantee-time bias.



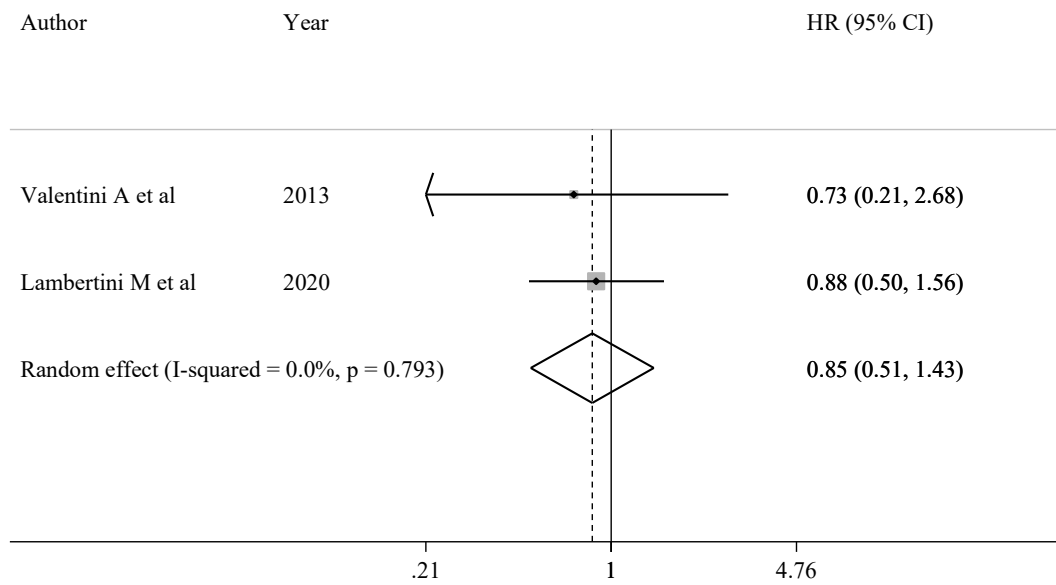
Nell'analisi di sottogruppo, la mancanza di effetto avverso della gravidanza è stata osservata indipendentemente dallo stato linfonodale (63,77,86), dal trattamento precedente ricevuto (77,79), dall'esito della gravidanza (82,86,99,102) dal tempo trascorso dal termine del trattamento della neoplasia mammaria (Tabella 6) (63,81,86).

Tabella 6. Analisi di sottogruppo.

Subgroup analysis	DFS	OS
	HR (95%CI)	HR (95%CI)
Patient characteristics		
BRCA +	N.E.	0.85 (0.51-1.43)
Tumor characteristics		
N+	N.E.	0.58 (0.23-1.43)
N-	N.E.	0.48 (0.24-0.98)
HR+	1.10 (0.73-1.66)	N.E.
HR-	0.72 (0.55-0.95)	N.E.
Treatment received		
Chemotherapy	N.E.	0.71 (0.43-1.15)
No chemotherapy	N.E.	0.58 (0.39-0.84)

Nessun effetto dannoso della gravidanza è stato osservato in pazienti con varianti patogenetiche germinali ai geni BRCA (HR = 0,85; 95% CI 0,51 - 1,43; figura 15) (89,104).

Figure 15. Esiti materni in base allo stato mutazionale BRCA: sopravvivenza globale in pazienti portatrici di varianti patogenetiche germinali ai geni BRCA.



Random effect: p=0.549
 Egger's test: not calculable

Abbreviazioni: HR= hazard ratio; CI= confidence intervals.

Discussione

Questa revisione sistematica della letteratura e meta-analisi fornisce dati aggiornati sulla possibilità di perseguire con successo una gravidanza, sulla sicurezza oncologica della stessa e sugli esiti riproduttivi nelle giovani donne con una storia oncologica di neoplasia mammaria.

I dati dello studio confermano come le pazienti con carcinoma della mammella risultino essere seconde solo alle pazienti con storia clinica di neoplasia della cervice uterina per la ridotta probabilità di gravidanza, con una diminuzione del 60% rispetto alle donne della popolazione generale.

Tra le possibili spiegazioni di questi dati, bisogna considerare come la diagnosi di cancro della mammella tra le pazienti giovani avvenga in un'età più avanzata rispetto ad altri tumori che insorgono in giovane età (109). In secondo luogo, come queste pazienti giovani spesso ricevano terapie potenzialmente gonadotossiche, come nei regimi di chemioterapia che includono la ciclofosfamide (42,110), e siano candidate a ricevere terapia endocrina adiuvante della durata di 5-10 anni in presenza di malattia positiva ai recettori ormonali (8,47).

Dai nostri risultati si evince inoltre che le pazienti con anamnesi positiva per neoplasia mammaria, soprattutto se esposte a precedente chemioterapia, presentino un aumentato rischio di taglio cesareo e parto pretermine, prole con basso peso alla nascita e feto piccolo per età gestazionale rispetto alle donne della popolazione generale.

Tuttavia, non è stato osservato un aumentato rischio fetale di sviluppare anomalie congenite.

La gravidanza dopo il carcinoma della mammella non è stata associata ad alcun effetto prognostico dannoso, indipendentemente dalle caratteristiche del tumore, dalla precedente terapia, dall'esito della gravidanza, dal momento della gravidanza dopo la conclusione del trattamento e dallo stato BRCA.

Pertanto, è fondamentale indirizzare adeguatamente e tempestivamente le giovani pazienti candidate ad avviare trattamenti oncologici ed interessate a future gravidanze alle unità di procreazione medicalmente assistita (111). Il rafforzamento dei programmi di oncofertilità e il superamento delle barriere per la loro attuazione (compreso l'onere finanziario) dovrebbero essere considerati una priorità per migliorare l'assistenza e la sopravvivenza delle pazienti (112,113). È importante sottolineare che, sebbene la nulliparità sia un noto fattore associato a un maggiore interesse per gravidanze future (114), tutte le pazienti con nuova diagnosi dovrebbero ricevere una consulenza completa di oncofertilità, indipendentemente dalla parità, per una completa comprensione delle implicazioni e del potenziale sviluppo d'insufficienza ovarica prematura indotte dal trattamento (111).

Inoltre, è importante sottolineare come, la minore probabilità di un futuro concepimento sia stata osservata anche nei tre studi inclusi in questa meta-analisi che aggiustavano i risultati secondo la parità (87,88,90).

Fino ad oggi, i timori e le preoccupazioni riguardo ad un potenziale effetto negativo della gravidanza sulla prognosi delle pazienti con anamnesi di carcinoma della mammella e sulle conseguenze dannose del trattamento antineoplastico sui possibili esiti riproduttivi (115,116) e la sicurezza materna (117,118) hanno giocato un ruolo cruciale nello scoraggiare medici curanti e pazienti stesse nell'intraprendere una gravidanza.

Tuttavia, queste preoccupazioni hanno potuto ottenere, attraverso questa meta-analisi, delle risposte rassicuranti.

Per la maggior parte degli esiti riproduttivi analizzati, incluso il rischio di aborto spontaneo ed anomalie congenite, non sono state osservate differenze significative rispetto alla popolazione generale.

La tendenza ad un aumento del rischio per anomalie congenite osservata nella prole di queste pazienti (OR = 1,63, 95% CI 0,89-2,98) dev'essere interpretata con cautela: in primo luogo, tale dato non raggiunge la significatività statistica e, in secondo luogo non è stata fatta alcuna distinzione tra malformazioni minori e maggiori (criptoorchidismo o displasia dell'anca, sono stati inclusi nella definizione di anomalie congenite in alcuni lavori). Lo studio di Stensheim et al., uno dei più vasti inclusi in questa analisi (91), ha riportato un tasso di anomalie congenite di circa il 3% nell'intera coorte di pazienti oncologiche (cioè simile al tasso atteso nella popolazione generale) (119); il tasso più alto è stato osservato nel sottogruppo delle pazienti con storia di carcinoma della mammella ed è stato discusso dagli autori come risultato potenzialmente frutto del caso, considerando la ridotta numerosità di questo sottogruppo (87).

In aggiunta, recenti studi che hanno valutato gli esiti riproduttivi su una popolazione molto vasta di pazienti che hanno avuto una gravidanza dopo tumore (104,120) (e che non è stato possibile includere nella presente meta-analisi per mancanza di confronto con la popolazione generale)(101,121), hanno riportato dati rassicuranti a questo proposito, evidenziando un tasso di anomalie congenite nella prole di questo sottogruppo di queste donne inferiore al 3%.

Per contro, questa meta-analisi ha mostrato che le pazienti con anamnesi di carcinoma della mammella abbiano un rischio aumentato del 14% di taglio cesareo, del 45% di parto pretermine, del 50% di avere prole con basso peso alla nascita, e del 16% di avere feti piccoli per età gestazionale rispetto alla popolazione generale, con particolare evidenza di questi riscontri nelle pazienti precedentemente esposte a chemioterapia.

Questi dati forniscono ulteriori prove a sostegno della raccomandazione expert opinion-based di monitorare più da vicino le gravidanze di donne con precedente diagnosi oncologica all'interno di unità esperte (111).

Considerando la disponibilità attuale ed imminente di altri agenti anti-tumorali mirati, oltre che dell'immunoterapia nel trattamento del carcinoma della mammella precoce, ulteriori ricerche per comprendere il loro potenziale impatto sugli esiti riproduttivi sarà necessario nei prossimi anni (122).

Rispetto alle precedenti meta-analisi che hanno valutato la sicurezza materna di avere una successiva gravidanza dopo precedente diagnosi di carcinoma mammario (121,123), il presente lavoro include tutti i più grandi studi recenti che hanno esplorato questo problema e ha consentito diverse analisi di sottogruppi fornendo così solide prove sulla sicurezza materna.

Nessun effetto prognostico dannoso in termini di DFS o OS è stato osservato per le pazienti con anamnesi di carcinoma della mammella che hanno intrapreso una successiva gravidanza.

La sicurezza sulla prognosi oncologica della gravidanza dopo la malattia è stata dimostrata indipendentemente dalle caratteristiche del tumore (comprese le pazienti con recettori ormonali positivi e coinvolgimento linfonodale), trattamento precedente, esito della gravidanza, tempistica della gravidanza dopo la fine del trattamento oncologico e stato mutazionale dei geni BRCA.

Va notato, da ultimo, come le prove in questo campo derivino principalmente da studi retrospettivi e possano, pertanto, essere inclini ad un guarantee-time bias (62).

Tuttavia, per fornire risposte adeguate a una questione clinica così rilevante, ma impegnativa, anche considerando le difficoltà di conduzione di studi prospettici in questo contesto, si ritiene accettabile fare affidamento su studi retrospettivi ben condotti (124).

Le analisi secondarie di supporto eseguite in questa meta-analisi, includendo solo gli studi che avessero considerato il possibile guarantee-time bias, hanno confermato la mancanza di effetto dannoso per la gravidanza dopo il carcinoma della mammella.

Questi dati rafforzano l'attuale raccomandazione secondo cui non dovrebbe essere scoraggiata la gravidanza in queste pazienti, dopo aver completato un trattamento e un periodo di follow-up adeguati (111).

Solo due studi hanno trattato la sicurezza della gravidanza dopo il carcinoma della mammella nella specifica coorte di pazienti con malattia positiva ai recettori ormonali (99,104); tuttavia, anche in questo caso non è stato osservato alcun effetto prognostico dannoso. In questi studi, la durata mediana della terapia endocrina adiuvante prima del concepimento era compresa tra 50 e 60 mesi (99,104).

Si attendono i risultati dello studio prospettico POSITIVE (NCT02308085), che sta esaminando la sicurezza di un'interruzione temporanea della terapia endocrina prima dei 5 anni standard di trattamento adiuvante per perseguire una gravidanza (125,126).

È importante sottolineare che sono necessari ulteriori sforzi di ricerca in questo settore: non esistono prove adeguate sulla sicurezza di gravidanze multiple dopo il completamento del trattamento né sul concepimento dopo una precedente storia di carcinoma della mammella diagnosticato durante la gravidanza. Inoltre, sono disponibili dati limitati sulla sicurezza delle tecnologie di riproduzione assistita nelle pazienti con neoplasia mammaria che non siano state successivamente esposte a terapie antitumorali (127).

Tra i limiti dello studio, si dovrebbe considerare che questa meta-analisi è basata su dati estratti da studi pubblicati e la maggior parte degli studi inclusi sono analisi osservazionali retrospettive.

Alcuni criteri di appaiamento differiscono nei diversi studi inclusi e, purtroppo, sono disponibili ancora dati limitati per quanto riguarda i diversi esiti riproduttivi.

Inoltre, non è stato possibile condurre tutte le analisi dei sottogruppi pre-pianificate a causa della mancanza di dettagli precisi negli studi inclusi sull'effetto delle terapie antitumorali somministrate, sulla dimensione del tumore e sull'età dei pazienti, nonché sulla definizione non omogenea di gravidanze precoci o tardive utilizzate negli studi che riportano l'impatto dei tempi della gravidanza dopo la neoplasia mammaria.

Infine, l'eterogeneità elevata in alcune analisi potrebbe essere attribuibile all'inclusione di studi con diverso disegno, dimensione del campione, criteri di inclusione, periodo di conduzione e fattori di controllo. In particolare, è stata osservata un'elevata eterogeneità in tutte le analisi che valutano la sicurezza materna, con uno studio condotto esclusivamente nella popolazione asiatica che è stato un importante fattore trainante di questo risultato a causa della sua bassa variabilità (CI ristretto) e HR estremi (102). Quando è presente un'elevata eterogeneità l'attendibilità della stima aggregata può

essere messa in dubbio; tuttavia, se la maggior parte degli studi riportava risultati simili confermati dalla stima aggregata, l'eterogeneità osservata può essere definita più come quantitativa piuttosto che qualitativa.

Di conseguenza, la presenza di un'elevata eterogeneità può influire sull'accuratezza della stima aggregata, ma è improbabile che influisca sulla sua validità. A questo proposito, per le analisi che hanno valutato la sicurezza materna, tutti gli studi tranne tre per la DFS e due per l'OS, hanno riportato un HR <1 che dimostra un trend a supporto della mancanza di effetti prognostici dannosi della gravidanza dopo il carcinoma della mammella. Inoltre, come suggerito da DerSimonian e Laird, l'utilizzo del modello ad effetti casuali consente di ottenere CI attendibili aggregati stimati e coerenti anche in presenza di una certa eterogeneità (128).

In conclusione, i risultati della presente meta-analisi forniscono rassicuranti evidenze rassicuranti aggiornate sulla sicurezza del concepimento in donne con precedente storia di carcinoma della mammella.

Questi risultati sono di fondamentale importanza per aumentare la consapevolezza sulla necessità di fornire un “counselling” di oncofertilità a tutte le pazienti giovani affette da carcinoma della mammella, già al momento della diagnosi, al fine di aumentare la loro probabilità di concepimento futuro. Il rischio più elevato di parto e complicazioni fetali, ma non di anomalie congenite, richiede un monitoraggio più attento di queste gravidanze in unità esperte. La mancanza di un effetto prognostico dannoso di avere una gravidanza dopo precedente storia oncologica di carcinoma della mammella mette in chiara luce la necessità di una considerazione più approfondita dell'eventuale desiderio di gravidanza delle pazienti, da vagliare precocemente sin dalla diagnosi, promuovendola a componente cruciale del loro piano di assistenza e desiderio di tornare a una vita pienamente normale al completamento delle cure.

Bibliografia

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7–33.
2. Rebecca L. Siegel MPH Kimberly D. Miller MPH Hannah E. Fuchs BS all authors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians Article Free Access Cancer Statistics, 2021.* First published: 12 January 2021 <https://doi.org/10.3322/caac.21654>.
3. AIOM. I numeri del cancro 2020. 2020.
4. AIOM. Linee guida Neoplasia della Mammella 2020.
5. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* novembre 2019;69(6):438–51.
6. Azim HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res BCR.* 27 agosto 2014;16(4):427.
7. Hatem A Azim Jr and Ann H partridge. Biology of breast cancer in young women.
8. Buonomo B, Brunello A, Noli S, Miglietta L, Del Mastro L, Lambertini M, et al. Tamoxifen Exposure during Pregnancy: A Systematic Review and Three More Cases. *Breast Care Basel Switz.* aprile 2020;15(2):148–56.
9. Fidler MM et al, *Lancet Oncol* 2017;18(12):1579-89.
10. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009 Feb 19;360(8):790-800.
11. Anders CK, Abramson V, Tan T, Dent R. The Evolution of Triple-Negative Breast Cancer: From Biology to Novel Therapeutics. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 1 maggio 2016;(36):34–42.
12. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci.*, 2001: 98(19):10869–74.;
13. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al: Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol* 34:1689–1701, 2016.
14. Lambertini M, Blondeaux E, Perrone F, Del Mastro L. Improving Adjuvant Endocrine Treatment Tailoring in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 aprile 2020;38(12):1258–67.
15. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 9 novembre 2017;377(19):1836–46.

16. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 maggio 2016;34(14):1689–701.
17. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. aprile 2020;18(4):452–78.
18. Ishii K, Morii N, Yamashiro H. Pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: an evidence-based review of its safety, efficacy, and place in therapy. *Core Evid*. 2019;14:51–70.
19. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 13 luglio 2017;377(2):122–31.
20. Swain SM, Miles D, Kim S-B, Im Y-H, Im S-A, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. aprile 2020;21(4):519–30.
21. Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res BCR*. 5 marzo 2014;16(2):209.
22. Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol*. giugno 2020;9(3):32.
23. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 14 febbraio 2019;380(7):617–28.
24. Chen H, Wu J, Zhang Z, Tang Y, Li X, Liu S, et al. Association Between BRCA Status and Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 21 agosto 2018 [citato 5 giugno 2021];9. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111442/>
25. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, de Azambuja E, Lambertini M. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018 Jul 1;29(7):1497-1508. doi: 10.1093/annonc/mdy127. PMID: 29873695.
26. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 aprile 2007;13(8):2329–34.

27. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 marzo 2008;26(8):1275–81.
28. Schmid P, Cortes J, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 27 febbraio 2020;382(9):810–21.
29. Adami HO, Malke B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med*. 28 agosto 1986;315(9):559–63.
30. Guzman-Arocho YD, Rosenberg SM, Poorvu P, Ruddy KJ, Kirkner G, Snow C, et al. Abstract P4-07-02: Clinicopathological features and BRCA 1/2 status in a large prospective cohort of young women with breast cancer. *Cancer Res*. 15 febbraio 2020;80(4 Supplement):P4-P4-07–02.
31. Jr AH, S M, Pl B, Sk S, C C, M I, et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 18 gennaio 2012;18(5):1341–51.
32. Keegan THM, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res BCR*. 27 marzo 2012;14(2):R55.
33. Azim H, Azim HA. Targeting RANKL in breast cancer: bone metastasis and beyond. *Expert Rev Anticancer Ther*. febbraio 2013;13(2):195–201.
34. Azim HA, Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M, et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. marzo 2013;24(3):647–54.
35. Nik-Zainal S, Alexandrov LB, Wedge DC, Van Loo P, Greenman CD, Raine K, et al. Mutational processes molding the genomes of 21 breast cancers. *Cell*. 25 maggio 2012;149(5):979–93.
36. Shah SP, Roth A, Goya R, Oloumi A, Ha G, Zhao Y, et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. *Nature*. 4 aprile 2012;486(7403):395–9.
37. Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H, Van Loo P, Greenman C, Wedge DC, et al. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature*. 16 maggio 2012;486(7403):400–4.
38. Younger vs Older Women With Breast Cancer: Understanding the Differences - The ASCO Post [Internet]. [citato 8 aprile 2021]. Disponibile su: <https://ascopost.com/news/march-2021/younger-vs-older-women-with-breast-cancer-understanding-the-differences/>
39. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy

and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 14 maggio 2005;365(9472):1687–717.

40. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials - The Lancet [Internet]. [citato 6 giugno 2021]. Disponibile su:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)61625-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)61625-5/fulltext)

41. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershbaum A, Tsai W-Y, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 settembre 2010;28(27):4120–8.

42. Lambertini M, Goldrat O, Clatot F, Demeestere I, Awada A. Controversies about fertility and pregnancy issues in young breast cancer patients: current state of the art. *Curr Opin Oncol*. luglio 2017;29(4):243–52.

43. Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril*. luglio 2010;94(2):638–44.

44. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 giugno 2006;24(18):2917–31.

45. Bozza C, Puglisi F, Lambertini M, Osa E-O, Manno M, Del Mastro L. Anti-Mullerian hormone: determination of ovarian reserve in early breast cancer patients. *Endocr Relat Cancer*. febbraio 2014;21(1):R51-65.

46. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. giugno 2020;31(6):674–96.

47. Shandley LM, Spencer JB, Fothergill A, et al: Impact of tamoxifen therapy on fertility in breast cancer survivors. *Fertil Steril* 107:243-252.e5, 2017.

48. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 luglio 2018;36(19):1981–90.

49. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 luglio 2013;31(19):2500–10.

50. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. ottobre 2013;24 Suppl 6:vi160-170.
51. European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod Oxf Engl*. agosto 2016;31(8):1638–52.
52. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 agosto 2015;33(22):2424–9.
53. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 luglio 2005;23(19):4347–53.
54. Meirou D, Raanani H, Maman E, Paluch-Shimon S, Shapira M, Cohen Y, et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril*. agosto 2014;102(2):488-495.e3.
55. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 4 gennaio 2016;14(1):1.
56. Poggio F, Levaggi A, Lambertini M. Chemotherapy-induced premature ovarian failure and its prevention in premenopausal breast cancer patients. *Expert Rev Qual Life Cancer Care*. 2 gennaio 2016;1(1):5–7.
57. Wallace WHB, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol*. settembre 2014;15(10):1129–36.
58. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med*. 5 marzo 2015;372(10):923–32.
59. Lambertini M, Dellepiane C, Viglietti G, Del Mastro L. Pharmacotherapy to protect ovarian function and fertility during cancer treatment. *Expert Opin Pharmacother*. giugno 2017;18(8):739–42.
60. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for

systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009 Jul 21;339:b2535.

61. Watkins C, Bennett I. A simple method for combining binomial counts or proportions with hazard ratios for evidence synthesis of time-to-event data. *Res Synth Methods* 2018 Sep;9(3):352–60.
62. Giobbie-Hurder A, Gelber RD, Regan MM. Challenges of guarantee-time bias. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 agosto 2013;31(23):2963–9.
63. Sankila R, Heinävaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: «healthy mother effect». *Am J Obstet Gynecol*. marzo 1994;170(3):818–23.
64. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986 Sep;7(3):177–88.
65. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002 Jun 15;21(11):1539–58.
66. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997 Sep 13;315(7109):629–34.
67. Cooper DR, Butterfield J. Pregnancy subsequent to mastectomy for cancer of the breast. *Ann Surg*. marzo 1970;171(3):429–33.
68. Mignot L, Morvan F, Berdah J, Querleu D, Laurent JC, Verhaeghe M, et al. [Pregnancy after treated breast cancer. Results of a case-control study]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 8 novembre 1986;15(39):1961–4.
69. Querleu D, Laurent JC, Verhaeghe M. [Pregnancy following surgery for cancer of the breast]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1986;15(5):633–9.
70. Ariel IM, Kempner R. The prognosis of patients who become pregnant after mastectomy for breast cancer. *Int Surg*. settembre 1989;74(3):185–7.
71. Dow KH, Harris JR, Roy C. Pregnancy after breast-conserving surgery and radiation therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1994;(16):131–7.
72. von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. febbraio 1995;13(2):430–4.
73. Lethaby AE, O'Neill MA, Mason BH, Holdaway IM, Harvey VJ. Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. *Auckland Breast Cancer Study Group*. *Int J Cancer*. 17 settembre 1996;67(6):751–5.
74. Malamos NA, Stathopoulos GP, Keramopoulos A, Papadiamantis J, Vassilaros S. Pregnancy and offspring after the appearance of breast cancer. *Oncology*. dicembre 1996;53(6):471–5.
75. Birgisson H, Tryggvadóttir L, Tulinius H. [The effect of pregnancy on the survival of

- women diagnosed with breast cancer.]. *Laeknabladid*. agosto 2000;86(7–8):495–8.
76. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, Lindtner J, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 marzo 2001;19(6):1671–5.
77. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kaminen A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer*. 15 settembre 2003;98(6):1131–40.
78. Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer*. 1 febbraio 2004;100(3):465–9.
79. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, Nørgård B, Lash TL, Rothman KJ, et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer*. 16 gennaio 2006;94(1):142–6.
80. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer--a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med*. settembre 2006;3(9):e336.
81. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ*. 27 gennaio 2007;334(7586):194.
82. Kroman N, Jensen M-B, Wohlfahrt J, Ejlersen B, 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 Stockh Swed*. 2008;47(4):545–9.
83. Madanat L-MS, Malila N, Dyba T, Hakulinen T, Sankila R, Boice JD, et al. Probability of parenthood after early onset cancer: a population-based study. *Int J Cancer*. 15 dicembre 2008;123(12):2891–8.
84. Largillier R, Savignoni A, Gligorov J, Chollet P, Guilhaume M-N, Spielmann M, et al. Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged <35 years: a GET(N)A Working Group analysis. *Cancer*. 15 novembre 2009;115(22):5155–65.
85. Rippy EE, Karat IF, Kissin MW. Pregnancy after breast cancer: the importance of active counselling and planning. *Breast Edinb Scotl*. dicembre 2009;18(6):345–50.
86. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, Desai M, Petrek JA, Hiatt RA, et al. Is pregnancy after breast cancer safe? *Breast J*. agosto 2010;16(4):404–11.
87. Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int J Cancer*. 1 settembre 2011;129(5):1225–36.
88. Hartman M, Liu J, Czene K, Miao H, Chia KS, Salim A, et al. Birth rates among female cancer survivors: a population-based cohort study in Sweden. *Cancer*. 15 maggio 2013;119(10):1892–9.
89. Valentini A, Lubinski J, Byrski T, Ghadirian P, Moller P, Lynch HT, et al. The impact of

- pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Res Treat.* novembre 2013;142(1):177–85.
90. Baxter NN, Sutradhar R, DelGuidice ME, Forbes S, Paszat LF, Wilton AS, et al. A population-based study of rates of childbirth in recurrence-free female young adult survivors of non-gynecologic malignancies. *BMC Cancer.* 23 gennaio 2013;13:30.
91. Stensheim H, Klungsoyr K, Skjaerven R, Grotmol T, Fosså SD. Birth outcomes among offspring of adult cancer survivors: a population-based study. *Int J Cancer.* 1 dicembre 2013;133(11):2696–705.
92. Hartnett KP, Ward KC, Kramer MR, Lash TL, Mertens AC, Spencer JB, et al. The risk of preterm birth and growth restriction in pregnancy after cancer. *Int J Cancer.* 1 dicembre 2017;141(11):2187–96.
93. Jacob L, Kalder M, Arabin B, Kostev K. Impact of prior breast cancer on mode of delivery and pregnancy-associated disorders: a retrospective analysis of subsequent pregnancy outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol.* giugno 2017;143(6):1069–74.
94. Black KZ, Nichols HB, Eng E, Rowley DL. Prevalence of preterm, low birthweight, and small for gestational age delivery after breast cancer diagnosis: a population-based study. *Breast Cancer Res BCR.* 31 gennaio 2017;19(1):11.
95. Iqbal J, Amir E, Rochon PA, Giannakeas V, Sun P, Narod SA. Association of the Timing of Pregnancy With Survival in Women With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 1 maggio 2017;3(5):659–65.
96. Nye L, Rademaker A, Gradishar WJ. Breast Cancer Outcomes After Diagnosis of Hormone-positive Breast Cancer and Subsequent Pregnancy in the Tamoxifen Era. *Clin Breast Cancer.* luglio 2017;17(4):e185–9.
97. Anderson RA, Brewster DH, Wood R, Nowell S, Fischbacher C, Kelsey TW, et al. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1 luglio 2018;33(7):1281–90.
98. Anderson C, Engel SM, Anders CK, Nichols HB. Live birth outcomes after adolescent and young adult breast cancer. *Int J Cancer.* 15 maggio 2018;142(10):1994–2002.
99. Lambertini M, Kroman N, Ameye L, Cordoba O, Pinto A, Benedetti G, et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. *J Natl Cancer Inst.* 1 aprile 2018;110(4):426–9.
100. Lee HM, Kim BW, Park S, Park S, Lee JE, Choi YJ, et al. Childbirth in young Korean women with previously treated breast cancer: The SMARTSHIP study. *Breast Cancer Res Treat.* luglio 2019;176(2):419–27.

101. Lambertini M, Martel S, Campbell C, Guillaume S, Hilbers FS, Schuehly U, et al. Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Analysis from the NeoALTTO (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) trials. *Cancer*. 15 gennaio 2019;125(2):307–16.
102. Lee MH, Kim YA, Hong JH, Jung S-Y, Lee S, Kong S-Y, et al. Outcomes of Pregnancy after Breast Cancer in Korean Women: A Large Cohort Study. *Cancer Res Treat*. aprile 2020;52(2):426–37.
103. Ma KK, Preusse CJ, Stevenson PA, Winget VL, McDougall JA, Li CI, et al. Obstetric Outcomes in Young Women with Breast Cancer: Prior, Postpartum, and Subsequent Pregnancies. *Am J Perinatol*. marzo 2020;37(4):370–4.
104. Lambertini M, Ameye L, Hamy A-S, Zingarello A, Poorvu PD, Carrasco E, et al. Pregnancy After Breast Cancer in Patients With Germline BRCA Mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 settembre 2020;38(26):3012–23.
105. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, Ginsburg ES, Schapira L, Come SE, et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 aprile 2014;32(11):1151–6.
106. Lambertini M, Fontana V, Massarotti C, Poggio F, Dellepiane C, Iacono G, et al. Prospective study to optimize care and improve knowledge on ovarian function and/or fertility preservation in young breast cancer patients: Results of the pilot phase of the PREgnancy and FERtility (PREFER) study. *Breast Edinb Scotl*. ottobre 2018;41:51–6.
107. Ruggeri M, Pagan E, Bagnardi V, Bianco N, Gallerani E, Buser K, et al. Fertility concerns, preservation strategies and quality of life in young women with breast cancer: Baseline results from an ongoing prospective cohort study in selected European Centers. *Breast Edinb Scotl*. ottobre 2019;47:85–92.
108. Poorvu PD, Frazier AL, Feraco AM, et al: Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence. *JNCI Cancer Spectr* 3:pkz008, 2019.
109. Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Bray F. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20-39 years worldwide in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. dicembre 2017;18(12):1579–89.
110. Poorvu PD, Frazier AL, Feraco AM, Manley PE, Ginsburg ES, Laufer MR, et al. Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence. *JNCI Cancer Spectr*. marzo 2019;3(1):pkz008.
111. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg J-B, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO

- Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* dicembre 2020;31(12):1664–78.
112. Ataman LM, Rodrigues JK, Marinho RM, Caetano JPJ, Chehin MB, Alves da Motta EL, et al. Creating a Global Community of Practice for Oncofertility. *J Glob Oncol.* aprile 2016;2(2):83–96.
113. Burlon MT, Anazodo A, Woodruff TK, Segelov E. Oncofertility as a Universal Right and a Global Oncology Priority. *JCO Glob Oncol.* marzo 2020;6:314–6.
114. Poorvu PD, Gelber SI, Zheng Y, Ruddy KJ, Tamimi RM, Peppercorn J, et al. Pregnancy after breast cancer: Results from a prospective cohort of young women with breast cancer. *Cancer.* 1 dicembre 2020;
115. Senkus E, Gomez H, Dirix L, et al: Attitudes of young patients with breast cancer toward fertility loss related to adjuvant systemic therapies. EORTC study 10002 BIG 3-98. *Psychooncology* 23:173–182, 2014.
116. Lambertini M, Di Maio M, Pagani O, Curigliano G, Poggio F, Del Mastro L, et al. The BCY3/BCC 2017 survey on physicians' knowledge, attitudes and practice towards fertility and pregnancy-related issues in young breast cancer patients. *Breast Edinb Scotl.* dicembre 2018;42:41–9.
117. D'Ambrosio V, Vena F, Di Mascio D, Faralli I, Musacchio L, Boccherini C, et al. Obstetrical outcomes in women with history of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* dicembre 2019;178(3):485–92.
118. van der Kooi A-LLF, Kelsey TW, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JSE, Wallace WHB, Anderson RA. Perinatal complications in female survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* aprile 2019;111:126–37.
119. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:349–64.
120. Lambertini M, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Scotto T, Gori S, et al. Ovarian Suppression With Triptorelin During Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy and Long-term Ovarian Function, Pregnancies, and Disease-Free Survival: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 22 dicembre 2015;314(24):2632–40.
121. Azim HA, Metzger-Filho O, de Azambuja E, Loibl S, Focant F, Gresko E, et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat.* maggio 2012;133(1):387–91.
122. Massarotti C, Scaruffi P, Lambertini M, Sozzi F, Remorgida V, Anserini P. Beyond fertility preservation: role of the oncofertility unit in the reproductive and gynecological follow-up of young

cancer patients. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1 agosto 2019;34(8):1462–9.

123. Hartman EK, Eslick GD. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* novembre 2016;160(2):347–60.

124. Azim HA, Ameye L, Paesmans M, Lambertini M. Reply to S. A. Narod et al. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 dicembre 2020;38(36):4352–4.

125. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, Saunders C, Peccatori F, Cardoso F, et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast Edinb Scotl.* giugno 2015;24(3):201–7.

126. Sun Z, Niman SM, Pagani O, Partridge AH, Azim HA, Peccatori FA, et al. Estimation of historical control rate for a single arm de-escalation study - Application to the POSITIVE trial. *Breast Edinb Scotl.* ottobre 2020;53:1–7.

127. Condorelli M, De Vos M, Lie Fong S, Autin C, Delvigne A, Vanden Meerschaut F, et al. Impact of ARTs on oncological outcomes in young breast cancer survivors. *Hum Reprod Oxf Engl.* 25 gennaio 2021;36(2):381–9.

128. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemp Clin Trials.* novembre 2015;45(Pt A):139–45.

Ringraziamenti

In conclusione di questa mia tesi vorrei ringraziare le persone che mi sono state vicino e mi hanno sostenuto durante questi sei anni.

Ringrazio il mio Relatore Matteo Lambertini per il suo entusiasmo, dedizione ed avermi dato uno slancio importante, rendendomi partecipe del suo lavoro.

Ringrazio la Professoressa Lucia Del Mastro che rappresenta per me, fin da quando ero bambina, un eccellente e stimolante modello di Medico e Donna.

Ringrazio le Dottoresse Eva Blondeaux e Marta Perachino per il tempo dedicatomi.

Un grazie infinito al mio Papà, che è sempre stato partecipe in ogni momento, ha sempre creduto in me, sostenendomi sempre ed è il modello più bello di Medico-Ricercatore per umanità e scienza.

Ringrazio mia Mamma per avermi spronato a trovare sempre soluzioni alle difficoltà e festeggiare oggi con gioia questo traguardo.

Ringrazio mia sorella Caterina con Andrea ed i miei nipotini per la loro gioiosa vivacità ed insieme lo zio Ico, la zia Flavia, Eddy, lo zio Peppi per essermi vicini in questo giorno tanto importante per me.

Uno speciale ringraziamento alla formidabile e centenaria Nonna Enrica, modello meraviglioso di amore per la vita, ottimismo e forza.

Grazie alle mie care amiche: Paola Corbellini, raggio di grinta ed energia, Federica Cereseto, “la mia persona”, ed Elena Sofia Santagostino, meravigliosa supporter in questi anni.

Grazie ai miei compagni di viaggio dell’Università: Elisa Bianchi, con la sua dolce vitalità, Gloria Droghetti, con la sua dirompente curiosità e Domeniko Hoxhaj, con il suo equilibrio ed amore per lo studio.

Ringrazio Angela Allegretti per il caro supporto, la cara signora Janin per avermi insegnato che l’amicizia non conosce limiti di età, il Professore Bruno Azzarone per la cura ed affettuosa consulenza sempre dedicatami, il Professore Davide Bedognetti, per l’aiuto determinante nei momenti caldi, il Dottore Gianluigi Bafico ed il Dottore Guido Siffredi.

Ringrazio la Professoressa Lia e Professore Leonardo Santi per il loro affetto e per il modello di leader capace di trasformare idee visionarie in realtà e l’Avvocato Luisa Montolivo, che ha saputo rivoluzionare il mio pensiero.

Grazie a Marco Bove, con la sua passione, per avermi fatto conoscere un mondo nuovo e meraviglioso ed al Dottore Andrea Galliadi per trasmettere la sua conoscenza della biologia marina.

Ringrazio Rina, la mia solida maestra di vita, che, con la sua semplicità e simpatia, ha raggiunto la fama fin oltre i confini nazionali.

Infine, il pensiero va al mio caro Cicci, che c’è sempre stato e con cui mi manca tanto non poter condividere di persona questo traguardo ed alla cara nonna Anthea, con cui lo studio è iniziato, ma il cui affetto mi accompagna sempre.