

Position statement sulla **PATOLOGIA DELLA MAMMELLA E LATTAZIONE**

GRUPPO DI LAVORO NAZIONALE INTERDISCIPLINARE AD HOC
ANDOS, ANISC, AOGOI, Associazioni e ONG per l'Allattamento Materno
Centro Antiveleni-Bergamo, Comitato Italiano per l'UNICEF, ESRA, FIMMG,
FIMP, FNOPI, FNOPO, IEO, SICPRE, SIGO, SIN, SIP, SIPO e SIRM.



Enti aderenti al progetto editoriale e membri del Gruppo di Lavoro nazionale interdisciplinare *ad hoc* autori del Position Statement

Coordinamento del progetto editoriale e revisione del documento

- dott. Riccardo Davanzo, Trieste (riccardo.davanzo@gmail.com)

ANDOS Onlus Nazionale (Associazione Nazionale Donne Operate al Seno)

- Dott.ssa Flori Degrassi, chirurgo generale, Roma

ANISC (Associazione Italiana dei Senologi Chirurghi)

- Prof.ssa Marina Bortul, SSD Breast Unit Trieste, ASUGI
- Prof. Francesco Caruso (Presidente ANISC), Breast Center, Humanitas Istituto Clinico Catanese, Misterbianco, Catania

AOGOI (Associazione degli Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani)

- Dott.ssa Elsa Viora, Torino

Associazioni e ONG per l'allattamento materno (La Leche League Italia, MAMI, Il Melograno)

- Dott.ssa Chiara Toti, Firenze

Comitato Italiano per l'UNICEF Fondazione ETS

- Dott.ssa Elise M. Chapin, Technical Officer Programma Insieme per l'Allattamento

Centro Antiveneni (CAV) - ASST Papa Giovanni XXIII

- Dott.ssa Lorella Faraoni, tossicologa, Bergamo

ESRA (European Society of Regional Anaesthesia & Pain Therapy)

- Dott.ssa Enrica Delfino, SC Anestesia e Rianimazione, Ausl Valle d'Aosta;

FIMMG (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale)

- Dott.ssa Noemi Lopes, MMG Palermo

FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri)

- Dott.ssa Teresa Cazzato, PLS Taranto

FNOPI (Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche)

- Dott.ssa Loretta Mazzega Sbovata, Senologia, ASUFC, Udine

FNOPO (Federazione Nazionale degli Ordini della Professione di Ostetrica)

- Ostetrica Dott.ssa Patrizia Proietti, ASL Roma 2, Roma
- Ostetrica Prof.ssa Sofia Colaceci, Scienze Infermieristiche Ostetrico-ginecologiche e neonatali, UniCamillus, Roma
- Ostetrica Dott.ssa Roberta Laurenzi, UOC Fisiopatologia della Riproduzione, ASL Roma 2, Roma

IEO (Istituto Europeo di Oncologia IRCCS)

- Dott. Fedro Peccatori, Oncologo e Ginecologo, Milano

SICPRE (Società Italiana di Chirurgia Plastica, Ricostruttiva-rigenerativa ed Estetica)

- Dott.ssa Stefania de Fazio (Presidente SICPRE), Napoli
- Prof.ssa Maria Giuseppina Onesti, Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Sapienza Università di Roma

SIGO (Società Italiana di Ginecologia ed Ostetricia)

- Prof.ssa Irene Cetin, IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, UOC Ostetricia Mangiagalli, Università degli Studi di Milano

- Dott.ssa Paola Pileri, S.S. Coordinamento Attività Consultoriale ed Adozioni, ASST FBF Sacco, Milano

- Dott. Giuseppe Canzone, UOC Ostetricia e Ginecologi, ASP Palermo, Termini Imerese;
SIN (Società Italiana di Neonatologia)

- dott. Riccardo Davanzo, Commissione Allattamento e Banche del Latte Umano Donato della Società Italiana di Neonatologia (Com.A.SIN)

SIP (Società Italiana di Pediatria)

- Dott. Guglielmo Salvatori, UTIN, OPBG, Roma; Tavolo Tecnico Allattamento della Società Italiana di Pediatria (TASIP)

SIPO (Società Italiana di Psico-Oncologia)

- Dott.ssa Francesca Riccardi, UOC Psicologia Clinica e Psicoterapia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica ed Interventistica)

- Dott. Massimo Calabrese (Presidente SIRM-Senologia), UOC Radiologia Oncologica e Senologica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova;
- Dott.ssa Maura Tonutti, SS Diagnostica Senologica, Breast Unit, Trieste, ASUGI
- Prof.ssa Maria Assunta Cova, SC Radiologia Diagnostica ed Interventistica, Ospedale di Cattinara, ASUGI, Trieste

e

- Dott.ssa Ida Andreozzi, Salerno; Coordinamento Commissione Salute della Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, Regione Campania, Salerno;
- Dott.ssa Chiara Giovannozzi, S.C. Pediatria Carmagnola-Moncalieri, ASLTO5, Torino; Coordinamento Commissione Salute della Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, Regione Piemonte;
- Dott.ssa Anna Domenica Mignuoli, Dipartimento Salute e Welfare, Coordinamento Commissione Salute della Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, Regione Calabria;
- Dott. Giuseppe Plutino, Ministero della salute, ex Direzione generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione (ex DGISAN), Ufficio 5, Ministero della Salute;
- Dott. Roberto Copparoni, ex Direzione generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione (ex DGISAN), Ufficio 5, Ministero della Salute;
- Dott.ssa Giulia Bellettini, Pediatra. ASST Santi Paolo e Carlo, Milano;
- Dott.ssa Rossella Gioco, Università di Catania

Indice

	Pagina
Enti aderenti al progetto editoriale	1
Indice	3
Introduzione (<i>Riccardo Davanzo</i>)	5
1. Allattamento e salute materna (<i>Patrizia Proietti, Elise M. Chapin, Anna Domenica Mignuoli</i>)	5
2. Elementi essenziali sulla fisiologia della lattazione (<i>Chiara Giovannozzi, Ida Andreozzi, Guglielmo Salvatori, Chiara Toti, Elise M. Chapin</i>)	6
• Ruolo della prolattina e dell'ossitocina nella lattazione	6
• Le fasi della lattazione	7
• Stasi di latte materno	8
3. Il dolore in corso di allattamento (<i>Enrica Delfino, Lorella Faraoni, Chiara Toti</i>)	8
• Dimensioni del problema	8
• Conseguenze del dolore sull'allattamento	9
• Cause	9
• Trattamento	11
4. Patologie mammarie in corso di lattazione	12
▪ Edema del seno, infezione da candida del capezzolo, eczema, fenomeno di Raynaud, ragadi del capezzolo (<i>Chiara Giovannozzi, Ida Andreozzi, Chiara Toti, Elise M. Chapin</i>)	12
○ edema del seno,	12
○ infezione da Candida del capezzolo	13
○ eczema	14
○ fenomeno di Raynaud	15
○ ragadi del capezzolo	16
▪ Ingorgo e mastite (<i>Paola Pileri, Irene Cetin, Giuseppe Canzone</i>)	17
○ Definizioni	17
○ Approccio terapeutico, a più livelli	18
○ Interventi conservativi	18
○ Interventi farmacologici (analgesia, probiotici, antibioticoterapia)	19
▪ Ascesso mammario (<i>Francesco Caruso, Marina Bortul</i>)	21
5. Indagini strumentali sulla mammella nella donna che allatta (<i>Massimo Calabrese, Maura Tonutti, Maria Assunta Cova</i>)	23
▪ Donna sintomatica	23
○ Sintomi infiammatori	23
○ Massa palpabile	25
○ Dolore mammario ed altri sintomi	28
▪ Screening	29
6. Cancro mammario e lattazione (<i>Francesco Caruso, Rossella Gioco, Loretta Mazzega Sbovata, Francesca Riccardi, Marina Bortul</i>)	30
▪ Dati epidemiologici essenziali	30
▪ Fattori di rischio	31
▪ Allattamento come fattore di protezione	31
▪ Esame clinico	32
▪ Approccio terapeutico	33

▪ Supporto psico-oncologico	33
▪ Terapia chirurgica	34
▪ Complicanze post-chirurgiche	35
▪ Allattamento post-chirurgia	36
▪ Prognosi	36
7. Pregresso cancro mammario ed allattamento (<i>Fedro Peccatori, Giulia Bellettini</i>)	37
▪ Sicurezza dell'allattamento dopo cancro mammario	37
▪ Fattibilità dell'allattamento dopo cancro mammario	38
▪ Problematiche pratiche e psicologiche nelle donne che allattano dopo cancro mammario	38
8. Oncofertilità ed allattamento (<i>Patrizia Proietti, Roberta Laurenzi, Flori Degrossi</i>)	39
9. Mastoplastiche ed allattamento (<i>Stefania de Fazio, Maria Giuseppina Onesti</i>)	41
▪ Mastoplastiche riduttive	41
▪ Mastoplastiche additive	42
▪ Mastoplastiche ricostruttive	43
10. Valutazione sull'uso dei farmaci assunti dalla donna che allatta (<i>Lorella Faraoni, Riccardo Davanzo, Chiara Giovannozzi, Chiara Toti, Giuseppe Canzone, Roberto Copparoni, Giuseppe Plutino, Patrizia Proietti, Sofia Colaceci</i>)	43
▪ Premessa	43
▪ Obiettivo	44
▪ Indicazioni per un approccio metodologico adeguato	44
▪ Revisione sistematica del rischio lattazionale dei farmaci	46
11. Sintesi del Position Statement	49
Bibliografia	51

Nota editoriale. Pur consapevoli del fatto che un linguaggio neutro dal punto di vista del genere evita formulazioni, che possano essere interpretate come non inclusive, nel presente documento il maschile è usato come genere grammaticale non connotato, sia al singolare che al plurale, unicamente a scopo di facilitare la lettura del testo.

Introduzione

Il presente documento, destinato ai professionisti della Sanità, ha l'obiettivo di chiarire il grado di compatibilità dell'allattamento con le più comuni patologie del seno e con l'approccio diagnostico-terapeutico in senologia.

Si tratta di un progetto editoriale originale condotto con la collaborazione di specialisti di settore, quali chirurghi, radiologi, oncologi, ostetriche/i, ostetrici-ginecologi, pediatri, neonatologi, anestesisti, psicologi, tossicologi ed esperti di lattazione.

L'augurio è che questo documento chiarisca che gran parte delle condizioni ritenute controindicazioni ad allattare sono in realtà delle false controindicazioni, che vanno piuttosto intese come ostacoli ad allattare.

1. Allattamento e salute materna

L'allattamento oltre che un atto di nutrizione può anche essere definito come una scelta di salute, ovvero uno tra i comportamenti di prevenzione più importanti per la salute fisica e mentale della donna e del suo bambino, con ricadute a breve, medio e lungo termine (Davanzo 2015; ACOG 2018; Meek & Noble 2022).

Le varie condizioni descritte nel presente documento hanno rappresentato e continuano a rappresentare dei possibili ostacoli di fronte alla scelta informata della donna di allattare il proprio bambino. Si tratta di situazioni e/o condizioni cliniche compatibili con l'allattamento, che richiedono di essere affrontate con le famiglie, spiegando anche le implicazioni del mancato allattamento. Bisogna comprendere gli obiettivi e i desideri propri della singola famiglia e fornire adeguato pieno sostegno, con riservatezza e rispetto delle decisioni prese consapevolmente ed in autonomia.

Nell'ambito dei molteplici effetti benefici dell'allattamento, una menzione particolare spetta all'effetto antagonista della depressione postpartum (WHO 2022; Ministero della Salute 2023a) spesso associata a molte delle condizioni di patologia mammaria in corso di lattazione (Shen 2023), incluso lo stato di *breast cancer survivors* (Gorman 2010). Esiste infatti una plausibilità biologica dell'effetto positivo dell'allattamento nel modulare il disagio mentale, che si basa sull'effetto neuro-biologico degli ormoni della lattazione (ossitocina e prolattina), che facilitano il legame con il proprio bambino (*bonding*)(Ministero della Salute 2023a).

Queste considerazioni inducono quindi a sostenere con convinzione l'allattamento in gran parte delle condizioni di patologia mammaria concomitanti o pregresse.

2. Elementi essenziali sulla fisiologia della lattazione

2.1 Ruolo della prolattina e dell'ossitocina nella lattazione

L'allattamento è un dialogo psico-nutrizionale nell'ambito di un legame biologico e simbiotico tra mamma e bambino, che attraversa con continuità gravidanza, parto e post-partum.

La produzione di latte per l'alimentazione di un neonato è infatti un "colloquio ormonale" alimentato dai ripetuti contatti tra madre e bambino, mediato da stimoli neuro-ormonali, che coinvolgono il sistema nervoso centrale. Prolattina e ossitocina sono i principali ormoni implicati nell'allattamento, anche se va riconosciuto il ruolo di altri ormoni come l'ormone della crescita, il cortisolo, l'ormone paratiroideo e l'insulina, che assicurano la mobilitazione delle corrette quantità di sostanze nutrienti (aminoacidi, acidi grassi, glucosio, calcio, ecc...) necessarie per la produzione del latte materno.

La suzione del neonato determina la stimolazione delle terminazioni nervose che si trovano sul capezzolo. Lo stimolo tattile della suzione del capezzolo raggiunge l'ipotalamo e, attraverso la stimolazione dell'ipofisi, determina l'increzione di prolattina e di ossitocina, regolando, rispettivamente, la produzione e l'eiezione di latte.

La prolattina è prodotta dall'adenoipofisi ed è l'ormone indispensabile per la produzione di latte da parte degli alveoli della ghiandola mammaria (Hall 2020). Nelle ultime settimane di gravidanza e appena dopo il parto i livelli di prolattina sono particolarmente elevati, per diminuire progressivamente dopo il parto, rimanendo comunque alti durante tutto il periodo dell'allattamento, più elevati di 10-20 volte rispetto ai valori precedenti alla gravidanza e ovviamente più elevati rispetto alla donna che non allatta. I livelli plasmatici di prolattina aumentano e diminuiscono in proporzione alla frequenza, all'intensità e alla durata della stimolazione dei capezzoli. La concentrazione di prolattina nel sangue aumenta in risposta alla suzione e raggiunge il picco circa 45 minuti dopo l'inizio della poppata. La frequenza e la durata delle poppate sono determinate dai bisogni del bambino e dai segnali del bambino che la madre coglie.

La mancata rimozione di latte, con conseguente stasi, inibisce la produzione del latte attraverso l'azione di fattori regolatori della lattazione. Quando il latte prodotto non viene drenato, questi fattori frenano la produzione, per economia metabolica e per proteggere il seno da eventuale ingorgo.

L'ossitocina è l'ormone che agisce facendo contrarre le cellule muscolari che circondano gli alveoli della ghiandola mammaria e fa in modo che il latte, contenuto negli alveoli venga immesso nei dotti, divenendo così disponibile per il bambino. Si tratta del riflesso ossitocinico (o riflesso di eiezione o di rilascio del latte) Agisce prima o durante la poppata, è stimolato principalmente dalla suzione e, attraverso le terminazioni nervose, arriva alla neuroipofisi che libera l'ormone. Il riflesso ossitocinico si ripete più volte durante la poppata ed è stimolato principalmente dalla suzione, ma è facilitato nella madre anche dal vedere, toccare e pensare teneramente al bambino.

Tenere il bambino insieme alla mamma sia subito dopo il parto che successivamente favorisce così il benessere della diade e l'allattamento.

2.2 Fasi della lattazione

La lattazione si divide in diverse fasi (Lawrence 2021), la cui conoscenza permette di gestire meglio molti dei problemi e dei dubbi propri della donna che allatta.

Lattogenesi I. Inizia precocemente nel secondo trimestre di gravidanza con la produzione di colostro. Indica la differenziazione secretoria dei lattociti.

Lattogenesi II (cosiddetta montata latte). Avviene dopo il parto e corrisponde all'attivazione secretoria dei lattociti. Inizia una copiosa produzione di latte conseguente al calo dei livelli di progesterone nel postparto, a seguito del secondamento, mentre i livelli di prolattina sono ancora molto elevati. I livelli di prolattina calano nel postparto più bruscamente in assenza di una stimolazione/suzione precoce e frequente.

Lattogenesi III. Corrisponde alla fase di mantenimento della produzione di latte, nota anche come galattopoiesi. È influenzata da un controllo endocrino (soprattutto dalla prolattina) e da un controllo autocrino (locale). Il sistema endocrino ha la funzione di permettere la produzione di latte, ma è il controllo locale (in maniera indipendente in ogni seno) il meccanismo che regola la continua sintesi e il volume di latte. Esiste quindi un rapporto inversamente proporzionale tra pienezza del seno e velocità di sintesi del latte.

Involuzione. L'involuzione della ghiandola mammaria è un processo graduale e reversibile che elimina le cellule epiteliali produttrici di latte quando diventano superflue alla fine dell'allattamento. Questo processo comporta la morte cellulare dell'epitelio secretorio e la sua sostituzione con adipociti. A ogni successiva gravidanza però il processo della lattogenesi si riattiva.

2.3 Stasi di latte materno

L'eccessiva stasi di latte è causa di una serie di effetti negativi sulla lattazione.

All'accumularsi del latte aumenta la concentrazione di fattori regolatori della lattazione. In condizioni fisiologiche questi fattori proteggono la mammella da un eccesso di produzione, lavorando in special modo dopo le prime settimane dal parto per calibrare la produzione del latte sulle esigenze del bambino. In caso di stasi eccessiva però possono inibire la produzione di latte in maniera importante. Tornando a drenare il seno frequentemente ed efficacemente, la produzione può però riprendere.

Una seconda conseguenza, meno reversibile, della stasi di latte è l'apoptosi delle cellule dei dotti e degli acini dovuta all'eccessiva pressione che, ostacolando il flusso sanguigno, conduce le cellule all'anossia.

L'eccessiva pressione, porta, inoltre, ad una minore tenuta delle giunzioni serrate tra le cellule dei dotti e degli alveoli, con conseguente passaggio di latte in aree dove normalmente il latte non dovrebbe esserci. Questo conduce alla flogosi che dapprima può essere non infettiva ma che, permanendo la stasi, può sovra-infettarsi, portando ad una mastite batterica e, in caso di inadeguato trattamento, ad ascesso mammario.

Non ultimo, la stasi di latte e la flogosi conseguente causano dolore e quindi un'inibizione della sintesi di ossitocina, che porta al perpetuarsi della stasi. Il pronto ed attento trattamento del dolore può interrompere questo circolo vizioso, limitando l'effetto inibente sulla sintesi dell'ossitocina, fino ad annullarlo.

3. Il dolore in corso di allattamento

3.1 Dimensioni del problema

Oltre il 90% delle madri che allatta riferisce dolore acuto alle mammelle o ai capezzoli durante la prima settimana di allattamento e in più di un terzo dei casi questo dolore continua anche dopo il primo mese dal parto (McCann 2007; Odom 2013; Wagner 2013).

Solo il 35% delle donne con dolore persistente cerca aiuto da un professionista (Odom 2013), forse per un retaggio culturale che, sin dai tempi antichi, considera la sofferenza e la pazienza come virtù squisitamente materne.

3.2 Conseguenze del dolore sull'allattamento

Il dolore è causa di rinuncia all'allattamento esclusivo nelle prime 6 settimane in più di un terzo delle mamme (Schwartz 2002; Morland-Schultz 2005; Odom 2013; Kent 2015; Gianni 2019).

L'ipotesi per cui il dolore sarebbe in grado di inibire il riflesso di emissione limitando il drenaggio del seno, potendo causare stasi di latte, insufficiente produzione di latte e predisposizione allo sviluppo di ingorghi ed ascessi, è di vecchia data, ma le evidenze in questo senso sono ancora discordanti.

Oltre a mettere a rischio il prosieguo dell'allattamento, il dolore peggiora la qualità del sonno, limita le attività giornaliere e abbatte il tono dell'umore fino allo sviluppo di franchi sintomi depressivi (Eisenach 2008; McClellan 2012; Tristão 2023), così influenzando negativamente anche sul benessere della coppia (Eisenach 2008; Matthies 2019), e dell'intera famiglia (Chivers 2011) e sul legame tra madre e neonato/a (Amir 1996).

L'impatto sulla salute fisica e mentale risulta tanto maggiore quanto più il dolore si protrae nel tempo (McClellan 2012).

3.3 Cause

Il dolore in corso di allattamento è nella maggior parte dei casi, conseguente a problemi meccanici (alterazioni di attacco e suzione, anchiloglossia, stasi di latte, ecc.) o infettivi, che richiedono un trattamento specifico. È però opportuno trattare contestualmente sia la causa del dolore sia il dolore stesso.

Il dolore più comunemente riportato in allattamento è quello causato dall'attivazione dei nocicettori periferici in risposta ad un danno meccanico, ad un'infezione o a un processo infiammatorio. Questo tipo di dolore, acuto, risolve generalmente quando la causa sottostante viene rimossa (ne è un esempio il dolore da attacco scorretto) e risponde bene al trattamento con paracetamolo o farmaci antiinfiammatori non steroidei (per esempio, ibuprofene), che è bene prescrivere tempestivamente.

Spesso però, le madri raccontano di un dolore che cambia nel tempo, o persiste anche dopo l'evidente rimozione della causa.

Nel suo interessante lavoro, Amir (2015) propone per la prima volta un'eziopatogenesi multifattoriale per il dolore in corso di allattamento, suggerendo il coinvolgimento dei meccanismi di neuro-modulazione a livello del sistema nervoso centrale.

L'ipotesi che il dolore persistente in corso di allattamento assuma ad un certo punto le connotazioni di un dolore neuropatico (così come può avvenire in ogni altra sede corporea sottoposta ad uno stimolo, un danno, un processo infiammatorio, reiterati nel tempo) sta affermandosi sempre di più in letteratura (Berens 2016; Muddana 2018; Douglas 2022; Delfino 2020, 2023; Faraoni 2023). In effetti, è noto come le madri che allattano descrivano spesso il proprio dolore come urente, o come scosse elettriche irradiate al dorso, che si presentano in molti casi anche indipendentemente dall'attacco. Talvolta lamentano prurito, che generalmente viene erroneamente attribuito a micosi.

Alcune donne presentano iperalgesia (risposta esagerata a stimolo doloroso) e allodinia (risposta dolorosa a stimolo solitamente non doloroso) al punto di non tollerare neppure il tocco dei vestiti sul seno dolente. Talvolta, la mammella si presenta calda, rossa ed edematosa, per episodi di instabilità vascolare (vasodilatazione, vasospasmo, cambiamento nel colore cutaneo). In queste condizioni, il dolore è generalmente refrattario ai rimedi comunemente proposti. Anche nel caso in cui l'eventuale infiammazione regredisca e il seno appaia normale, il dolore persiste.

Sorprendentemente, mentre in ogni ambito medico il trattamento del dolore rappresenta ormai un cardine delle cure, non è invece considerato una priorità quando si manifesti alla mammella in corso di allattamento. Ad oggi, le conoscenze sulle possibilità terapeutiche del dolore in corso di allattamento permangono scarse.

Il dolore è un fenomeno complesso, difficile da definire e da misurare, anche e soprattutto per la componente soggettiva ed emotiva che lo accompagna.

L'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) definisce il dolore (sia acuto che cronico) come una "Spiacevole esperienza sensoriale ed emozionale associata a, o apparentemente associata a un danno tissutale attuale o potenziale" (IASP 2024). La definizione della IASP è completata da sei note che mettono in luce come il dolore sia una esperienza influenzata da molteplici fattori, che la pura percezione sensoriale non basta a spiegare. Questo impone rispetto e attenzione per la modalità che l'individuo sceglie per definire la propria esperienza di dolore.

Nonostante la Dichiarazione di Montréal (Declaration of Montréal 2010), stilata durante il primo Summit Internazionale sul Dolore, stabilisca che "l'accesso alla terapia del dolore è un diritto umano fondamentale", troppo spesso alle madri che allattano viene semplicemente chiesto di sopportare il dolore nell'attesa che si rimuovano le cause (Douglas 2022). Anche in presenza di mammelle e/o capezzoli già danneggiati e feriti, ci si limita troppo spesso a prescrivere solo un blando analgesico (Berens 2016; Douglas 2022).

Nel timore di una presunta reazione avversa sul lattante della terapia somministrabile alla madre, si accetta il rischio di pregiudicare l'allattamento.

3.4 Trattamento

Nei casi in cui il dolore venga preso in carico, l'approccio appare tutt'altro che sistematico: Kent (2015) conta 83 combinazioni diverse di trattamenti empirici per il dolore in corso di allattamento, con efficacia stimata fra il 44% ed il 75%, anche quando la causa del dolore sia stata chiaramente identificata. Generalmente, il dolore in corso di allattamento è approcciato con tecniche conservative (Odom 2013).

Per i lattanti dai 4 giorni ai 12 mesi, la correzione dell'attacco per ridurre il trauma sul capezzolo sembra guarire il dolore nel 65% dei casi (Darmangeat 2011); l'efficacia di un attacco adeguato nel ridurre le ragadi al capezzolo è stata confermata da studi recenti. Laddove si riportino i tempi di guarigione, essi sono estremamente variabili, con un range che va da pochi giorni a diversi mesi (Dennis 2014; Darmangeat 2011).

L'inadeguatezza dell'attacco del bambino al seno però non è l'unica causa di dolore: in molti casi, i professionisti si trovano a far fronte a situazioni complesse, che quindi richiedono un approccio terapeutico combinato.

Nell'ipotesi che il danno innescato e reiterato da una stimolazione meccanica o un evento infettivo o da un processo infiammatorio possa poi determinare una compromissione del sistema somato-sensoriale, e quindi un dolore di natura neuropatica, è stato proposto un nuovo approccio clinico. Nei casi in cui siano soddisfatti i requisiti diagnostici di dolore neuropatico (ad es., positività della scala DN4) la madre diventa candidata ad essere sottoposta ad un'anestesia locoregionale eco-guidata dei nervi toracici afferenti alla mammella lesa (dal secondo al sesto nervo toracico)(Delfino 2020, 2023), o ad essere trattata con farmaci approvati per il dolore neuropatico (ad esempio, pregabalin) (Faraoni 2023) che hanno un elevato profilo di efficacia, oltre che di sicurezza, per la madre e per il/la lattante (Drugs and Lactation Database-LactMed).

Come per ogni dolore di natura neuropatica, per essere efficace il blocco anestetico deve durare abbastanza a lungo (è stato suggerito 48 ore)(Delfino 2020, 2023). Come effetto aggiuntivo, la risoluzione del dolore offerta dal blocco permette anche di intervenire in modo più incisivo sulla correzione dell'attacco e dà tempo alla valutazione ed eventuale correzione del frenulo, l'introduzione di eventuali terapie antinfiammatorie ed antibiotiche, il drenaggio chirurgico di eventuali ascessi, per evitare che, una volta esauritosi l'effetto dell'anestetico,

il dolore si ripresenti in breve tempo. A nulla vale il trattamento della compromissione somato-sensoriale senza che questo venga accompagnato dalla rimozione delle cause che l'hanno innescata. Lo stesso vale per la terapia farmacologica sistemica, che deve essere sempre associata a strategie conservative per limitarne il dosaggio e la durata al più breve periodo necessario (Faraoni 2023). La letteratura è ancora scarsa sull'argomento, ma i risultati fino ad ora ottenuti e presentati sembrano aprire a nuove ottimistiche prospettive.

4. Patologie mammarie in corso di lattazione

4.1 Edema del seno, infezione da candida del capezzolo, eczema, fenomeno di Raynaud, ragadi del capezzolo.

4.1.1 Edema del seno

Si parla di edema del seno quando vi sia una fuoriuscita di liquidi dai vasi sanguigni e linfatici del seno. Le strutture extra-duttali ed extra-alveolari della ghiandola mammaria risultano imbibite di liquidi, determinando ingrossamento, arrossamento, riscaldamento e pesantezza del seno/dolore.

L'edema del seno è una circostanza che può avvenire prima o durante l'attivazione della lattogenesi II (la cosiddetta "montata latte"), in alcune donne in maniera più evidente, in altre più blandamente. L'assenza di edema mammario in alcune donne indica una minore produzione di latte. Se eccessivo, l'edema può rendere difficile il drenaggio del latte, causando compressione sui dotti. La stasi di latte contribuisce a sua volta al mantenimento dell'edema.

Se l'edema è importante, il capezzolo può appiattirsi e per il bambino può essere difficile attaccarsi in maniera efficace al seno.

L'edema del seno può presentarsi oltre che con la montata latte, anche in fasi successive della lattazione, ogni qualvolta ci sia una stasi di latte, ingorgo, dotto bloccato e mastite.

Siccome l'edema riduce il deflusso linfatico ed ostacola il sistema di eliminazione di tossine e di microbi, di fatto favorisce le complicanze infettive. Alterando il flusso sanguigno, l'edema pone le cellule mammarie a maggiore rischio di sofferenza e apoptosi. Per questi motivi, l'edema del seno va trattato adeguatamente.

La terapia dell'edema del seno è volta a limitare l'infiammazione ed a favorire il drenaggio linfatico. Si possono utilizzare impacchi freddi ad azione antiflogistica e farmaci

antinfiammatori, come ad esempio l'ibuprofene. Alcune donne trovano sollievo dall'applicazione sul seno di foglie di cavolo cappuccio fresche, ben lavate ed appena tolte dal frigo (Wong 2017). La mamma deve essere accompagnata a effettuare il drenaggio linfatico (un massaggio dolce, che spinga la linfa verso i linfonodi ascellari) e la pressione digitale inversa sull'areola. Quest'ultima è una pressione costante dei polpastrelli delle dita verso l'interno in direzione del torace, per almeno 60 secondi o più che, ammorbidendo la zona areolare e rendendo la mammella modellabile, può consentire al bambino di attaccarsi, adottando preferibilmente la posizione semi-reclinata. Se il bambino rifiuta di attaccarsi al seno o è separato dalla mamma, il seno va comunque drenato.

Non è fondata l'opinione che estraendo il latte dal seno si corra il rischio di provocare una produzione ancora maggiore ed eccessiva. Infatti, la priorità è quella di risolvere l'ingorgo e ridurre il rischio di mastite ed ascesso.

4.1.2 Infezione da Candida del capezzolo

L'infezione da *Candida albicans* del capezzolo è una delle cause di dolore al capezzolo riferito dalle madri.

La diagnosi di tale infezione, nella gran parte dei casi, è clinica, senza necessità di eseguire alcun esame microbiologico (Douglas 2021). Infatti, un eventuale tampone del capezzolo o della regione areolare positivo per *Candida albicans* non è indicativo di infezione, essendo un microrganismo commensale dell'epidermide.

Inoltre, è stato dimostrato che gli *Stafilococchi coagulasi negativi*, gli *Streptococchi (gruppi mitis e salivarius)* e i *Corinebatteri* sono altri agenti infettivi responsabili dei sintomi, che vengono attribuiti generalmente alla *Candida* (Sadovnikova 2023).

Sintomatologia

Il capezzolo e l'areola possono apparire dapprima lucidi, poi di colore rosa salmone, a volte screpolati e la zona è particolarmente sensibile al tatto. La mammella non è indurita, non è presente febbre e le condizioni generali della nutrice sono buone. Nei casi in cui l'areola viene descritta come pruriginosa ed appare rossa e/o crostosa, la diagnosi differenziale deve prevedere anche la dermatite e l'eczema.

Quando il bambino si attacca al seno, il dolore che accompagna l'infezione da *Candida* è tipicamente urente: la mamma riferisce la presenza di fitte in profondità (come da spilli) e la sensazione dolorosa si irradia al seno e/o alla schiena. Il dolore riferito è sproporzionato rispetto all'obiettività clinica e può essere presente anche negli intervalli tra le poppate.

In alcuni casi, soprattutto se il dolore durante la poppata è intenso ed irradiato all'ascella, è dibattuto che l'infezione da *Candida* giunga a coinvolgere i dotti galattofori (candidiasi duttale). Possono essere coinvolti entrambi i capezzoli, il bambino può presentare contemporaneamente mughetto del cavo orale e/o candidiasi nella zona del pannolino e la mamma una vaginite micotica.

Un importante fattore predisponente è rappresentato dallo squilibrio microbiotico materno causato da eventuale contemporanea terapia antibiotica materna, da lesioni alla cute del capezzolo o dal diabete.

Terapia

Dopo aver escluso altre cause di dolore, e senza effettuare esami microbiologici, il trattamento si basa sull'utilizzo di farmaci antimicotici applicati sia sul capezzolo (ad esempio una crema al miconazolo o clotrimazolo quattro volte al giorno)(Wiener 2006), sia nel cavo orale del bambino, da continuare per sette giorni successivi alla scomparsa del dolore.

Quando al trattamento locale non corrisponde un miglioramento dei sintomi, è possibile associare un farmaco antifungino da assumere per bocca, il fluconazolo, la cui dose generalmente consigliata è di 400 mg il primo giorno, seguiti da 200 mg al giorno per 14 giorni (Drugs and Lactation Database-LactMed 2018). A questi dosaggi il livello massimo del farmaco nel latte materno (4,1 mg/l), è considerato sicuro per i neonati allattati, ma non sufficiente, se presente, a trattare il mughetto del bambino. Importante anche il trattamento del dolore, quasi sempre presente in associazione all'infezione fungina.

Effettuata la diagnosi, anche se è in corso la terapia antifungina e antidolorifica (vedi capitolo sul controllo del dolore) l'allattamento può continuare.

4.1.3 Eczema

L'eczema nelle donne in allattamento è comune su capezzoli e areola. Si manifesta con dolore urente e prurito in presenza di arrossamento, gonfiore, croste, vescicole, che spesso evolvono in lesioni croniche secche, lichenificate e a volte squamose (Reynaert 2023).

Il dolore peggiora significativamente durante la poppata, interferisce con l'allattamento e può portare a un'interruzione precoce.

Oltre ad una predisposizione individuale le cause più comuni sono: il lavaggio frequente dei capezzoli con il sapone, l'applicazione di pomate che contengono sostanze irritanti, residui di alimenti (diversi dal latte materno) rimasti nel cavo orale del bambino e con i quali il capezzolo e l'areola vengono in contatto durante la poppata.

Il primo trattamento consiste nel rimuovere il fattore scatenante e nell'applicare corticosteroidi topici, sicuri durante l'allattamento. Se l'eczema sembra essere infetto, può essere necessario aggiungere un antibiotico topico (per esempio: mupirocina).

4.1.4 Fenomeno di Raynaud

Il fenomeno di Raynaud in allattamento è descritto come un vasospasmo delle arteriole che causa una diminuzione o un'interruzione dell'apporto di sangue al capezzolo e conseguente vasodilatazione riflessa in maniera intermittente. Può essere più frequente in donne che già ne soffrono in sede tipica, cioè alle estremità.

Clinicamente si presenta come un cambiamento di colore trifasico o bifasico e inturgidimento del capezzolo (telotismo). L'ischemia si manifesta con pallore dell'apice del capezzolo, in alcuni casi seguito da un colorito blu/cianotico. Successivamente si ha una vasodilatazione riflessa, che induce riperfusione e colore rosso del capezzolo, che, a seguire, torna del colore naturale (Anderson 2020). Il fenomeno di Raynaud è accompagnato da una sensazione di dolore al seno e al capezzolo trafiggente e/o urente. Può concentrarsi nel capezzolo o irradiarsi in profondità verso le scapole, può durare anche più di 30 minuti e può ripresentarsi anche tra le poppate. Il dolore associato al vasospasmo del capezzolo può essere così forte che alcune donne abbandonano completamente l'allattamento. Le madri con vasospasmo vengono spesso trattate ripetutamente per infezioni fungine in quanto il dolore al seno e al capezzolo possono essere erroneamente diagnosticati come infezioni da *Candida albicans* (Deniz 2023).

Il trattamento del vasospasmo prevede di implementare un attacco al seno efficace per evitare traumi al capezzolo durante la poppata, di applicare impacchi caldi asciutti dopo la poppata e, quando si manifesta il dolore, di evitare sbalzi di temperatura, di tenere la mammella e i capezzoli al caldo, di evitare farmaci vasocostrittori e nicotina. L'ibuprofene può contribuire ad alleviare i disagi.

Nei casi più gravi si può ricorrere alla nifedipina. I livelli di nifedipina nel latte sono bassi e nel plasma dei neonati allattati non sono rilevabili. L'uso materno di questi farmaci non ha causato effetti avversi nei bambini allattati (Anderson PO 2020).

Un trattamento tempestivo consente alle madri di continuare ad allattare (Anderson JE 2004).

4.1.5 Ragadi del capezzolo

Le ragadi sono piccole fissurazioni lineari, in genere superficiali, localizzate sul capezzolo e sull'areola mammaria, molto dolorose, talvolta sanguinanti. In una prima fase la pelle del capezzolo o dell'areola appare arrossata e/o screpolata, poi si formano le ferite, più o meno profonde (La Leche League Italia *website*; Ministero della Salute 2019).

Quasi sempre rappresentano un problema direttamente collegato all'allattamento. Le cause più frequenti sono la posizione di mamma e bambino e/o l'attacco al seno scorretti. Talora, l'insorgenza delle ragadi è da ricercarsi in ragioni anatomiche del bambino: il frenulo linguale corto che ostacola il movimento fisiologico della lingua, condizioni particolari del cranio e del collo del bambino (per es. palato ogivale, torcicollo, ecc...) o il seno ingorgato. Le ragadi generalmente si verificano più di frequente durante le prime settimane di allattamento e nelle primipare.

La migliore prevenzione per le ragadi è far sì che il bambino si attacchi in maniera corretta ed efficace dal primo momento, grazie al contatto pelle a pelle immediato e ininterrotto per almeno 1-2 ore alla nascita, che va proposto non solo al parto, ma anche durante la degenza nel Punto Nascita e a casa. L'attacco guidato dal bambino mentre la mamma è in posizione semi-reclinata (Milinco 2020) è molto utile (soprattutto se ci sono delle difficoltà), anche dopo le prime settimane. Comunque, qualunque sia la posizione di allattamento che la madre desidera utilizzare, è fondamentale che i genitori siano consapevoli che il dolore è il segnale di una difficoltà e che possano accedere ad informazioni corrette e a un sostegno concreto per ottenere una poppata efficace, e quindi senza dolore, da parte di professionisti preparati. Se invece le ragadi sono collegate al fatto che il bambino si stacca dal seno tirando il capezzolo, è opportuno condividere con i genitori la strategia di aiutarsi infilando un dito all'angolo della bocca, tra le gengive, così da far lasciare la presa ed evitare traumi. È anche importante cogliere i primi segnali del bambino di voler alimentarsi, per fare in modo che non arrivi molto affamato, evitando che succhi con voracità o che piangendo porti indietro la lingua. In caso di ragadi sanguinanti, è possibile che il neonato ingerisca un po' di sangue. Questa evenienza non deve preoccupare, in quanto il sangue viene assimilato assieme al latte materno e non crea problemi.

In presenza di ragadi è importante rimuovere le cause (migliorare posizione/attacco), curare il dolore tempestivamente e non sospendere l'allattamento, non solo per continuare a stimolare la produzione di latte, ma anche per evitare l'ingorgo mammario.

In presenza di ragadi si consigliano alcuni accorgimenti:

- chiedere aiuto a personale con specifica competenza;

- alternare le posizioni per diminuire la pressione sulle aree doloranti e i tessuti danneggiati;
- al termine della poppata spremere la mammella in modo da far uscire un po' di latte così da ammorbidire la pelle e favorire la cicatrizzazione grazie alla presenza di principi contenuti nel latte (da evitare in caso di *Candida albicans*);
- non esagerare con l'igiene. Il lavaggio troppo frequente indebolisce la cute così come fanno anche saponi o sostanze aggressive. È consigliabile tenere la pelle quanto più possibile asciutta;
- offrire al neonato poppate frequenti, per incoraggiarlo ad attaccarsi mentre è rilassato ed a succhiare con minor forza;
- stimolare il riflesso ossitocinico prima della poppata per far sì che il bambino trovi subito il latte e succhi più delicatamente.

Le ragadi sono una porta d'accesso per batteri e funghi.

- L'infezione batterica più frequente è quella da *Stafilococco aureo*, il capezzolo sede di infezione batterica si presenta arrossato, lucente e molto dolente. Possono presentarsi sulle ferite essudato giallo e/o lesioni crostose, e in questo caso è necessaria una terapia antibiotica topica (per esempio con con mupirocina). La mastite, che si presenta per lo più con sintomi quali febbre, dolore, turgore e arrossamento, può essere una conseguenza delle ragadi infette.
- Altra causa frequente di infezione è la *Candida albicans*; il fungo si fissa più facilmente sul tessuto traumatizzato, ma talora può essere già presente ed essere esso stesso la causa delle ragadi.

4.2 Ingorgo e mastite

4.2.1 Definizioni

L'ingorgo mammario è una condizione conseguente a stasi di latte accompagnata da edema interstiziale, aumento volumetrico del seno e segni di infiammazione locale (il seno appare molto caldo, duro, dolente, teso e lucente) tipicamente bilaterale, in assenza di febbre (o con rialzi febbrili lievi $< 38,5^{\circ}\text{C}$ e di durata non superiore alle 24 ore)(Berens 2015; Mitchell 2022). La diagnosi differenziale, essenzialmente clinica, è con la mastite.

La mastite è una infiammazione della ghiandola mammaria secondaria a disbiosi mammaria, restringimento dei dotti lattiferi e stasi di latte, che riguarda una percentuale di donne che allattano superiore al 10% (Kinlay 2001; Jimenez 2017).

Le alterazioni del microbiota mammario alla base della mastite sono caratterizzate da un aumento della concentrazione di agenti patogeni e da una riduzione dell'eterogeneità della popolazione batterica. Questi cambiamenti sono frutto di una complessa interazione fra fattori microbiologici, genetica e stato di salute materni, esposizione ad antibiotici, tipo di parto (Angelopoulou 2018).

Recenti evidenze scientifiche suggeriscono che la mastite costituisca uno spettro di condizioni differenti (Mitchell et al. 2022):

- *Mastite subacuta*. Si sviluppa nel contesto di una disbiosi mammaria cronica in cui il biofilm batterico riveste e restringe il lume dei dotti galattofori. Caratterizzata dalla prevalenza di *stafilococchi coagulasi negativi* e *streptococchi viridans* (non produttori delle tossine responsabili della mastite batterica acuta), la mastite subacuta presenta un quadro locale infiammatorio sfumato in assenza di sintomi sistemici (Boix-Amoroòs A 2020).
- *Mastite acuta batterica*. Si presenta come una regione del seno eritematosa, edematosa e dolorosa accompagnata da segni e sintomi sistemici come febbre (temperatura inguinale maggiore di 38.5°), brividi e malessere generale simil-influenzale per più di 24 ore (Amir 2014). È caratterizzata da un aumento delle concentrazioni di patogeni quali *Stafilococcus aureus* e *Streptococcus* (Rimoldi 2020). Nella mastite batterica l'infezione può diffondersi da una regione specifica del seno a diversi quadranti. Se mal curata la mastite batterica rischia di provocare quadri gravi di sepsi e recidive frequenti (Mitchell 2022). La diagnosi differenziale, essenzialmente clinica, è con ingorgo e ascesso.

4.2.2. Approccio terapeutico, a più livelli

La gestione dei disturbi dello spettro della mastite comprende strategie generali ed interventi specifici (conservativi e farmacologici).

4.2.2.1 Interventi conservativi.

La mamma va rassicurata sulla risoluzione del problema, sostenuta emotivamente e da un punto di vista pratico, educata sull'anatomia del seno e sulla fisiologia dell'allattamento, sulla

natura non contagiosa della mastite, sulla necessità di mantenere una frequenza di 8-12 poppate al giorno da entrambi le mammelle, così da garantire un adeguato drenaggio del seno (WHO 2000). Risultano utili il massaggio della mammella ingorgata (Witt 2016) e le manovre di pressione digitale inversa per rendere più morbida l'areola e facilitare l'attacco che, al caso, va corretto. In caso di ingorgo si consiglierà di offrire per primo il seno affetto. In caso di mastite, se il dolore interferisce con il riflesso di emissione, si consiglierà di iniziare dal seno sano e di proseguire dal lato affetto una volta che il riflesso sia stato innescato (Mitchell 2022). Per ridurre dolore ed edema è utile l'applicazione di impacchi freddi dopo la poppata (Mitchell 2022).

Se l'attacco al seno non fosse possibile, si consiglierà di estrarre il latte manualmente (utile la spremitura di piccole quantità di latte prima dei tentativi di attacco) o col tiralatte (seconda scelta). L'uso dei paracapezzoli va scoraggiato, perché ostacolando lo scambio dei batteri tra la bocca del neonato e il seno della madre, predispone alla disbiosi (McKechnie & Eglash 2010).

Vanno evitati gli stimoli meccanici che favoriscono la stasi quali l'uso di reggiseno stretti o il ricorso a massaggi mammari vigorosi. È bene prevedere adeguato riposo e garantire un aiuto pratico a casa. Eventuali coesistenti ragadi o patologie del complesso areola-capezzolo andranno opportunamente trattati (Centuori & Davanzo 1998).

4.2.2.2 Interventi farmacologici

I motivi della sospensione dell'allattamento durante una patologia mammaria sono sostanzialmente due: il dolore ed il timore, infondato, di contagiare il bambino.

Analgesia. L'approccio terapeutico deve prevedere, oltre che per la mastite anche per situazioni para-fisiologiche come l'ingorgo, di un'adeguata analgesia con i FANS per ridurre quindi anche l'edema e l'infiammazione alleviando i sintomi della donna. L'ibuprofene è il FANS di prima scelta e quello più studiato in allattamento.

Probiotici. La somministrazione di probiotici (*Ligilactobacillus salivarius*, *Limosilactobacillus fermentum*) agisce sulla disbiosi alla base dell'infiammazione e viene indicata sia per il trattamento della mastite, sia per le recidive di ingorghi e di mastiti (Arroyo 2010; Fernández 2016).

Antibioticoterapia

Va riservata, anche per evitare la diffusione di germi resistenti agli antibiotici, ai casi di mastite acuta batterica o complicata. La scelta dell'antibioticoterapia empirica deve

considerare l'antibiotico-resistenza territoriale, le caratteristiche materne, i fattori di rischio per MRSA, le caratteristiche dell'allattamento attuale e pregresso (mastiti recidivanti, patologia mammaria nel pregresso trattamento) ed il setting ambulatoriale od ospedaliero (sepsi, incapacità di eseguire le cure al domicilio). Se il contesto clinico e logistico in cui viene gestita la donna con mastite lo consente, l'antibiotico può essere iniziato se dopo 24 ore dalla diagnosi c'è mancato miglioramento con misure conservative.

Lo schema terapeutico indicato nella Tabella 1, pur non trovando un consenso internazionale, è quello proposto sulla base dell'esperienza italiana e dei dati epidemiologici sulle attuali resistenze batteriche.

Quando la terapia empirica non funziona o quando ci siano >2 episodi di mastite nel corso dello stesso allattamento, si raccomanda di eseguire esami colturali del latte per una definizione del patogeno e per un'antibioticoterapia mirata.

Si raccomanda di sostenere la donna nella fase acuta e di non sospendere la lattazione tenendo il seno drenato.

Non esiste controindicazione medica all'attacco diretto del bambino.

Tabella 1. Antibioticoterapia nella mastite

	In ambulatorio	In regime di ricovero
<ul style="list-style-type: none"> Standard 	Amoxicillina/Clavulanato 1 (cpr 875 mg/125 mg) x 3/die per 10-14 gg oppure Cefalexina 1 cpr (500 mg) x 4/die per 10-14 gg oppure Dicloxacillina 1 cpr (500 mg) x 4/die per 10-14 gg	Clindamicina 900 mg ev x 3/die. Oppure Oxacillina 2g ev (1g fl) ogni 4 ore in infusione in 30 minuti per 10-14 gg <i>Se quadro grave si associa Gentamicina 5 mg/kg ev x 1/die.</i>
<ul style="list-style-type: none"> Se allergia 	Claritromicina 1 cpr (500 mg) x 2/die per 10-14 giorni	Clindamicina 900 mg ev x 3/die. <i>Se quadro grave si associa Gentamicina 5 mg/kg ev x 1/die.</i>
<ul style="list-style-type: none"> Sospetto di MRSA 	Clindamicina 1 cpr (300 mg) x 3/die per 10-14 giorni oppure Trimetoprim-Sulfametoxazolo, 1 cpr (800mg/160mg) x2 /die per 10-14 giorni (da evitare in caso di neonati pre-termine o con sospetto o certo deficit di G6PD)	Clindamicina 900 mg ev ogni 8 ore, infusa in 10-60 minuti per 10-14 giorni in associazione a Gentamicina 5 mg/kg ev x 1/die oppure Vancomicina 15 mg/Kg ev x 2 /die §
<ul style="list-style-type: none"> >2 episodi di mastite 	Terapia in base ad antibiogramma da coltura del latte	Terapia in base ad antibiogramma da coltura del latte e/o emocoltura
<ul style="list-style-type: none"> Mancato miglioramento dopo 48 ore di terapia empirica 		
<ul style="list-style-type: none"> Stato settico (sospetta sepsi) 		Seguire protocolli dedicati per la sepsi materna.

§ La vancomicina è proposta come seconda scelta con l'obiettivo di ridurre l'uso e contrastare l'insorgere di antibiotico-resistenza.

4.3 Ascesso mammario

L'ascesso rappresenta la complicità evolutiva di una mastite che è insorta in corso di allattamento e rappresenta una potenziale causa di sospensione dell'allattamento stesso. È una cavità neoformata contenente pus (Amir 2014), evoluzione dello 0.1-3% delle mastiti puerperali (0,1-3% dei casi)(Ghunaim 2023; Zhou 2023; Ammann 2024).

La presenza di una lesione erosiva a livello del capezzolo rappresenta la via di ingresso e di diffusione dei germi nel contesto dell'unità dutto-lobulare con possibile ostruzione del dotto galattoforo e successiva cavitazione. La flora batterica interessata è rappresentata prevalentemente da *stafilococco aureus* con un'incidenza di MRSA variabile da paese a paese; più raramente è coinvolto lo *streptococco* e lo *stafilococco epidermidis* (Branch-Elliman 2012; Rimoldi 2020).

L'età media di insorgenza è di 32 anni e l'esordio clinico si manifesta solitamente alla seconda settimana dal parto (Courtney 2024). Fattori di rischio sono l'età avanzata, la primiparità, un'età gestazionale superiore a 41 settimane, il parto non vaginale e la presenza di difficoltà nell'avvio dell'allattamento (Branch-Elliman 2012).

Sono presenti i segni e i sintomi della flogosi acuta (dolore, iperemia, termotatto aumentato), eventuale secrezione purulenta dal capezzolo e (quasi sempre) febbre (>38.5° C), aumento localizzato di consistenza della ghiandola mammaria con presenza di eventuale fluttuazione e talvolta linfadenopatia ascellare reattiva (Ammann 2024).

Si associa leucocitosi neutrofila e la cultura del secreto solitamente isola il germe patogeno. L'ecografia evidenzia una raccolta liquida disomogenea ipoecogena circondata da un'area iperecogena, espressione di edema, definisce le dimensioni dell'ascesso e la presenza nel suo contesto di setti interni al fine di valutare la possibilità di un drenaggio eco-guidato.

La scelta della strategia terapeutica più adeguata deve basarsi sulle caratteristiche cliniche e di *imaging* della lesione e si avvale della terapia antibiotica, di procedure a invasività ridotta quali l'aspirazione ed il drenaggio ecoguidato (Ammann 2024) e in misura più limitata della terapia chirurgica (incisione e drenaggio).

Di ognuna di queste opzioni, in mancanza tuttora di studi prospettici e randomizzati e di un conseguente ampio consenso, è necessario valutare vantaggi e svantaggi, rischi e benefici, anche al fine di poter mantenere l'allattamento (Zhou 2023).

Fino agli anni Novanta, il *gold standard* terapeutico è stato l'intervento chirurgico (Pileri 2022; Zhou 2023) che prevede l'incisione in corrispondenza della zona di fluttuazione, il drenaggio della raccolta (in anestesia locale, ma talvolta in anestesia generale o sedazione

profonda) con sbrigliamento e sua evacuazione e successiva guarigione per seconda intenzione. Ne consegue un ritardato meccanismo di guarigione della ferita con possibile risultato estetico mediocre, eventuale formazione di una fistola e/o di una retrazione del capezzolo, persistenza di dolore con separazione del bambino dalla madre e possibile sospensione dell'allattamento (Colin 2019; Zhou 2023).

Un approccio più recente, meno invasivo e di maggior consenso, prevede invece l'aspirazione e/o il posizionamento di un drenaggio con o senza guida ecografica (Colin 2019; Boakes 2018). Questa procedura si è dimostrata efficace e superiore alla incisione/drenaggio sia come risultato estetico che per velocità di guarigione, potendo inoltre essere eseguita in anestesia locale ed in regime ambulatoriale (Ammann 2024). Il materiale aspirato viene sottoposto ad esame colturale e si instilla al suo posto anestetico e/o soluzione salina nella cavità residua al fine di diluirne il contenuto e facilitare una nuova aspirazione. Come alternativa potrebbe essere previsto il posizionamento di un drenaggio pur in assenza di significativo esito migliore rispetto alla puntura evacuativa (Zhou 2023).

La percentuale di successo di tale procedura è molto alta (82-85%), mentre in assenza di assistenza ecografica il successo è maggiormente garantito dalla chirurgia piuttosto che dalla puntura evacuativa (100% vs 59%)(Zhou 2023).

Una discriminante nella scelta terapeutica e di conseguenza di un esito favorevole è rappresentata dalla dimensione della lesione (Ghunaim 2023). Una lesione con diametro maggiore di 5 cm potrebbe presentare sepiamenti interni e richiedere multiple procedure di aspirazione eco-guidata (da 2 a 5) anche con rischio di fallimento (Ammann 2024; Zhou 2023). L'incisione ed il drenaggio possono comunque rendersi necessari particolarmente in caso di localizzazioni profonde, di ascessi voluminosi o nelle recidive (Ammann 2024).

Se come obiettivi primari rimangono il mantenimento della lattazione e l'evacuazione della raccolta ascessuale, si deve tener conto anche di obiettivi secondari quali la salvaguardia dell'integrità morfologica della mammella (evitando danni di tipo estetico), l'accorciamento dei tempi di guarigione dai 45 giorni per incisione e drenaggio chirurgico ai 20 gg per aspirazione, la minore incidenza di fistolizzazione mammaria (Zhou 2023).

Per ciò che riguarda la prosecuzione dell'allattamento non sussiste alcuna controindicazione al suo mantenimento anche in presenza di un'infezione da *stafilococco aureus* (Pileri 2022; Zhou 2023), considerando un'incidenza maggiore di sospensione dopo drenaggio chirurgico rispetto al trattamento meno invasivo.

In definitiva, in base alla letteratura attuale e al grado di soddisfazione delle donne (Zhou 2023), il drenaggio percutaneo sotto guida ecografica risulta il trattamento di prima scelta nella gestione di un ascesso mammario in corso di allattamento (Rigourd 2022; Zhou 2023). In conclusione, l'ascesso mammario rappresenta oggi una patologia per la quale si riesce a coniugare il mantenimento dell'allattamento con la buona evoluzione clinica, specialmente quando la donna è presa in carico da un'equipe multidisciplinare (Pileri 2022) di cui dovrebbero far parte radiologo, chirurgo senologo, infettivologo, ginecologo, anestesista, ostetrica ed infermiera.

Alla donna va offerta una corretta educazione in termine di misure preventive (igiene delle mani e del capezzolo, prevenzione di ingorghi mammari) e, non ultimo, va fornito il monitoraggio eventualmente anche domiciliare.

5. Indagini strumentali sulla mammella nella donna che allatta

La letteratura e le linee guida forniscono informazioni sufficienti per non ritenere ci sia un conflitto fra l'allattamento e l'obiettivo di giungere ad una corretta diagnosi mammaria. Eppure questa problematica continua ancora troppo spesso ad essere irrisolta, penalizzando la prosecuzione dell'allattamento di molte donne.

Il ricorso a indagini strumentali/radiologiche nella donna in allattamento va considerato in presenza di sintomi e in caso di screening.

5.1 Donna sintomatica

Possiamo distinguere tre condizioni: A) una sintomatologia infiammatoria, B) la presenza di massa/e palpabili, C) altri sintomi.

5.1.1 Sintomi infiammatori

In presenza di sintomatologia infiammatoria i sintomi clinici sono la presenza di una mammella tumefatta, eritematosa, calda e dolente. La più frequente condizione infiammatoria è la *mastite puerperale* che coinvolge, a seconda degli studi, fino al 25% delle donne nelle prime 25 settimane dopo il parto. La mastite non complicata può essere trattata mediante antibiotico-terapia, preferibilmente previo esame colturale sul latte materno, senza

necessità di indagini strumentali. Il corrispettivo ecografico della mastite si manifesta come ispessimento cutaneo, imbibizione del tessuto sottocutaneo e incremento della vascolarizzazione (Rosas 2020).

Qualora non vi sia una risposta in tempi brevi ad un'adeguata terapia medica (con ricorso ad antibiotico sensibile sui germi solitamente responsabili), il ricorso alla valutazione ecografica può escludere o confermare la presenza di una raccolta ascessuale, il cui drenaggio sotto guida ecografica permette nella maggior parte dei casi una risoluzione più rapida dello stato flogistico permettendo di preservare l'allattamento.

L'ascesso mammario può formarsi a seguito di una complicanza di mastite puerperale e la donna potrà notare la comparsa di una massa palpabile. La tecnica di imaging necessaria per porre diagnosi è l'ecografia, in cui tale lesione presenta margini irregolari, contenuto ipoanecogeno con rinforzo acustico posteriore e talvolta immagini a livello nel contesto. Il parenchima circostante appare come una massa ipoecogena mal delimitabile in relazione alla presenza di flogosi. La mammografia non è indicata in quanto dolorosa per la donna e scarsamente diagnostica. La gestione terapeutica si avvale dell'aspirazione del pus dopo puntura eco-guidata, che permette di distinguere la cavità necrotica dal parenchima infiammato che la circonda; l'ascesso drenato deve poi essere irrigato con anestetico locale e soluzione fisiologica. Se necessario, l'aspirazione può essere ripetuta più volte sino alla risoluzione; se il pus è troppo denso per essere aspirato o l'ascesso è molto superficiale, si può ricorrere all'incisione ed al drenaggio chirurgico (Pileri 2022; Ghunaim 2023).

La pubblicazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sulla mastite, suggerisce che la coltura del latte materno e i test microbiologici di sensibilità agli antibiotici dovrebbero essere effettuati se non c'è risposta clinica entro 2 giorni, se la mastite viene acquisita in ospedale, se la donna è allergica agli antibiotici abituali o in caso di mastiti gravi (Amir 2014).

Seppur raro va considerato in diagnosi differenziale il carcinoma infiammatorio, nel caso in cui la donna non risponda alla terapia farmacologica. Il sospetto va confermato o escluso con ago-biopsia eco-guidata; anche l'aspetto patologico, piuttosto che reattivo, con architettura sovvertita di eventuali linfadenomegalie ascellari ci permette di sospettare la presenza di una patologia maligna (Sabate 2007). Linfonodi in cavo ascellare di dimensioni aumentate, con ipertrofia della corticale ma ilo ancora rappresentato si possono rilevare in caso di ascesso mammario (Peterson 2023).

5.1.2 Massa palpabile

In presenza di massa palpabile della mammella o del cavo ascellare, oltre a un'attenta valutazione clinica, il ricorso all'imaging strumentale è fondamentale.

L'ecografia è la metodica di prima linea da utilizzare nel caso di una donna sintomatica, mostrando una sensibilità e un valore predittivo negativo (VPN) riportati in letteratura di circa il 100% (Lieberman 1994). Durante l'allattamento, infatti, possono formarsi masse palpabili, sia per la presenza di lesioni vere e proprie, sia a causa di ingorghi localizzati di latte, come nel caso dei galattoceci, ma risulta fondamentale escludere la presenza di PABC (Pregnancy Associated Breast Cancer ossia tumore mammario associato alla gravidanza e all'allattamento). Infatti, nonostante la maggior parte delle lesioni mammarie riscontrate durante l'allattamento siano legate a condizioni benigne, in relazione alle caratteristiche prognostiche del PABC è fondamentale che tutte le donne in allattamento che presentino una massa palpabile dubbia vengano sottoposte, senza esitazione o ritardi, a indagini strumentali per escluderne la natura maligna (Vashi 2013).

I *fibroadenomi* rappresentano i tumori più comunemente riscontrati durante la gravidanza o l'allattamento, avendo la tendenza a crescere in seguito alle modificazioni ormonali proprie di questi periodi. Il fibroadenoma tipicamente si presenta come una massa circoscritta, eterogenea e iso-ipocogena, con caratteristiche ecografiche analoghe a quelle di lesioni simili nelle donne in stato pre-gravidico. Nelle donne in allattamento, però, si possono riscontrare spazi cistici e dotti prominenti, riflettendo cambiamenti secretori, o un'aumentata vascolarizzazione (Hogge 1999).

Gli *adenomi* da lattazione sono il secondo tipo di lesioni più comunemente riscontrate durante e l'allattamento. Tipicamente, si sviluppano nel terzo trimestre di gravidanza o all'inizio dell'allattamento e spesso regrediscono spontaneamente dopo la fine dell'allattamento. L'aspetto ecografico degli adenomi da lattazione è sovrapponibile a quello dei fibroadenomi, e le due entità possono risultare indistinguibili (Hogge 1999; Vashi 2013).

Il *galattocele* è un'altra lesione comunemente riscontrata durante l'allattamento o subito al termine di quest'ultimo. Si forma a causa dell'accumulo di latte all'interno dei dotti, ma anche in seguito a qualsiasi causa che provochi l'ostruzione di un dotto mammario. L'aspetto mammografico patognomonico è un livello di grasso-fluido all'interno di una massa ben circoscritta; al contrario l'aspetto ecografico del galattocele è eterogeneo e può presentarsi come una massa più o meno iperecogena. Se si sospetta la presenza di una galattocele, l'aspirazione può svolgere un ruolo sia diagnostico che terapeutico. La conferma diagnostica

può derivare dall'aspirazione di un liquido lattiginoso, con conseguente risoluzione della lesione (Hogge 1999; Vashi 2013).

Il *carcinoma mammario durante la gravidanza (PABC)* è definito come tumore mammario che si verifica durante la gravidanza o entro 1 anno dal parto, con un'incidenza stimata di circa 1 caso su 3.000-10.000 gravidanze. L'incidenza di tale tipo di cancro è aumentata negli ultimi anni, in relazione all'aumento dell'età media delle gravidanze. Purtroppo, si registra un ritardo diagnostico di circa 1-2 mesi per le donne con PABC rispetto a quelle con tumore mammario al di fuori di gravidanza e allattamento. Inoltre, la maggior parte delle donne con PABC presenta tumori di alto grado e/o coinvolgimento linfonodale (Macdonald 2020). La combinazione di ritardo diagnostico e caratteristiche biologiche aggressive porta a una prognosi complessivamente meno favorevole, con molteplici studi che riportano outcome peggiori per le donne con PABC. Risulta quindi fondamentale conoscere il loro aspetto per diagnosticarlo tempestivamente. Solitamente si presenta ecograficamente come una lesione con forma irregolare, margini non ben definiti, ecogenicità variabile (solitamente ipoecogeni), può avere sia forma allungata che rotondeggiante e talvolta presenza di spazi cistici dovuti agli stimoli ormonali (Sabate 2007).

Se l'indagine ecografica risulta negativa, in presenza di massa sospetta clinicamente, la *mammografia*, che non è controindicata in allattamento (è necessario far allattare subito prima o svuotare la mammella dal latte per ridurre la densità parenchimale), può mettere in evidenza microcalcificazioni sospette o distorsioni ghiandolari. In caso di reperto sospetto confermato, la donna deve essere sottoposta ad agobiopsia per diagnosi istologica, preferenzialmente eco-guidata; in alternativa si può considerare l'agobiopsia stereotassica sotto guida mammografica. Se le indagini strumentali sono negative, ma persiste il sospetto clinico, va considerata l'ago-biopsia sul reperto palpatorio (Kieturakis 2021).

La conferma anatomo-patologica di una lesione osservata all'imaging dovrebbe essere effettuata mediante ago-biopsia con esame micro-istologico, piuttosto che prelievo citologico.

In caso di riscontro di un reperto sospetto in una donna in allattamento, la biopsia ecoguidata è sicura e raccomandata (Robbins 2011). È utile consigliare la biopsia per tutte le masse solide di nuova insorgenza, anche quando presentano aspetti ecografici di benignità, poiché spesso non è possibile effettuare una diagnosi di certezza di benignità basandosi sulle sole caratteristiche dell'*imaging*.

I rischi correlati alle biopsie sono generalmente gli stessi che per le altre donne al di fuori dell'allattamento, con un leggero aumento del rischio di infezione e di sanguinamento,

quest'ultimo dovuto ad una aumentata vascolarizzazione del parenchima mammario (Vashi 2013). Una complicanza unica durante l'allattamento è la fistola di latte, una rara comunicazione tra un dotto mammario e la cute. Nonostante la sua bassa incidenza, occorre discutere tale rischio con la donna. Le misure preventive includono l'allattamento o l'estrazione del latte prima della procedura, l'uso di un ago di calibro inferiore e la scelta di un sito di ingresso lontano dall'areola. Sangue e anestetico possono ritrovarsi nel latte materno dopo la procedura biotica, ma questi non rappresentano situazioni a rischio per il neonato che viene allattato (Kieturakis 2021). Dovrebbe essere incoraggiata la normale prosecuzione dell'allattamento sia prima che dopo la procedura per ridurre il rischio di fistolizzazione (Johnson 2021).

In caso di diagnosi istologica di PABC la *risonanza magnetica* (RM) ha un ruolo nella stadiazione, in quanto permette la ricerca di malattia multicentrica, multifocale e della mammella controlaterale, nonché la valutazione dell'estensione della patologia alla cute ed al muscolo pettorale, per meglio definire le successive strategie terapeutiche (Myers 2017; Nissan 2022). La refertazione della RM mammaria in donne durante l'allattamento può essere ostacolata (ma non impedita) per i cambiamenti ormonali in questa popolazione di pazienti con conseguente elevato *enhancement* parenchimale di fondo (BPE)(Talele 2003). Nonostante la maggior parte delle donne presenti un BPE moderato (32%) o marcato (26%), la RM mammaria presenta comunque una sensibilità pari a circa il 98% (Myers 2017; Nissan 2022). Sia i mezzi di contrasto iodati, sia quelli paramagnetici a base di gadolinio hanno bassa solubilità lipidica, con conseguenti basse concentrazioni nel latte materno. Meno dello 0,04% del gadolinio somministrato sarà escreto nel latte materno, e meno dell'1% di questo sarà assorbito dal tratto gastrointestinale del lattante.

Il mezzo di contrasto a base di gadolinio, ancora sconsigliato nel periodo della gravidanza, può essere somministrato in sicurezza alla donna che allatta senza rischi per il lattante (Tremblay 2012; Cova 2014; SIRM, SIP, SIN, TAS 2014; American College of Radiology 2020; Federation Nourri-Source 2023).

Nel caso in cui, anche dopo aver fornito chiaramente queste informazioni, la madre comunque decida di non dare il proprio latte al bambino, l'ACR prende in considerazione l'opzione della sospensione dell'allattamento fino ad un massimo di 12-24 ore (American College of Radiology 2020); durante tale periodo però il latte materno dovrebbe essere estratto sotto supervisione di personale competente.

Considerando che: 1) anche brevi periodi di sospensione dell'allattamento potrebbero avere come conseguenza l'interruzione della lattazione; 2) esistono situazioni cliniche per cui i

mezzi di contrasto a base di gadolinio possono essere somministrati in sicurezza anche direttamente al lattante, possiamo concludere che non esista una reale necessità di sospensione dell'allattamento, confortati dalle recenti linee guida European Society of Urogenital Radiology (ESUR) on Contrast Agents (ESUR 2018).

5.1.3 Dolore mammario ed altri sintomi

5.1.3.1 La donna in gravidanza o durante l'allattamento può comunemente lamentare la presenza di *dolore mammario* che tende ad essere bilaterale, diffuso e di lieve intensità (praticamente un fastidio). La valutazione del dolore mammario persistente inizia con un'attenta anamnesi e con un esame obiettivo della donna. Una volta individuata la causa, le donne dovrebbero essere sottoposte alla terapia più appropriata; se, nonostante ciò, la sintomatologia persiste, devono essere valutate tramite indagini d'*imaging* poiché anche se raramente il PABC può manifestarsi con dolore mammario (Kulkarni 2020).

5.1.3.2 *L'aumento del volume mammario* è normale e generalmente non desta preoccupazioni nella donna; tuttavia, un aumento massivo ed improvviso del tessuto mammario, a cui conseguono complicanze quali ulcerazioni cutanee, necrosi tissutale ed infezioni, deve porre il sospetto di gigantomastia, condizione rarissima, a verosimile eziologia autoimmune, la cui diagnosi si basa sulla presentazione clinica e non necessita di esami radiologici o di prelievi biotici se non per escludere la presenza di lesioni di altro tipo (Sabate 2007).

5.1.3.2 Le *secrezioni dal capezzolo* sono considerate para-fisiologiche quando sono bilaterali, multiduttali e dalla colorazione giallo-verdastra; possono inoltre essere legate all'assunzione di alcuni farmaci da parte della donna. La Rusty Pipe Syndrome (RPS) è una condizione temporanea e non pericolosa che può verificarsi nelle donne che allattano. Si caratterizza per la presenza di latte materno color ruggine o marrone-rossastro, particolarmente nei primi giorni di allattamento. Questo fenomeno è dovuto alla presenza di sangue nel latte, causato da cambiamenti micro-vascolari nei dotti del seno durante la gravidanza e il post-parto; è un fenomeno temporaneo che si risolve di solito entro pochi giorni. Non è nocivo per il neonato e non c'è motivo di interrompere l'allattamento a causa della RPS. Se la condizione persiste per più di una settimana o se si notano altri sintomi come febbre, dolore acuto al seno, o segni di infezione, è consigliabile una valutazione clinica da parte di personale sanitario competente sull'allattamento (Kural & Sapmaz 2020).

Nel caso di secrezioni ematiche persistenti non legate a traumatismo del capezzolo, la causa può essere una lesione papillomatosa, che può variare dal papilloma intraduttale benigno al carcinoma papillare. La donna deve essere inviata all'approfondimento strumentale, in particolare qualora presenti secrezioni unilaterali sierose o secrezioni ematiche, spontanee, persistenti, unilaterali.

La presenza di secreto rosso-rosato dal capezzolo può essere legata anche alla colonizzazione da parte di *Serratia Marcescens* e si risolve dopo terapia antibiotica; non necessita di indagini radiologiche se non per escludere patologia di altra natura.

5.1.3.3 *Manifestazioni cutanee* quali edema, dermatite, ostruzione delle ghiandole del Montgomery, erosioni o vescicole a livello del capezzolo, di solito non richiedono l'uso di indagini radiologiche.

L'unica condizione dermatologica che pone indicazione ad ulteriori approfondimenti mediante imaging (con associata agobiopsia) è il sospetto di malattia di Paget del capezzolo, un carcinoma mammario duttale, che può essere associata o meno a lesioni mammarie. È un'alterazione cutanea a livello del complesso areola-capezzolo di aspetto eczematoso, talvolta con ulcerazione, accompagnato da sensazione di prurito e bruciore, e la cui origine deriva dalla migrazione di cellule neoplastiche dal parenchima sottostante sino alla cute (Stone 2015; Mitchell 2019).

5.2 Screening

La donna in allattamento potrebbe rientrare per età nella fascia di screening per la diagnosi precoce del carcinoma mammario (dai 40-45 anni nelle donne senza fattori di rischio; dai 30-35 anni in caso di alto rischio per storia familiare, mutazione genetica BRCA accertata o anamnesi positiva di irradiazione mediastinica per linfoma di Hodgkin).

Dato il teorico incremento del rischio di incidenza del carcinoma mammario nel periodo dell'allattamento e la prognosi particolarmente sfavorevole della patologia rispetto alle donne non PABC, e qualora l'allattamento si prolungasse per lungo periodo, si consiglia di valutare il livello di rischio della donna per consigliare o meno l'esecuzione della mammografia di screening in allattamento.

In particolare la *mammografia* non è controindicata e resta l'indagine di prima linea nella ricerca di neoplasie mammarie in donne asintomatiche, con l'accortezza di incoraggiare la donna ad allattare subito prima dell'esame, per ridurre la densità parenchimale rendendo perciò l'indagine più sensibile; per lo stesso motivo, si può ricorrere all'uso della *tomosintesi*

digitale della mammella (DBT, Digital Breast Tomosynthesis), tecnica di imaging tridimensionale che permette di ricostruire immagini volumetriche della mammella a partire da un numero finito di proiezioni bidimensionali a bassa dose (diFlorio-Alexander 2018).

L'*ecografia* può essere utile come esame complementare alla mammografia nelle donne a rischio intermedio di sviluppare carcinoma mammario, in particolare quelle con mammella densa, tenendo però in considerazione la possibilità di un risultato falsamente positivo o negativo, indotto dalle fisiologiche modificazioni della ghiandola. Il tessuto ghiandolare infatti diventa iperecogeno a causa dell'ipertrofia del parenchima, causato dallo stimolo ormonale. I dotti inoltre diventano ectasici presentano un contenuto iperecogeno dovuto alla presenza di latte. A causa di questi fattori, l'uso dell'imaging ecografico in donne giovani e a basso rischio viene scoraggiato in quanto la stimolazione ormonale può mascherare il rilevamento delle lesioni. Le linee guida dell'American College of Radiology (ACR), dato il potenziale beneficio dell'ecografia, suggeriscono però di utilizzare questa metodica come modalità di screening supplementare in donne ad alto rischio di sviluppare neoplasie mammarie (Kieturakis 2021).

La *risonanza magnetica con mezzo di contrasto* è sicura nel periodo dell'allattamento ma risulta anch'essa gravata da una lieve riduzione della sensibilità per la presenza di *enhancement* di fondo confondente del parenchima sano; è pertanto opportuno attendere 3 mesi dalla cessazione dell'allattamento per la RM, con l'eccezione di donne ad alto rischio e che decidono di continuare ad allattare per un lungo periodo (diFlorio-Alexander 2018).

6. Cancro mammario e lattazione

I modelli organizzativi dell'assistenza in senologia oncologica devono prevedere un'attenzione particolare alla dimensione umana (Koloroutis 2015). Infatti, nel percorso di malattia, cura e guarigione del cancro al seno la donna sperimenta da un lato una miriade di emozioni, disturbi psicologici e di conseguenze sociali, ma allo stesso tempo ha bisogno di essere informata e rassicurata sulla gestione terapeutica e sulla possibilità di future gravidanze e allattamento (Yates 2007; Wang 2020).

6.1 Dati epidemiologici essenziali

Il tumore al seno è il tumore più diffuso nel sesso femminile, con un'incidenza stimata nel 2020 di circa 2.26 milioni di casi nel mondo (Wilkinson 2022).

L'incidenza del carcinoma della mammella associato alla gravidanza (PABC), ossia carcinoma della mammella diagnosticato durante la gravidanza o durante il primo anno dopo il parto mostra un aumento nel tempo rilevato in molti paesi probabilmente per l'incremento dell'età media delle gravide (Cottreau 2019).

6.2 Fattori di rischio

Fondamentale nella prevenzione del cancro alla mammella nelle donne in allattamento risultano l'anamnesi personale e familiare, al fine di individuare il singolo profilo di rischio che potrebbe rendere necessario uno specifico programma di sorveglianza, nonché l'esame obiettivo, tenendo presente che le indagini strumentali in corso di allattamento possono evidenziare alterazioni fisiologiche di potenziale difficile interpretazione nell'ambito di un'adeguata diagnosi differenziale.

Numerosi fattori associati alla riproduzione (menarca precoce, menopausa tardiva, nulliparità)(Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002) e non associati alla riproduzione (obesità o consumo di alcool o basso livello socio economico)(Denny 2017; Rungay 2021) sono stati correlati ad un incremento del rischio di tumore al seno. Al contrario altri fattori, come l'allattamento, sono stati associati ad una sua riduzione.

Dal momento che l'incidenza del cancro al seno continua ad aumentare, risulta quindi essenziale agire su fattori modificabili come il sovrappeso/obesità, l'inattività fisica (Winters 2017; Ligibel 2019) e l'allattamento (Chen 2023).

6.3 Allattamento come fattore di protezione

La relazione tra allattamento e carcinoma della mammella è a dire il vero complessa. Nel puerperio si riscontra un aumentato rischio di tumori mammari biologicamente più aggressivi (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002; Stuebe 2009; Callihan 2013).

Questo dato tuttavia non deve essere impropriamente generalizzato, mettendo in dubbio il potere preventivo della lattazione sul cancro mammario. Infatti, da un'analisi della letteratura a più ampio raggio, si dimostra come l'allattamento riduca in diverse popolazioni il rischio di carcinoma della mammella in ragione della sua durata (Anstey 2017; Almasi-Hashiani 2021). Le donne che hanno allattato (ed in particolare le pluripare) mostrano una riduzione

del rischio proporzionale al numero delle gravidanze e alla durata dell'allattamento stesso, specialmente nel caso di gravidanze in età giovanile (Merritt 2015).

Questi dati sull'esistenza di un ruolo protettivo confermano i risultati dello studio di MacMahon et al (1970) e le osservazioni di Ramazzini, che già nel '700 aveva riportato una più elevata frequenza di tumore della mammella nelle suore, che peraltro presentano anche una più elevata mortalità per cancro della mammella (Britt & Short 2012).

Il ruolo protettivo dell'allattamento vale maggiormente per i tumori luminali (che esprimono alte percentuali di recettori) e per i tumori triplo negativi (che non presentano recettori per estrogeni, progesterone e HER2)(HER2: *epidermal growth factor receptor 2*)(Lambertini 2016; Giudici 2017), nonché per le donne con mutazione BRCA1 (Kotsopoulos 2012).

Fra i vari meccanismi eziopatogenetici suggeriti per spiegare la riduzione del rischio di cancro della mammella a seguito dell'allattamento possiamo elencare: l'ipermetilazione genica (Tsukioki 2023), la proteina A plasmatica correlata alla gravidanza, la modifica del microambiente del lattocita, la soppressione di oncogeni nelle cellule progenitrici/stem cells o la loro riduzione (Dall 2017; Liligeb 2019).

La comprensione dei meccanismi alla base di questo effetto potrebbe aiutare ancor di più a individuare strategie di prevenzione per le donne che non hanno allattato al fine di ridurre il rischio di insorgenza di neoplasia. Purtroppo poche sono le evidenze in merito.

6.4 Esame clinico

Resta fondamentale anche nella caratterizzazione di lesioni mammarie in corso di gravidanza e allattamento. Bisogna tener conto dei cambiamenti fisiologici della mammella che si verificano in questi periodi a seguito degli stimoli ormonali che alterano il volume, la forma e la consistenza della ghiandola potendo nascondere patologie ben più gravi o al contrario potendo mimare reperti patologici.

Va prevista l'esplorazione attenta e accurata di tutte le regioni corporee che potrebbero essere coinvolte da una patologia mammaria e dunque non solo le mammelle, ma anche le regioni ascellari, sovra e infraclaveari (Faguy 2015). Alla visita le donne potrebbero lamentare mastalgia, che, se unilaterale, potrebbe associarsi a mastite o ascesso mammario. La presenza di secrezioni dal capezzolo, soprattutto ematiche, potrebbero richiedere ulteriori approfondimenti. All'ispezione le mammelle potrebbero apparire asimmetriche, con iperemia diffusa. Vanno evidenziate erosioni o ragadi del capezzolo, mentre alla palpazione potrebbe essere rilevata un'aumentata consistenza e nodularità fino

a far percepire la presenza di pseudo-masse. Durante la visita la mammella dovrebbe essere drenata, quindi preceduta dalla poppata o dall'estrazione del latte.

Va sottolineato che la maggior parte delle alterazioni in corso di allattamento sono in realtà di natura benigna (galattoceli e adenomi)(Sorosky & Scott-Conner 2015).

Se tuttavia esiste il sospetto di una neoplasia l'approccio clinico dovrà comunque avvalersi della diagnostica strumentale (Langer 2015).

6.5 Approccio terapeutico

Scarse sono le linee guida sulla gestione di un carcinoma della mammella insorto in gravidanza e nel puerperio, eventualmente in coincidenza con l'allattamento (US Department of Health and Human Services 2011; The Lancet 2017). Emerge fin dal principio la necessità di un approccio interdisciplinare finalizzato ad offrire alle donne un supporto adeguato nel caso in cui decidano di proseguire con l'allattamento, garantendo che nel team ci sia l'expertise specifico sull'allattamento. Nei casi in cui l'allattamento deve essere interrotto per evitare il rischio di ingorgo mammario e mastiti, si ricorrerà alla soppressione della lattazione; questa si otterrà abbinando alla somministrazione di cabergolina una gestione del seno, che preveda una estrazione di latte gradualmente ridotta in base alla tensione/disagio avvertita dalla donna (Watson 2006; Eglash 2014), alleviando l'eventuale dolore e infiammazione con impacchi freddi sul seno e farmaci antidolorifici. Per il possibile forte impatto psicologico sulla donna, dovuto non solo alla diagnosi di cancro, ma anche alla rinuncia all'allattamento, si impone un valido supporto psicologico (Zubor 2018; Galati 2023).

6.6 Supporto psico-oncologico

Nelle donne che sono state sottoposte ad una chirurgia mammaria possono presentarsi vissuti di inadeguatezza dovuti al timore di non produrre abbastanza latte e incertezza in merito alla possibilità di poter allattare solo da un seno. Questi aspetti, uniti ad una informazione e aiuto pratico insufficienti, possono aumentare le preoccupazioni e l'ansia delle donne (Nejatisafa 2020). Il distress psicologico, che il National Comprehensive Cancer Network (NCCN) raccomanda di rilevare (2023), non è legato soltanto alla quantità di latte prodotto, ma possono essere presenti diversi aspetti emotivi che potrebbero influenzare la stessa decisione delle donne di allattare, pertanto è necessario un adeguato supporto psico-

oncologico, volto a favorire l'adattamento della donna e la relazione madre-bambino (Johnson 2019).

6.7 Terapia chirurgica

La chirurgia rappresenta un caposaldo nel trattamento delle neoplasie mammarie, con sopravvivenza a lungo termine sovrapponibile nel confronto fra chirurgia conservativa e chirurgia demolitiva (per esempio).

Per quanto riguarda la tipologia di intervento, la scelta deve far riferimento alle caratteristiche della neoplasia (dimensioni ed eventuale multicentricità), al rapporto volume mammario e diametro della neoplasia, al desiderio della donna, all'eventuale pregressa radioterapia o alla presenza di controindicazioni alla radioterapia stessa come la gravidanza.

Di seguito vengono riportati alcune essenziali indicazioni:

- a) Nel *primo trimestre di gravidanza*, qualora la donna decida di proseguire la gravidanza, è consigliata la mastectomia (possibilmente *skin o nipple sparing*) per evitare l'impatto negativo sulla sopravvivenza di un ritardo nella radioterapia alla quale la gravida non può essere sottoposta.
- b) Nel caso invece di *neoplasie insorte più nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza*, la chirurgia conservativa seguita dalla radioterapia può essere offerta alle pazienti quando indicata, così da offrire loro anche la possibilità di un futuro allattamento
- c) Nel caso di donne con diagnosi di un carcinoma della mammella nel *primo trimestre ma candidate a terapia sistemica adiuvante*, la chirurgia conservativa può essere tenuta in considerazione in quanto la radioterapia verrebbe comunque eseguita 3-6 settimane dopo la fine della terapia adiuvante. Nel caso di una mastectomia, la scelta potrebbe prevedere o una ricostruzione differita in modo da ridurre i tempi dell'anestesia e il rischio di complicanze chirurgiche oppure immediata, ma con l'utilizzo di un espansore ("palloncino" di silicone) al fine di garantire il migliore risultato estetico in termini di simmetria (Lohsiriwat 2013).
- d) Non vi sono indicazioni precise sul timing *dell'intervento chirurgico in rapporto alla sospensione dell'allattamento*. Anche se è stato dimostrato come l'involutione della ghiandola mammaria giunge a termine non prima di 12/18 mesi a partire dall'interruzione dell'allattamento, la terapia chirurgica non dovrebbe comunque subire ritardi e dovrebbe essere assicurata alle donne entro i tempi dettati dalle linee guida (Jindal 2014).

- e) Nel caso in cui la donna decida di continuare nel periodo post operatorio *l'allattamento da entrambe le mammelle*, è consigliabile evitare un'incisione peri-areolare in modo da evitare lesioni ai dotti galattofori. Le donne che continuano ad allattare solo da un lato dovrebbero incrementare la frequenza e la durata delle poppate dalla mammella sana, riducendo gradualmente l'allattamento dalla mammella affetta da neoplasia.
- f) Chirurgia del cavo ascellare. Anche se le evidenze scientifiche in merito alla chirurgia del cavo ascellare nel caso di PABC sono ancora limitate (The InfantRisk Center 2019) per decidere il tipo di intervento chirurgico resta essenziale conoscere l'eventuale coinvolgimento del linfonodo sentinella. Se il linfonodo sentinella del cavo ascellare non è stato raggiunto dalle cellule tumorali, non è necessario lo svuotamento del cavo ascellare, ossia dell'asportazione di tutti i linfonodi ascellari. Per esplorare lo stato del linfonodo sentinella si usa la *linfoscintigrafia*: si inietta sottocute nella mammella una minima quantità di un isotopo debolmente radioattivo (il radio-tracciante ^{99m}Tc -Nanocolloidi) che, seguendo le vie linfatiche della mammella, si blocca nel primo linfonodo ascellare, che viene rimosso praticando una piccola incisione sull'ascella ed analizzato. Non esiste nessun dato in merito alla sicurezza della somministrazione per via sottocutanea del radio-tracciante, sebbene alcuni consiglino un'interruzione dell'allattamento per un minimo di 24 ore (Giammarile 2013). Nel caso di somministrazione per via endovenosa si consiglia invece un'interruzione di 12 ore (Mattson 2015).
- g) Per quanto riguarda la mammella controlaterale, nel caso di donne con carcinoma della mammella ad alto rischio come le pazienti BRCA carrier, il National Comprehensive Cancer Network (NCCN) raccomanda la *mastectomia profilattica* (CPM) piuttosto che la semplice sorveglianza (National Comprehensive Cancer Network 2023). In questi casi la donna può essere sottoposta a sorveglianza fino all'interruzione dell'allattamento e sottoposta successivamente alla CPM.
- h) La necessità di una *chemioterapia adiuvante* (o precauzionale) assume un ruolo preminente tenuto conto che i tumori insorti nel post partum hanno spesso un comportamento più aggressivo e vengono diagnosticati spesso ad uno stadio localmente avanzato (Callihan 2013). In tal caso, l'allattamento va interrotto dal momento che la chemioterapia ne rappresenta una controindicazione.

6.8 Complicanze post-chirurgiche

Nel caso di cancro mammario, in gravidanza e allattamento l'incidenza di complicanze post biotiche o post chirurgiche è più elevata per emorragia (correlata all'ipervascolarizzazione del parenchima mammario in corso di allattamento), infezioni (nonostante la somministrazione di un'opportuna profilassi antibiotica perioperatoria e correlate all'eventuale presenza di microrganismi patogeni nel latte materno), tardiva guarigione, deiscenza della ferita e comparsa di fistole da latte (Dominici 2010).

6.9 Allattamento post-chirurgia

L'allattamento è possibile e sicuro anche dopo un tumore della mammella dal momento che non impatta negativamente sulla prognosi tumorale (Azim 2010).

Le donne operate avranno però bisogno di un supporto particolare nella gestione dell'allattamento nel caso di una produzione di latte monolaterale o ridotta come avviene nel caso di mammella irradiata o con incisione chirurgiche peri-areolare. Circa l'80% delle donne trattate con chirurgia conservativa e successiva radioterapia hanno un minor ingrandimento del seno durante la gravidanza e circa il 50% una riduzione della produzione di latte omolaterale al cancro (Moran 2005). A tale proposito va sottolineato che la produzione monolaterale di latte è in linea di principio sufficiente a supplire i bisogni nutritivi del neonato, se si inizia ad allattare subito dopo il parto e le poppate sono frequenti in modo da sfruttare i meccanismi fisiologici della lattazione ed ottimizzare la produzione di latte (Procaccini 2018).

Si ricorda che nel caso di fistole da latte non è necessario interrompere l'allattamento.

6.10 Prognosi

Focalizzando l'attenzione sui carcinomi della mammella diagnosticati durante l'allattamento essi spesso hanno una prognosi peggiore di quelli diagnosticati durante la gravidanza, anche in relazione al ritardo nella diagnosi e nel trattamento legata ai fisiologici cambiamenti associati all'allattamento che potrebbero mascherare la comparsa di un nodulo o ritardarne gli approfondimenti diagnostici. La prognosi in queste donne è peggiore sia per la più alta prevalenza di istotipi aggressivi (HER2 + o triplo negativi), sia per il rilascio di citochine

infiammatorie durante l'involutione della ghiandola mammaria che potrebbero favorire la diffusione metastatica (Faupel-Badger 2012).

7. Pregresso cancro mammario e allattamento

Il carcinoma della mammella rappresenta la più frequente patologia neoplastica nelle donne al di sotto dei 40 anni, con circa 3500 casi diagnosticati ogni anno in Italia.

Il miglioramento delle procedure diagnostico/terapeutiche e una miglior comprensione della biologia dei tumori hanno permesso di migliorare la sopravvivenza per questa neoplasia, che supera ormai l'85% a 5 anni (AIOM 2023). L'incidenza relativamente frequente e l'alto tasso di guarigione spiegano l'elevata prevalenza del tumore della mammella; in altre parole sono sempre più numerose le giovani donne guarite da un pregresso cancro mammario per le quali i progetti di vita dopo il cancro diventano prioritari (Peccatori 2013). Dalla sola cura del tumore si è quindi passati alla presa in carico globale della persona e i temi della fertilità, della gravidanza e dell'allattamento sono diventati imprescindibili nel counseling delle giovani donne guarite dal cancro (Paluch-Shimon 2022).

Numerose evidenze confermano che la gravidanza dopo diagnosi di tumore mammario non peggiora la prognosi oncologica indipendentemente dalla iniziale biologia del tumore, dalla presenza o meno di varianti patogenetiche su geni onco-predisponenti e dalla modalità di ottenimento della gravidanza (spontanea o tramite procreazione medicalmente assistita) (Lambertini 2021, Arecco L 2022).

Dati sulla sicurezza, sulla fattibilità e sull'impatto psicologico dell'allattamento in questo gruppo di ex pazienti sono però ancora limitati.

7.1 Sicurezza dell'allattamento dopo cancro mammario

Secondo una revisione sistematica della letteratura che comprendeva tutti i 13 studi pubblicati sull'argomento, dal 7.7% al 90.9 % delle donne con pregresso cancro mammario hanno allattato, continuando per un periodo variabile da poche settimane fino a 2 anni (Bhurosy 2021).

L'allattamento non sembra avere impatto negativo sulla prognosi oncologica in termini di sopravvivenza e di recidive (Azim 2009, 2010; Lambertini 2021).

Per meglio chiarire l'*outcome* dell'allattamento nelle donne che hanno avuto una gravidanza dopo aver sospeso temporaneamente il trattamento ormonale adiuvante, saranno disponibili a fine 2024 i risultati dello studio POSITIVE (Partridge AH 2023).

7.2 Fattibilità dell'allattamento dopo cancro mammario

Il trattamento di un tumore della mammella in fase iniziale prevede sempre una chirurgia sulla mammella affetta, che può essere radicale (mastectomia) o conservativa (quadrantectomia seguita da radioterapia). È chiaro che dopo mastectomia (compresa quella con conservazione del complesso areola capezzolo) non è più presente sufficiente tessuto ghiandolare per la produzione del latte. Tuttavia anche la mammella trattata conservativamente può essere problematica al fine dell'allattamento, potendo andare incontro a fibrosi post attinica, distorsioni del complesso areola capezzolo, alterazioni della innervazione locoregionale, ipoplasia della mammella durante la gravidanza (Peccatori 2008). Allattare dopo neoplasia rappresenta comunque una notevole sfida anche in donne fortemente motivate (Gorman 2009). Anche se solo il 34-40 % delle donne produce latte dalla mammella irradiata (Higgins 1994; Tralins 1995), le donne dovrebbero essere comunque informate che la mammella controlaterale può produrre latte sufficiente per almeno un neonato e che un buon supporto all'allattamento da una sola mammella è funzionale al successo e alla durata dell'allattamento stesso (Johnson 2019). In particolare si suggerisce precoce contatto pelle a pelle, corretto attacco del neonato al complesso areola capezzolo (con eventuale valutazione dell'attacco da parte di un professionista esperto in allattamento), offerta della mammella a richiesta, controllo del drenaggio mammario dopo ogni poppata, cambi frequenti nella posizione del bambino, eventuale estrazione del latte con mastosuttore se produzione o drenaggio insufficiente. Un'accurata formazione e informazione della donna sulle modalità di gestione dell'allattamento e la disponibilità di un supporto tempestivo e competente, quando necessario, sono in grado di minimizzare i rischi della patologia del seno da allattamento (ragadi, dotto ostruito e mastite)(Bellettini 2009).

7.3 Problematiche pratiche e psicologiche nelle donne che allattano dopo cancro mammario

Le esperienze delle donne che allattano dopo cancro mammario confermano che l'allattamento viene vissuto in modo molto diverso (Smorti 2023).

Alcune donne riportano che l'allattamento rappresenta il completamento del progetto riproduttivo messo a repentaglio dalla diagnosi oncologica. Altre sottolineano che l'allattamento è stato essenziale nello stabilire una relazione positiva con il proprio bambino,

altre ancora hanno valorizzato i vantaggi in termini di salute per il neonato e anche per sé stesse.

Frequentemente viene però riferito un mancato sostegno da parte degli oncologi e dei pediatri, sensazione di stanchezza e di inadeguatezza nella gestione del proprio bambino, difficoltà a trovare professionisti qualificati per gestire l'allattamento unilaterale. La percezione che la quantità di latte sia insufficiente rappresenta un motivo frequente di interruzione dell'allattamento. Infine per alcune donne la differenza di volume tra le 2 mammelle rappresenta un problema estetico e funzionale rilevante (Azulay Chertok 2020). I temi sollevati suggeriscono che sia possibile migliorare la soddisfazione delle donne aumentando la consapevolezza tra i professionisti della salute, favorendo gruppi di supporto tra pari e investendo nel sostegno individuale delle mamme che allattano dopo neoplasia mammaria (Linkeviciute 2020).

In conclusione, come indicato nelle linee guida cliniche della Società degli Ostetrici e Ginecologi del Canada “non ci sono prove che l'allattamento aumenti il rischio di recidiva del cancro mammario, né che comporti rischi per la salute del bambino. Le donne precedentemente trattate per tumore della mammella che sono libere da malattia dovrebbero essere incoraggiate ad allattare i loro bambini. L'allattamento unilaterale dovrebbe essere incoraggiato e supportato perché è sufficiente per la crescita del bambino” (Helewa 2002; Linkeviciute 2020).

8. Oncofertilità ed allattamento

Il cancro al seno nel 6% colpisce donne sotto i 40 anni (IARC 2019) per cui in Italia si stima che delle 55.900 nuove diagnosi di cancro al seno (AIOM 2023) almeno 3.300 riguardino donne in età fertile.

L'età media al primo figlio è per le donne italiane, quasi in tutte le Regioni, superiore a 31 anni, mentre le straniere partoriscono il primo figlio in media a 29,2 anni (Ministero della Salute 2023b). Questo noto fenomeno dell'innalzamento dell'età alla prima gravidanza comporta quindi che al momento della diagnosi di cancro al seno molte donne non abbiano ancora figli (AIOM 2021). Il miglioramento della prognosi del cancro al seno (quasi 9/10 donne sopravvivono almeno 5 anni dalla diagnosi)(Howlader 2019) ha determinato la costituzione di una vasta popolazione di giovani *survivors* oncologici, ancora in età per programmare la maternità.

La possibile comparsa d'infertilità secondaria ai trattamenti antitumorali ed il disagio psico-sociale ad essa legato sono quindi temi rilevanti e di peso epidemiologico crescente. Ne deriva quindi che l'approccio terapeutico al cancro al seno debba prevedere allo stesso tempo la preservazione della fertilità dopo il cancro (oncofertilità) per rispondere a questo possibile desiderio della coppia di procreare.

Il 50% delle donne prende in considerazione la possibilità di una futura gravidanza (Paluch-Shimon 2017), ma una gravidanza dopo terapia sistemica per cancro al seno si verifica solo nel 3%, una percentuale nettamente inferiore a quello della popolazione generale (Gerstl 2018). La maggior parte delle donne che prima del cancro al seno avrebbero voluto un figlio, continua a desiderarlo anche 3-7 anni dopo la fine del trattamento (Armuand 2014).

Si ritiene che la nascita di un figlio, una volta superati la malattia e i trattamenti, abbia un effetto positivo sull'equilibrio emotivo delle famiglie e rappresenti un modo per riappropriarsi dei propri progetti di vita. Per questo motivo, di fronte ad una giovane donna che si ammala in età fertile, il team oncologico multidisciplinare dovrebbe proporre una corretta informazione sulla possibilità di accedere alle metodiche di preservazione della fertilità.

Secondo il Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (*Registro Nazionale della PMA 2024*; <https://www.iss.it/rpma>), attualmente i centri di PMA che effettuano crioconservazione di ovociti in pazienti oncologiche sono 63 e sono distribuiti in 16 Regioni per un totale di oltre 5.000 donne trattate e più di 48.000 ovociti crioconservati. Quelli che effettuano anche la crioconservazione di tessuto ovarico sono 22, distribuiti in 12 Regioni per un totale di oltre 1.900 pazienti trattate. Tuttavia, solo in 20 centri di PMA, distribuiti in 13 Regioni, c'è un'unica dedicata alla preservazione della fertilità.

Va sottolineato che, in seguito alle procedure di preservazione della fertilità, la giovane donna dovrà però essere accompagnata nel percorso di recupero della propria fertilità dopo le terapie oncologiche e, successivamente, seguita nel concepimento (se possibile in modo spontaneo) e nell'allattamento, che è parte essenziale della fase riproduttiva e che risulta possibile e da incoraggiare anche dopo un cancro al seno (Peccatori 2020).

Il tema dell'allattamento è particolarmente delicato per le donne trattate in precedenza per carcinoma mammario, in quanto devono superare una serie di ostacoli fisici, psicologici e sociali, che potrebbero influenzare le loro decisioni e capacità di allattare (Linkeviciute 2020). Queste giovani donne esprimono sentimenti contrastanti su un loro possibile allattamento: vogliono allattare, ma allo stesso tempo provano ansia di fronte a questa esperienza. È infatti per loro difficile accettare che la ghiandola mammaria già ammalata e

spesso ridotta di volume per fibrosi post-attinica, sia l'organo che nutre il proprio bambino e si mostrano preoccupate sulla conformazione del complesso areola capezzolo di questa mammella e sulla quantità di latte che riusciranno a produrre ed anche sul possibile passaggio di cellule tumorali, peraltro mai documentato dagli studi scientifici.

In particolare manifestano preoccupazione per una possibile recidiva. Tra i fattori che motivano queste donne ad allattare sono riportati la convenienza, il desiderio di sperimentare l'allattamento, le ricadute positive per il neonato e le aspettative sociali (Gorman 2009). Le donne con pregresso cancro al seno dovrebbero arrivare al parto informate sulle modalità di allattamento (Johnson 2020) dopo aver frequentato gli incontri di accompagnamento alla nascita (IAN) per aumentare il senso di sicurezza e la possibilità di confronto. Si raccomanda anche l'individuazione di un'ostetrica del Consultorio Familiare per un percorso di continuità dal periodo prenatale a quello post-natale. È necessaria una formazione specifica dei professionisti coinvolti sia relativamente all'area materno-infantile che oncologica, affinché possano essere in grado di fornire informazioni e supporto in maniera competente ed empatica (Johnson 2020). Anche la presenza di un'associazione di donne affette dalla stessa patologia può essere d'aiuto in un momento così delicato ed importante della vita della donna.

Da non trascurare infine il coinvolgimento del partner in modo che la decisione di allattare porti ad un percorso condiviso all'interno della coppia.

9. Mastoplastiche ed allattamento

Qualsiasi intervento che abbia interessato la mammella pone alla donna delle riflessioni sulla possibilità o meno di poter allattare e sicuramente delle incertezze sulla sicurezza per il bambino (Gardeil 2022).

Le mastoplastiche si dividono in tre categorie: 1) mastoplastiche riduttive; 2) mastoplastiche additive e 3) mastoplastiche ricostruttive.

9.1 Mastoplastiche riduttive

Nel primo caso, cioè quando l'intervento è stato eseguito per ridurre la dimensione eccessiva delle mammelle in genere non esistono problemi particolari nell'allattamento perché la ghiandola residua si mantiene in continuità con il complesso areola capezzolo.

Esiste un'unica tecnica (riservata in genere a mammelle di dimensioni enormi) che provoca un totale distacco del complesso areola capezzolo dalla ghiandola, creando quindi una ovvia perdita della capacità di allattare. Questa tecnica tuttavia viene eseguita in genere nelle donne che abbiano già avuto figli o comunque di età avanzata. Negli altri casi queste difficoltà non esistono, anche se spesso capita che la donna preferisca non allattare per evitare alterazioni nel risultato dell'intervento chirurgico dovute al fisiologico aumento e diminuzione delle dimensioni della mammella durante la lattazione.

9.2 Mastoplastiche additive

L'intervento aumenta le dimensioni del seno o migliora la simmetria in caso di alterazioni della forma e dimensioni delle due mammelle.

La presenza di protesi al seno solleva nelle donne il quesito sulla sicurezza dell'allattamento per il bambino, visto l'impianto di un corpo estraneo contenente silicone in contatto con la ghiandola mammaria (Semple 2007). Va detto che da molti anni sono utilizzate per lo più protesi contenenti un silicone coesivo che, al contrario delle vecchie protesi contenenti silicone liquido, producono raramente filtrazioni di silicone. In letteratura non vi sono solide evidenze scientifiche di problemi insorti nel bambino allattato da parte di una donna con protesi mammaria. Il silicone non passa al bambino con il latte materno e non è quindi capace (Semple 1998; Semple 2007), come sospettato in passato, di causare alterazioni della motilità esofagea (Levine 1994).

Una mammella con protesi va comunque controllata con ecografia mammaria a cadenza annuale (ed in aggiunta in previsione di una gravidanza) al fine di evidenziare possibili alterazioni o rotture della protesi stessa. Il rischio di rottura della protesi durante la gravidanza e l'allattamento è peraltro trascurabile.

Vanno tuttavia fatte alcune precisazioni. La via di accesso utilizzata per l'inserimento delle protesi può essere responsabile di una difficoltà nella produzione/eiezione del latte. Infatti l'inserimento delle protesi per via peri-areolare in rarissimi casi può danneggiare i dotti galattofori diversamente dall'inserimento delle protesi utilizzando un accesso sottomammario. In letteratura viene riportato che la presenza della protesi può provocare col passar del tempo un parziale assottigliamento della ghiandola mammaria, che tuttavia non compromette la possibilità di allattare. Se le protesi sono state posizionate al di sotto del muscolo pettorale il contatto protesi ghiandola mammaria è ridotto ma aumentano i rischi

di un peggioramento estetico al termine del periodo di allattamento per le variazioni di forma e volume che possono crearsi internamente alla ghiandola.

L'incidenza di mastite nei sei mesi successivi al parto risulta aumentata nelle donne che hanno un impianto mammario rispetto alle donne che non ce l'hanno (Shalev 2022).

Fra le possibili complicazioni rilevate a seguito dell'impianto protesico (Brown 2006) vanno citate l'insufficiente produzione di latte (Jewell 2019)(più marcata se il posizionamento della protesi è sotto-ghiandolare rispetto al posizionamento sotto-muscolare), l'eccessiva produzione di latte e l'insorgenza di galattocele (Sharma 2021), il rientramento del capezzolo (Chen 2023).

Va infine precisato che le donne con protesi al seno tendono a non allattare o a non allattare in maniera esclusiva e comunque a non allattare a lungo (Filiciani 2016; Cheng 2018). Non è chiaro se questo comportamento dipenda dal timore di conseguenze sul bambino o di eventuali complicanze come la rottura o la rotazione delle protesi o per la possibilità di alterare il risultato estetico.

9.3 Mastoplastiche ricostruttive

Per gli effetti sull'allattamento di una mastoplastica ricostruttiva a seguito di cancro mammario si rimanda al capitolo sull'allattamento dopo il cancro.

In generale, dopo una mastoplastica è possibile allattare, ma i problemi relativi all'allattamento (inadeguata produzione di latte, problemi fisici del seno come le ragadi) sono più frequenti ed il successo dell'allattamento è minore (Marcacine 2018; Davanzo 2018).

10. Valutazione sull'uso dei farmaci assunti dalla donna che allatta

10.1 Premessa

La valutazione della sicurezza d'uso di farmaci in corso di allattamento deve promuovere la salute materno-infantile, senza al contempo penalizzare l'allattamento, comportamento di salute.

10.2 Obiettivo

Partendo dal documento su farmaci ed allattamento già licenziato dal TAS (Ministero della Salute 2018), si è focalizzata l'attenzione sulla problematica della sicurezza d'uso dei farmaci e/o dei mezzi di contrasto solitamente utilizzati per la diagnosi e/o la cura di patologie mammarie nella donna che allatta.

Nell'elaborazione del presente documento è stato fatto lo sforzo di fornire un aggiornamento scientifico semplificando la lettura delle indicazioni relative ai singoli farmaci con l'intento di renderle maggiormente fruibili.

10.3 Indicazioni per un approccio metodologico adeguato

Le considerazioni e le indicazioni che di seguito vengono fatte sull'uso di farmaci in corso di allattamento non riguardano solo i farmaci assunti dalla donna con patologie mammarie in atto o pregresse, ma in realtà hanno un valore generale, potendo applicarsi a ogni sostanza eventualmente assunta in corso di lattazione.

- a) È sempre fondamentale procedere ad una diagnosi corretta per poter scegliere la terapia più adeguata e solo in questo momento, tra le terapie individuate, si sceglieranno i farmaci con maggiori dati in allattamento.
- b) L'utilizzo di una metodologia appropriata di valutazione sull'uso dei farmaci implica l'attitudine a valorizzare l'allattamento (Davanzo 2016) e porta al superamento di una logica improntata riduttivamente solo da timori medico-legali.
- c) Quando si faccia riferimento ad autorevoli banche dati (LactMed, e e-Lactancia), la maggior parte dei farmaci risulta compatibile con l'allattamento, spesso in contraddizione con quanto indicato in molti Fogli Illustrativi (FI), che a loro volta possono presentare discrepanze con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) disponibile dalla Banca Dati dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA website). L'RCP è documento destinato principalmente agli operatori sanitari ed è una "carta d'identità" del medicinale. L'RCP contiene dati su efficacia e sicurezza del farmaco. Il FI è piuttosto un documento scritto in linguaggio chiaro e comprensibile destinato al paziente/utilizzatore. Sia il FI che RCP hanno dei limiti di aggiornamento come dichiara la stessa banca dati AIFA. Sul sito dell'agenzia, nelle condizioni di utilizzo, si trova la seguente precisazione: "Sono, infine, consapevole che l'Agenzia Italiana del Farmaco ha utilizzato le sue migliori risorse per

pubblicare queste informazioni, e prendo atto che le informazioni pubblicate per questo medicinale potrebbero non rappresentare la versione più aggiornata.”

d) La decisione sulla compatibilità di un farmaco con l'allattamento deve essere presa, valutando complessivamente il rapporto rischi/benefici.

I. Gli effetti positivi dell'allattamento sono ben documentati e quindi, se l'allattamento viene per qualche motivo interrotto, è immediatamente chiaro cosa di sicuro viene perso a livello di salute materno-infantile, di risparmi economici per società e famiglia e di approccio ecologico.

II. Il rapporto causale fra uso di un farmaco in corso di allattamento ed effetti collaterali riscontrati dalle madri sul lattante è raramente confermato in considerazione del tipo e della qualità degli studi pubblicati (Anderson 2003; Soussan 2014).

e) Gli eventuali effetti avversi per il lattante si riscontrano sostanzialmente nei neonati pretermine e nei primi 2 mesi di vita, allattati in maniera esclusiva (Anderson 2003, 2016; Soussan 2014).

f) Nel caso di alcuni farmaci la valutazione complessiva può indurre ad evitarne l'assunzione in allattamento. In questo caso, tuttavia, bisogna tener presente che:

I. si può ricorrere all'uso di farmaci con un maggior grado di sicurezza d'uso in corso di allattamento.

II. è sempre limitativo proporre liste di farmaci controindicati che, se proposte, andrebbero periodicamente aggiornate, perché queste rischiano di divenire rapidamente obsolete, man mano che nuovi dati scientifici risultano disponibili. È preferibile far riferimento alle banche dati accreditate (Drugs and Lactation Database [LactMed®] e e-Lactancia), che sono aggiornate con maggior tempestività.

III. In caso di necessità di utilizzare un farmaco con scarsi dati in allattamento si può decidere di continuare la terapia materna monitorando le teoriche reazioni avverse sul bambino.

IV. La sospensione temporanea dell'allattamento è un'opzione possibile che, tuttavia, spesso determina l'interruzione definitiva per difficoltà di gestione della successiva rilattazione. Pertanto, si raccomanda di mantenere la lattazione mediante la spremitura (manuale e/o meccanica) del latte materno.

10.4 Revisione sistematica del rischio lattazionale dei farmaci

10.4.1 Tra i farmaci sottoposti a revisione sono stati selezionati quelli di più largo ed appropriato impiego nelle principali patologie mammarie. Abbiamo proposto un elenco sicuramente non esaustivo dei farmaci che si possono utilizzare in allattamento.

La Tabella 2 ne riporta la valutazione, indicando:

- a) il nome del principio attivo,
- b) gli eventuali effetti avversi sul neonato
- c) le note con gli eventuali necessari particolari accorgimenti da tenere presenti.

Nella tabella abbiamo inserito solo farmaci che abbiano una RID inferiore al 10%.

Si ricorda che la RID è un rapporto, espresso in percentuale, che confronta la dose in mg pro kg/die assunta dal bambino con quella in mg pro kg/die assunta dalla madre. Una RID inferiore al 10 % viene solitamente considerata sicura (Verstegen 2022).

Per approfondimenti e bibliografia si rimanda ai siti di Lactmed e E-lactancia.

Per i farmaci elencati non sono previste modificazioni della posologia o dell'intervallo di somministrazione, né è inoltre richiesto un distanziamento della poppata.

10.4.2 Somministrazione di mezzi di contrasto alla donna che allatta

Sia i mezzi di contrasto iodati, sia quelli paramagnetici a base di gadolinio hanno bassa solubilità lipidica, con conseguenti basse concentrazioni nel latte materno. Meno dello 0,04% del gadolinio somministrato sarà escreto nel latte materno, e meno dell'1% di questo sarà assorbito dal tratto gastrointestinale del lattante.

Il mezzo di contrasto a base di gadolinio, ancora sconsigliato nel periodo della gravidanza, può essere somministrato in sicurezza alla donna che allatta senza rischi per il lattante (ACR 2020; Cova 2014; SIRM, SIP, SIN, TAS 2014; Federation Nourri-Source 2023).

Nel caso in cui, anche dopo aver fornito chiaramente queste informazioni, la madre comunque decida di non dare il proprio latte al bambino, l'American College of Radiology (ACR 2020), prende in considerazione l'opzione della sospensione dell'allattamento fino ad un massimo di 12-24 ore; durante tale periodo però il latte materno dovrebbe essere estratto sotto supervisione di personale competente.

Considerando che: 1) anche brevi periodi di sospensione dell'allattamento potrebbero avere come conseguenza lo svezzamento; 2) esistono situazioni cliniche per cui i mezzi di contrasto a base di gadolinio possono essere somministrati in sicurezza anche direttamente al lattante, confortati dalle recenti linee guida European Society of Urogenital Radiology

(ESUR 2018) on Contrast Agents, possiamo concludere che non esista una reale necessità di sospensione dell'allattamento.

Tabella 2. Valutazione dei farmaci comunemente usati negli attuali protocolli diagnostico-terapeutici delle patologie mammarie in corso di lattazione. Si tratta di farmaci considerati sicuri, pur non garantendo l'assenza di eventuali modeste reazioni avverse nel neonato, comunque non tali da giustificare la sospensione dell'allattamento.

Principio attivo	Eventuali effetti collaterali documentati sul neonato	Precauzioni
Analgesici/antipiretici/antidolorifici		
• Paracetamolo	Segnalato un solo caso di rash cutaneo nel neonato	Nessuna
• Ibuprofene	Nessuno	Nessuna
• Diclofenac	Nessuno	Nessuna
• Ketoprofene	Segnalati 8 casi di possibili reazioni avverse	Preferire altri FANS nel periodo neonatale e in caso di neonato prematuro
• Ketorolac	Nessuno	Nessuno
Farmaci per il dolore di tipo neuropatico		
• Amitriptilina	Segnalati rari casi di sedazione	A dosaggi alti, (non antidolorifici) utile monitorare possibile sonnolenza
• Pregabalin	Nessuno	Possibile sonnolenza e minore alimentazione. Monitorare ritmo sonno-veglia e accrescimento del lattante
• Gabapentin	Nessuno	Possibile sonnolenza e minore alimentazione. Monitorare ritmo sonno-veglia e accrescimento del lattante
Cortisonici		
• Prednisone	Nessuno	Nessuna
• Prednisolone	Nessuno	Nessuna
• Metilprednisolone	Nessuno	Nessuna precauzione per somministrazioni per os ed anche e.v.
• Betametasone	Nessuno	Nessuna per trattamenti di breve durata anche ripetuti
• Desametasone	Nessuno	Nessuna per trattamenti di breve durata anche ripetuti
Opiacei		
• Morfina	Segnalato un caso di apnea e bradicardia e cianosi	Nessuna: a) e.v. in attesa della montata latte. b) per via epidurale
• Fentanyl	Nessuno	Nessuna nel trattamento analgesico intraoperatorio
• Remifentanyl	Nessuno	Nessuna nel trattamento analgesico intraoperatorio

Position Statement 2024 sulla Patologia della Mammella e Lattazione

<ul style="list-style-type: none"> • Tramadolo 	Nessuno segnalato	Monitorare la possibile sedazione
Antibiotici		
<ul style="list-style-type: none"> • Penicilline (per es: amoxicillina/acido clavulanico) 	Segnalati rari casi di agitazione, diarrea e rash cutaneo	Nessuna
<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporine (per es.: ceftriaxone) 	Segnalati rari casi di diarrea e rash cutaneo	Nessuna
<ul style="list-style-type: none"> • Macrolidi: eritromicina 	Segnalati rari casi di diarrea Dubbia correlazione tra esposizione attraverso latte materno e stenosi pilorica nei primi 15 gg di vita	Possibilmente da usare dopo il primo mese di vita
<ul style="list-style-type: none"> • Macrolidi (per es., azitromicina e claritromicina, iosamicina,) 	Segnalati rari casi di diarrea	Nessuna
<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina (e.v.) 	Nessuno segnalato	Nessuna
<ul style="list-style-type: none"> • Clindamicina 	Possibile diarrea e candidiasi	Nessuna
<ul style="list-style-type: none"> • Linezolid 		Nessuna
<ul style="list-style-type: none"> • Trimetoprim/sulfametossazolo 		Da evitare nel lattante itterico o con deficit di G6PD
<ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacina 		Nessuna
<ul style="list-style-type: none"> • Gentamicina 		Nessuna
<ul style="list-style-type: none"> • Mupirocina 	Nessuno	Nessuna
Antimicotici		
<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazolo 	Nessuno	Nessuna
<ul style="list-style-type: none"> • Miconzolo 	Nessuno	Nessuna
<ul style="list-style-type: none"> • Ketoconazolo 	Nessuno	Consentito uso topico, sciacquare il capezzolo prima della poppata.
Anestetici		
<ul style="list-style-type: none"> • Levobupivacaina 	Nessuno	Nessuna
<ul style="list-style-type: none"> • Ropivacaina 	Nessuno	Nessuna
Antipertensivi		
<ul style="list-style-type: none"> • Nifedipina 	Nessuno	Nessuno
Mezzo di contrasto		
<ul style="list-style-type: none"> • Iodati 	Nessuno	Nessuna
<ul style="list-style-type: none"> • Paramagnetici (gadolinio) 	Nessuno	Nessuna

11. Sintesi del Position Statement

Riconoscendo il valore dell'allattamento ed i suoi molteplici effetti positivi, nonché la persistenza di false controindicazioni ad allattare in caso di patologia mammaria pregressa, in atto o da accertare, ANDOS, ANISC, AOGOI, Associazioni e ONG per l'Allattamento Materno, Centro Antiveleni-Bergamo, Comitato Italiano per l'UNICEF, ESRA, FIMMG, FIMP, FNOPI, FNOPO, IEO, SICPRE, SIGO, SIN, SIP, SIPO e SIRM danno le seguenti indicazioni:

- a. Il dolore alla poppata non va inteso come normale. Ne va capita e rimossa la causa. Merita comunque un adeguato trattamento analgesico per evitare l'interruzione dell'allattamento.
- b. Prima di penalizzare pregiudizialmente l'allattamento, in tutte le patologie mammarie va attentamente valutato il rapporto rischi/benefici, che quasi sempre consentirà di incoraggiare senza incertezze l'allattamento di una madre che sia adeguatamente informata e motivata ad avviare o a non interrompere l'allattamento.
- c. Le indagini radiologiche del seno (ecografia, mammografia, mammografia con mezzo di contrasto, TAC, tomosintesi, risonanza magnetica senza o con m.d.c) sono compatibili con l'allattamento ed interpretabili anche se la mammella è in fase di lattazione; può essere utile drenare la mammella prima dell'indagine strumentale.
- d. La donna non deve smettere di allattare per sottoporsi ad accertamenti diagnostici, che non vanno in alcun modo procrastinati, per non ritardare la diagnosi di un eventuale cancro del seno.
- e. Anche l'agobiopsia è compatibile con l'allattamento.
- f. La linfoscintigrafia per la ricerca del linfonodo sentinella implica solo una transitoria sospensione dell'allattamento, che può essere ripreso dopo il tempo strettamente necessario all'eliminazione del radionuclide (24 h).
- g. La mastite, l'ascesso (anche quando siano necessari un agoaspirato o un drenaggio), un pregresso cancro mammario (anche accompagnato da radioterapia) o una mastoplastica (additiva, riduttiva o ricostruttiva), pur rappresentando condizioni cliniche che in varia misura ostacolano l'allattamento, non sono controindicazioni ad allattare. Col supporto di operatori sanitari competenti l'allattamento può essere mantenuto dalla mammella affetta e comunque va mantenuto dalla mammella controlaterale.

- h. I farmaci elencati nel presente documento e comunemente utilizzati per il trattamento delle patologie mammarie, possono essere assunti dalla donna che allatta. L'eventuale ricorso ad altri farmaci non considerati nel presente documento, va valutato facendo riferimento a fonti bibliografiche autorevoli come i *website* di LactMed o di e-Lactancia.
- i. Il contenuto delle suddette indicazioni deve diventar patrimonio conoscitivo degli operatori del servizio sanitario nazionale e va inserito nei percorsi formativi universitari e *in service* delle professioni sanitarie.

Bibliografia

1. ACOG Committee Opinion No. 756: Optimizing Support for Breastfeeding as Part of Obstetric Practice. *Obstet Gynecol.* 2018 Oct;132(4):e187-e196. doi: 10.1097/AOG.0000000000002890. PMID: 30247365.
2. ACR (American College of Radiology). Administration of contrast media to women who are breastfeeding. ACR manual on contract media. 2020: 101-102. https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf
3. AIFA. La banca dati farmaci. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>
4. AIOM (Associazione italiana di oncologia medica), AIRTum (Associazione italiana registro tumori), Fondazione AIOM, Osservatori Nazionale Screening, PASSI (Progressi nelle aziende sanitarie per la salute in Italia), Passi d'Argento, SIAPEC-IAP. I Numeri del cancro in Italia 2023. Intermedia Ed, 2023. [https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/cose-il-cancro/numeri-del-cancro#:~:text=Il%20cancro%20in%20cifre&text=Secondo%20le%20stime%2C%20rispetto%20al,uomini%20e%20187.000%20nelle%20donne\).](https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/cose-il-cancro/numeri-del-cancro#:~:text=Il%20cancro%20in%20cifre&text=Secondo%20le%20stime%2C%20rispetto%20al,uomini%20e%20187.000%20nelle%20donne).)
5. AIOM Linee Guida. Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici. SNLG 2021. https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG296_Fertilit%C3%A0_PZ_Oncologici_agg2021
6. Almasi-Hashiani A, Nedjat S, Ghiasvand R, Safiri S, Nazemipour M, Mansournia N, et al. The causal effect and impact of reproductive factors on breast cancer using super learner and targeted maximum likelihood estimation: A case-control study in Fars province, Iran. *BMC Public Health* 2021; 21(1):1219. doi: 10.1186/s12889-021-11307-5
7. Amir LH, Dennerstein L, Garland SM, Fisher J, Farish SJ. Psychological aspects of nipple pain in lactating women. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 1996;17(1):53-8.
8. Amir LH, Jones LE, Buck ML. Nipple pain associated with breastfeeding: incorporating current neurophysiology into clinical reasoning. *Aust Fam Physician.* 2015;44(3):127-32.
9. Amir LH; Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #4: Mastitis, revised March 2014. *Breastfeed Med.* 2014 Jun;9(5):239-43. doi: 10.1089/bfm.2014.9984. PMID: 24911394; PMCID: PMC4048576.
10. Ammann AM, Pratt CG, Lewis JD, Ahmad SA, Shaughnessy E, Heelan AA. Breast infections: A review of current literature. *Am J Surg.* 2024 Feb;228:78-82. doi: 10.1016/j.amjsurg.2023.10.040. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37949727.
11. Anderson JE, Held N, Wright K. Raynaud's phenomenon of the nipple: a treatable cause of painful breastfeeding. *Pediatrics.* 2004 Apr;113(4):e360-4. doi: 10.1542/peds.113.4.e360. PMID: 15060268.
12. Anderson PO, Manoguerra AS, Valdés V. A Review of Adverse Reactions in Infants From Medications in Breastmilk. *Clin Pediatr (Phila).* 2016 Mar;55(3):236-44. doi: 10.1177/0009922815594586. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26170275.
13. Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS. Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined. *Clin Pediatr (Phila).* 2003 May;42(4):325-40. doi: 10.1177/000992280304200405. PMID: 12800727
14. Anderson PO. Drug Treatment of Raynaud's Phenomenon of the Nipple. *Breastfeed Med.* 2020 Nov;15(11):686-688. doi: 10.1089/bfm.2020.0198. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32700966
15. Angelopoulou A, Field D, Ryan CA, Stanton C, Hill C, Ross RP. The microbiology and treatment of human mastitis. *Med Microbiol Immunol.* 2018 Apr;207(2):83-94. doi: 10.1007/s00430-017-0532-z. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29350290.
16. Anstey EH, Shoemaker ML, Barrera CM, O'Neil ME, Verma AB, Holman DM. Breastfeeding and breast cancer risk reduction: implications for black mothers. *Am J Prev Med* 2017; 53(3s1):S40–s6. doi: 10.1016/j.amepre.2017.04.024
17. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, Boutros A, Spagnolo F, Razeti MG, Favero D, Spinaci S, Condorelli M, Massarotti C, Goldrat O, Del Mastro L, Demeestere I, Lambertini M. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2022 May 3;37(5):954-968. doi: 10.1093/humrep/deac035. PMID: 35220429; PMCID: PMC9071231.

Position Statement 2024 sulla Patologia della Mammella e Lattazione

18. Armuand, G.M., Wettergren, L., Rodriguez-Wallberg, K.A. et al. Desire for children, difficulties achieving a pregnancy, and infertility distress 3 to 7 years after cancer diagnosis. *Support Care Cancer* 2014; **22**, 2805–2812. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2279-z>
19. Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of Lactobacilli isolated from breast milk. *Clin Infect Dis*. 2010 Jun 15;50(12):1551-8. doi: 10.1086/652763. PMID: 20455694.
20. Azim HA Jr, Belletini G, Gelber S, Peccatori FA. Breast-feeding after breast cancer: if you wish, madam. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Mar;114(1):7-12. doi: 10.1007/s10549-008-9983-7. Epub 2008 Mar 29. PMID: 18373190.
21. Azim HA Jr, Belletini G, Liptrott SJ, Armeni ME, Dell'Acqua V, Torti F, Di Nubila B, Galimberti V, Peccatori F. Breastfeeding in breast cancer survivors: pattern, behaviour and effect on breast cancer outcome. *Breast* 2010 Dec;19(6):527-31. doi: 10.1016/j.breast.2010.05.018. PMID: 21078487.
22. Azulay Chertok IR, Wolf JH, Beigelman S, Warner E. Infant feeding among women with a history of breast cancer. *J Cancer Surviv*. 2020 Jun;14(3):356-362. doi: 10.1007/s11764-019-00852-z. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31933150.
23. Belletini G, Peccatori F. Allattamento al seno dopo neoplasia mammaria. In *Fertilità e Oncologia*, Medicalink Publisher, 2009: 121-123.
24. Berens P, Eglash A, Malloy M, Steube AM. ABM Clinical Protocol #26: Persistent Pain with Breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2016 Mar;11(2):46-53. doi: 10.1089/bfm.2016.29002.pjb. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26881962.
25. Berens PD. Breast Pain: Engorgement, Nipple Pain, and Mastitis. *Clin Obstet Gynecol*. 2015 Dec;58(4):902-14. doi: 10.1097/GRF.000000000000153. PMID: 26512442.
26. Comitato Italiano per l'UNICEF – Fondazione Onlus (2022). *Insieme per l'Allattamento: Guida all'applicazione dei Passi per proteggere, promuovere e sostenere l'allattamento nelle strutture del percorso nascita*. Edizione 2022. (Roma: Comitato Italiano per l'UNICEF – Fondazione Onlus). Disponibile <https://www.unicef.it/guidaBFI>
27. Bhurosy T, Niu Z, Heckman CJ. Breastfeeding is Possible: A Systematic Review on the Feasibility and Challenges of Breastfeeding Among Breast Cancer Survivors of Reproductive Age. *Ann Surg Oncol*. 2021 Jul;28(7):3723-3735. doi: 10.1245/s10434-020-09094-1. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32915334; PMCID: PMC7947020.
28. Boakes E, Woods A, Johnson N, Kadoglou N. Breast Infection: A Review of Diagnosis and Management Practices. *Eur J Breast Health*. 2018 Jul 1;14(3):136-143. doi: 10.5152/ejbh.2018.3871. PMID: 30123878; PMCID: PMC6092150.
29. Boix-Amorós A, Hernández-Aguilar MT, Artacho A, Collado MC, Mira A. Human milk microbiota in sub-acute lactational mastitis induces inflammation and undergoes changes in composition, diversity and load. *Sci Rep*. 2020 Oct 28;10(1):18521. doi: 10.1038/s41598-020-74719-0. PMID: 33116172; PMCID: PMC7595153.
30. Branch-Elliman W, Golen TH, Gold HS, Yassa DS, Baldini LM, Wright SB. Risk factors for Staphylococcus aureus postpartum breast abscess. *Clin Infect Dis*. 2012 Jan 1;54(1):71-7. doi: 10.1093/cid/cir751. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22052894.
31. Britt K, Short R. The plight of nuns: hazards of nulliparity. *Lancet* 2012; 379(9834):2322–2323
32. Brown SL, Todd JF, Cope JU, Sachs HC. Breast implant surveillance reports to the U.S. Food and Drug Administration: maternal-child health problems. *J Long Term Eff Med Implants* 2006;16(4):281-90. doi: 10.1615/jlongtermeffmedimplants.v16.i4.20. PMID: 17073570.
33. Callihan EB, Gao D, Jindal S, et al. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(2):549–59
34. Centuori S, Davanzo R. Le ragadi del capezzolo. *Medico e Bambino* 1998;17(5):322-324 https://www.medicoebambino.com/?id=9805_322.pdf
35. Chen J, Zhu XM, Huynh MNQ, McRae M. Breastfeeding Outcome and Complications in Females With Breast Implants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthet Surg J*. 2023 Jun 14;43(7):731-740. doi: 10.1093/asj/sjad027. PMID: 36752943.

Position Statement 2024 sulla Patologia della Mammella e Lattazione

36. Chen Y, Jiang P, Geng Y. The role of breastfeeding in breast cancer prevention: a literature review. *Front Oncol.* 2023 Sep 7;13:1257804. doi: 10.3389/fonc.2023.1257804. PMID: 37746260; PMCID: PMC10512942.
37. Cheng F, Dai S, Wang C, Zeng S, Chen J, Cen Y. Do Breast Implants Influence Breastfeeding? A Meta-Analysis of Comparative Studies. *J Hum Lact.* 2018 Aug;34(3):424-432. doi: 10.1177/0890334418776654. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29932861.
38. Chivers ML, Pittini R, Grigoriadis S, Villegas L, Ross LE. The relationship between sexual functioning and depressive symptomatology in postpartum women: a pilot study. *J Sex Med.* 2011 Mar;8(3):792-9. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02154.x. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21176112.
39. Colin C, Delov AG, Peyron-Faure N, Rabilloud M, Charlot M. Breast abscesses in lactating women: evidences for ultrasound-guided percutaneous drainage to avoid surgery. *Emerg Radiol.* 2019 Oct;26(5):507-514. doi: 10.1007/s10140-019-01694-z. Epub 2019 Jun 1. PMID: 31154537.
40. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360(9328):187–95. doi: 10.1016/s0140- 6736(02)09454-0
41. Cottreau CM, Dashevsky I, Andrade SE, Li DK, Nekhlyudov L, Raebel MA, Ritzwoller DP, Partridge AH, Pawloski PA, Toh S. Pregnancy-Associated Cancer: A U.S. Population-Based Study. *J Womens Health (Larchmt).* 2019 Feb;28(2):250-257. doi: 10.1089/jwh.2018.6962. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30307780; PMCID: PMC6390809
42. Courtney A, Clymo J, Parks R, Wilkins A, Brown R, O'Connell R, Dave R, Dillon M, Fatayer H, Gallimore R, Gandhi A, Gardiner M, Harmer V, Hookway L, Irwin G, Ives C, Mathers H, Murray J, O'Leary DP, Patani N, Paterson S, Potter S, Prichard R, Satta G, Teoh TG, Ziprin P, McIntosh S, Boland MR, Leff DR; MAMMA Research Collaborative. Mastitis and Mammary Abscess Management Audit (MAMMA) in the UK and Ireland. *Br J Surg.* 2024 Jan 3;111(1):znad333. doi: 10.1093/bjs/znad333. PMID: 37930678; PMCID: PMC10771135
43. Cova MA, Stacul F, Quaranta R, Guastalla P, Salvatori G, Banderali G, Fonda C, David V, Gregori M, Zuppa AA, Davanzo R. Radiological contrast media in the breastfeeding woman: a position paper of the Italian Society of Radiology (SIRM), the Italian Society of Paediatrics (SIP), the Italian Society of Neonatology (SIN) and the Task Force on Breastfeeding, Ministry of Health, Italy. *Eur Radiol.* 2014 Aug;24(8):2012-22. doi: 10.1007/s00330-014-3198-6. Epub 2014 May 17. PMID: 24838733.
44. Dall G, Risbridger G, Britt K. Mammary stem cells and parity-induced breast cancer protection-new insights. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 170:54–60
45. Darmangeat V. The frequency and Rresolution of nipple pain when latch is improved in a private practice. *Clin Lact* 2011;2(3). 22-24.
46. Davanzo R, Bua J, De Cunto A, Farina ML, De Ponti F, Clavenna A, Mandrella S, Sagone A, Clementi M. Advising Mothers on the Use of Medications during Breastfeeding: a need for a positive attitude. *J Human Lact* 2016 Feb; 32 (1):
47. Davanzo R, Maffei C, Silano M, Bertino E, Agostoni C, Cazzato T, Tonetto P, Staiano A, Vitiello R, Natale F. Allattamento al seno e uso del latte materno/umano. Position Statement 2015 di Società Italiana di Pediatria (SIP), Società Italiana di Neonatologia (SIN), Società Italiana di Cure Primarie Pediatriche (SICuPP), Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP), in collaborazione con il Tavolo Tecnico Operativo Interdisciplinare sulla Promozione dell'Allattamento al Seno (TAS) del Ministero della Salute. Ministero della Salute 2015; https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2415_allegato.pdf
48. Davanzo R. Controversies in Breastfeeding. *Front Pediatr.* 2018 Nov 1;6:278. doi: 10.3389/fped.2018.00278. PMID: 30443539; PMCID: PMC6221984.
49. Declaration of Montreal, 2010. <https://www.iasp-pain.org/wp-content/uploads/2023/04/DECLARATION-OF-MONTREAL.pdf>

50. Delfino E, Faraoni L, Netto R, Notarangelo M, Montagnani L, Leo L. Continuous Erector Spinae Plane Block for unresponsive lactating breast pain: a case series. Oral Presentation at 8th ABM/EABM European Regional Conference May 11–13, 2023 Split, Croatia. *Breastfeeding Medicine* 2023 18:5, A-1-A-25.
51. Delfino E, Netto R, Cena A, Faraoni L, Gogna D, Montagnani L. Novel use of a continuous PECS II block for mastitis pain treatment. *Reg Anesth Pain Med.* 2020;45(7):557-559.
52. Deniz S, Kural B. Nipple Vasospasm of Nursing Mothers. *Breastfeed Med.* 2023 Jun;18(6):494-498. doi: 10.1089/bfm.2023.0024. PMID: 37335330.
53. Dennis CL, Jackson K, Watson J. Interventions for treating painful nipples among breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 15;(12):CD007366. doi: 10.1002/14651858.CD007366.pub2. PMID: 25506813.
54. Denny L, de Sanjose S, Mutebi M, Anderson BO, Kim J, Jeronimo J, et al. Interventions to close the divide for women with breast and cervical cancer between low-income and middle-income countries and high-income countries. *Lancet* 2017; 389(10071):861–70. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31795-0
55. diFlorio-Alexander RM, Slanetz PJ, Moy L, et al. ACR Appropriateness Criteria® Breast Imaging of Pregnant and Lactating Women. *J Am Coll Radiol.* 2018;15(11):S263-S275. doi:10.1016/j.jacr.2018.09.013
56. Dominici LS, Kuerer HM, Babiera G, et al. Wound complications from surgery in pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Dis.* 2010;31(1):1
57. Douglas P. Overdiagnosis and overtreatment of nipple and breast candidiasis: A review of the relationship between diagnoses of mammary candidiasis and *Candida albicans* in breastfeeding women. *Womens Health (Lond).* 2021 Jan-Dec;17:17455065211031480. doi: 10.1177/17455065211031480. PMID: 34269140; PMCID: PMC8287641.
58. Douglas P. Re-thinking lactation-related nipple pain and damage. *Womens Health (Lond).* 2022 Jan-Dec;18:17455057221087865. doi: 10.1177/17455057221087865. PMID: 35343816; PMCID: PMC8966064.
59. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
60. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; Fluconazole, Last Revision: October 31, 2018
61. E-lactancia. Is it compatible with breastfeeding? <https://www.e-lactancia.org>. AIFA. La Banca dati Farmaci. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>
62. Eglash A. Treatment of maternal hypergalactia. *Breastfeed Med.* 2014;9(9):423–5
63. Eisenach JC, Pan PH, Smiley R, Lavand'homme P, Landau R, Houle TT. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain.* 2008 Nov 15;140(1):87-94. doi: 10.1016/j.pain.2008.07.011. Epub 2008 Sep 24. PMID: 18818022; PMCID: PMC2605246.
64. ESUR (European Society of Urogenital Radiology). ESUR Guidelines on contrast agents 2018. https://www.esur.org/wp-content/uploads/2022/03/ESUR_Guidelines_on_Contrast_Agents_ITA_oct-18.pdf
65. Faguy K. Breast disorders in pregnant and lactating women. *Radiol Technol* 2015; 86(4):419M–438M 2.
66. Faraoni L, Delfino E, Notarangelo M, et al. Pregabalin for persistent lactating breast pain: A case series. *Breastfeed Med.* 2023;18:A19–A20
67. Faupel-Badger JM, Arcaro KF, Balkam JJ, Eliassen AH, Hassiotou F, Lebrilla CB et al. Postpartum remodeling, lactation, and breast cancer risk: summary of a National Cancer Institute–sponsored workshop. *J Natl Cancer Inst* 2012; (3):166–174
68. Federation Nourri-Source. Breastfeeding and medication. Pharmacological leaflets. Accesso in data 27 marzo 2024. <https://nourri-source.org/en/pharmacological-leaflets/>
69. Fernández L, Cárdenas N, Arroyo R, Manzano S, Jiménez E, Martín V, Rodríguez JM. Prevention of Infectious Mastitis by Oral Administration of *Lactobacillus salivarius* PS2 During Late Pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2016 Mar 1;62(5):568-573. doi: 10.1093/cid/civ974. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26611780.

Position Statement 2024 sulla Patologia della Mammella e Lattazione

70. Filiciani S, Siemienczuk GF, Nardín JM, Cappio B, Albertengo AC, Nozzi G, Caggioli M. Cohort Study to Assess the Impact of Breast Implants on Breastfeeding. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Dec;138(6):1152-1159. doi: 10.1097/PRS.0000000000002745. PMID: 27879580.
71. Galati F, Magri V, Arias-Cadena PA, Moffa G, Rizzo V, Pasculli M, Botticelli A, Pediconi F. Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Feb 7;13(4):604
72. Gardeil L, Delpierre V, Auquit Auckbur I. L'allaitement après une chirurgie mammaire [Breastfeeding after breast surgery]. *Ann Chir Plast Esthet*. 2022 Nov;67(5-6):291-296. French. doi: 10.1016/j.anplas.2022.06.006. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35908983.
73. Gerstl B, Sullivan E, Ives A, Saunders C, Wand H, Anazodo A. Pregnancy Outcomes After a Breast Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2018 Feb;18(1):e79-e88. doi: 10.1016/j.clbc.2017.06.016. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28797766.
74. Ghunaim H. Percutaneous ultrasound-guided needle aspiration for management of breast abscesses - a review. *J Med Radiat Sci*. 2023 Sep;70(3):327-337. doi: 10.1002/jmrs.682. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37118650; PMCID: PMC10500119.
75. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(12):1932-47
76. Gianni ML, Bettinelli ME, Manfra P, Sorrentino G, Bezze E, Plevani L, Cavallaro G, Raffaelli G, Crippa BL, Colombo L, Morniroli D, Liotto N, Roggero P, Villamor E, Marchisio P, Mosca F. Breastfeeding Difficulties and Risk for Early Breastfeeding Cessation. *Nutrients*. 2019 Sep 20;11(10):2266. doi: 10.3390/nu11102266. PMID: 31547061; PMCID: PMC6835226.
77. Giudici F, Scaggiante B, Scomersi S, Bortul M, Tonutti M, Zanconati F. Breastfeeding: a reproductive factor able to reduce the risk of luminal B breast cancer in premenopausal white women. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26(3):217-224
78. Gorman JR, Malcarne VL, Roesch SC, Madlensky L, Pierce JP. Depressive symptoms among young breast cancer survivors: the importance of reproductive concerns. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Sep;123(2):477-85. doi: 10.1007/s10549-010-0768-4. Epub 2010 Feb 4. PMID: 20130979; PMCID: PMC2888956
79. Gorman JR, Usita PM, Madlensky L, Pierce JP. A qualitative investigation of breast cancer survivors' experiences with breastfeeding. *J Cancer Surviv*. 2009 Sep;3(3):181-91. doi: 10.1007/s11764-009-0089-y. Epub 2009 May 22. PMID: 19462249; PMCID: PMC2714446.
80. Hall JE; Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 14th Edition. Elsevier 2020
81. Helewa M, Lévesque P, Provencher D, Lea RH, Rosolowich V, Shapiro HM; Breast Disease Committee and Executive Committee and Council, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002 Feb;24(2):164-80; quiz 181-4. English, French. PMID: 12196882.
82. Higgins S, Haffty BG. Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer*. 1994 Apr 15;73(8):2175-80. doi: 10.1002/1097-0142(19940415)73:8<2175::aid-cnrcr2820730823>3.0.co;2-#. PMID: 8156522.
83. Hogge JP, De Paredes ES, Magnant CM, Lage J. Imaging and Management of Breast Masses During Pregnancy and Lactation. *Breast J*. 1999;5(4):272-283. doi:10.1046/j.1524-4741.1999.98077.x
84. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.
85. IARC (International Agency for Research on Cancer). (2019). Breast. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
86. IASP (International Association for the Study of Pain). Committee on Taxonomy. Pain Terms and Definitions 2011. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>; retrieved February 11, 2024.

Position Statement 2024 sulla Patologia della Mammella e Lattazione

87. Jewell ML, Edwards MC, Murphy DK, Schumacher A. Lactation Outcomes in More Than 3500 Women Following Primary Augmentation: 5-Year Data From the Breast Implant Follow-Up Study. *Aesthet Surg J*. 2019 Jul 12;39(8):875-883. doi: 10.1093/asj/sjy221. PMID: 30165661; PMCID: PMC6624791.
88. Jiménez E, Arroyo R, Cárdenas N, Marín M, Serrano P, Fernández L, Rodríguez JM. Mammary candidiasis: A medical condition without scientific evidence? *PLoS One*. 2017 Jul 13;12(7):e0181071. doi: 10.1371/journal.pone.0181071. PMID: 28704470; PMCID: PMC5509296.
89. Jindal S, Gao D, Bell P, et al. Postpartum breast involution reveals regression of secretory lobules mediated by tissue-remodeling. *Breast Cancer Res*. 2014;16(2):R31
90. Johnson HM, Mitchell KB; Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #34: Breast Cancer and Breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2020 Jul;15(7):429-434. doi: 10.1089/bfm.2020.29157.hmj. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32516007.
91. Johnson HM, Mitchell KB. Breastfeeding and Breast Cancer: Managing Lactation in Survivors and Women with a New Diagnosis. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct;26(10):3032-3039. doi: 10.1245/s10434-019-07596-1. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31342385.
92. Johnson HM, Mitchell KB. Low incidence of milk fistula with continued breastfeeding following radiologic and surgical interventions on the lactating breast. *Breast Dis*. 2021;40(3):183-189. doi:10.3233/BD-201000
93. Kent JC, Ashton E, Hardwick CM, Rowan MK, Chia ES, Fairclough KA, Menon LL, Scott C, Mather-McCaw G, Navarro K, Geddes DT. Nipple Pain in Breastfeeding Mothers: Incidence, Causes and Treatments. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 Sep 29;12(10):12247-63. doi: 10.3390/ijerph121012247. PMID: 26426034; PMCID: PMC4626966.
94. Kieturakis AJ, Wahab RA, Vijapura C, Mahoney MC. Current Recommendations for Breast Imaging of the Pregnant and Lactating Patient. *Am J Roentgenol*. 2021;216(6):1462-1475. doi:10.2214/AJR.20.23905
95. Kinlay JR, O'Connell DL, Kinlay S. Risk factors for mastitis in breastfeeding women: results of a prospective cohort study. *Aust N Z J Public Health*. 2001 Apr;25(2):115-20. doi: 10.1111/j.1753-6405.2001.tb01831.x. PMID: 11357905.
96. Koloroutis, M. *Cure basate sulla relazione. Un modello per la pratica clinica*. Casa Editrice Ambrosiana, 2015, Milano.
97. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, Lynch HT, Kim-Sing C, Foulkes WD et al. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2012; 14(2):R42
98. Kulkarni D. Clinical Presentations of Breast Disorders in Pregnancy and Lactation. In: Alipour S, Omranipour R, eds. *Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation*. Vol 1252. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer International Publishing; 2020:33-39. doi:10.1007/978-3-030-41596-9_5
99. Kural B, Sapmaz S. Rusty Pipe Syndrome and Review of Literature. *Breastfeed Med*. 2020;15(9):595-597. doi:10.1089/bfm.2020.0055
100. La Leche League Italia, *Domande e risposte: gestione dell'allattamento*, <https://www.illitalia.org/domande-e-risposte.html>
101. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, Perachino M, Anderson RA, de Azambuja E, Poorvu PD, Kim HJ, Villarreal-Garza C, Pistilli B, Vaz-Luis I, Saura C, Ruddy KJ, Franzoi MA, Sertoli C, Ceppi M, Azim HA Jr, Amant F, Demeestere I, Del Mastro L, Partridge AH, Pagani O, Peccatori FA. Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2021 Oct 10;39(29):3293-3305. doi: 10.1200/JCO.21.00535. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34197218.
102. Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, Nguyen B, Livraghi L, Ugolini D et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Can Treat Rev* 2016; 49:65–76
103. Langer A, Mohallem M, Berment H, Ferreira F, Gog A, Khalifa D et al. Breast lumps in pregnant women. *Diagn Interv Imaging* 2015; 96(10):1077–1087
104. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding. A guide for the medical profession*. 9th Edition. Elsevier 2021

Position Statement 2024 sulla Patologia della Mammella e Lattazione

105. Levine JJ, Ilowite NT. Scleroderma-like esophageal disease in children breast-fed by mothers with silicone breast implants. *JAMA* 1994 Jan 19;271(3):213-6. doi: 10.1001/jama.1994.03510270059040. Erratum in: *JAMA* 1994 Sep 14;272(10):770. PMID: 8277548.
106. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology*. 1994;191(1):245-248. doi:10.1148/radiology.191.1.8134581
107. Ligibel JA, Basen-Engquist K, Bea JW. Weight Management and Physical Activity for Breast Cancer Prevention and Control. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019 Jan;39:e22-e33. doi: 10.1200/EDBK_237423. Epub 2019 May 17
108. Linkeviciute A, Notarangelo M, Buonomo B, Bellettini G, Peccatori FA. Breastfeeding After Breast Cancer: Feasibility, Safety, and Ethical Perspectives. *J Hum Lact*. 2020 Feb;36(1):40-43. doi: 10.1177/0890334419887723. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31730386.
109. Lohsiriwat V, Peccatori FA, Martella S, Azim HA Jr, Sarno MA, Galimberti V et al. Immediate breast reconstruction with expander in pregnant breast cancer patients. *Breast* 2013; 22(5):657–660
110. Macdonald HR. Pregnancy associated breast cancer. *Breast J*. 2020;26(1):81-85. doi:10.1111/tbj.13714
111. MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ* 1970; 43(2):209–221
112. Marcacine KO, Abuchaim ESV, Coca KP, Abrão ACFV. Factors associated to breast implants and breastfeeding. *Rev Esc Enferm USP* 2018 Oct 11;52:e03363. Portuguese, English, Spanish. doi: 10.1590/S1980-220X2017037803363. PMID: 30328982.
113. Matthies LM, Wallwiener M, Sohn C, Reck C, Müller M, Wallwiener S. The influence of partnership quality and breastfeeding on postpartum female sexual function. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jan;299(1):69-77. doi: 10.1007/s00404-018-4925-z. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30327862.
114. Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, et al. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: a compendium of current information related to frequently used substances. Annex D. Recommendations on breastfeeding interruptions. *Ann ICRP*. 2015;44(2 Suppl):319–21
115. McCann MF, Baydar N, Williams RL. Breastfeeding attitudes and reported problems in a national sample of WIC participants. *J Hum Lact*. 2007 Nov;23(4):314-24. doi: 10.1177/0890334407307882. PMID: 17991796.
116. McClellan HL, Hepworth AR, Garbin CP, Rowan MK, Deacon J, Hartmann PE, Geddes DT. Nipple pain during breastfeeding with or without visible trauma. *J Hum Lact*. 2012 Nov;28(4):511-21. doi: 10.1177/0890334412444464. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22689707.
117. McKechnie AC, Eglash A. Nipple shields: a review of the literature. *Breastfeed Med*. 2010 Dec;5(6):309-14. doi: 10.1089/bfm.2010.0003. Epub 2010 Aug 31. PMID: 20807104; PMCID: PMC3014757.
118. Meek JY, Noble L; Section on Breastfeeding. Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*. 2022 Jul 1;150(1):e2022057988. doi: 10.1542/peds.2022-057988. PMID: 35921640.
119. Merritt MA, Riboli E, Murphy N, Kadi M, Tjønneland A, Olsen A et al. Reproductive factors and risk of mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; a cohort study. *BMC Med* 2015; 13(1):252
120. Milinco M, Travan L, Cattaneo A, Knowles A, Sola MV, Causin E, Cortivo C, Degrassi M, Di Tommaso F, Verardi G, Dipietro L, Piazza M, Scolz S, Rossetto M, Ronfani L; Trieste BN (Biological Nurturing) Investigators. Effectiveness of biological nurturing on early breastfeeding problems: a randomized controlled trial. *Int Breastfeed J*. 2020 Apr 5;15(1):21. doi: 10.1186/s13006-020-00261-4. PMID: 32248838; PMCID: PMC7132959.
121. Ministero della Salute (2018). TAS/TASF Position Statement sull'uso di farmaci da parte della donna che allatta al seno. Tavolo Tecnico Allattamento (TAS)
122. Ministero della Salute (2019). Allattare al seno: un investimento per la vita, «salute.gov.it», Tavolo Tecnico Allattamento (TAS)
123. Ministero della Salute (2023a). Allattamento e promozione della salute materno-infantile: focus sulla salute mentale. Position Statement di TAS, UNICEF, Società Italiana di Psichiatria, Società Italiana di Neurologia, Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE), Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA), Ordine Psicologi del

Position Statement 2024 sulla Patologia della Mammella e Lattazione

Lazio, Associazione Epilessia (AE), Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM), Fondazione ONDA e Vivere Onlus.
11 febbraio 2023

124. Ministero della Salute (2023b) Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita-Anno 2022. https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=3346
125. Mitchell KB, Johnson HM, Eglash A, et al. ABM Clinical Protocol #30: Breast Masses, Breast Complaints, and Diagnostic Breast Imaging in the Lactating Woman. *Breastfeed Med.* 2019;14(4):208-214. doi:10.1089/bfm.2019.29124.kjm
126. Mitchell KB, Johnson HM, Rodríguez JM, Eglash A, Scherzinger C, Zakarija-Grkovic I, Cash KW, Berens P, Miller B; Academy of Breastfeeding Medicine. Academy of Breastfeeding Medicine Clinical Protocol #36: The Mastitis Spectrum, Revised 2022. *Breastfeed Med.* 2022 May;17(5):360-376. doi: 10.1089/bfm.2022.29207.kbm. Erratum in: *Breastfeed Med.* 2022 Nov;17(11):977-978. PMID: 35576513.
127. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG, Wilson LD, Lund MW, Higgins SA. Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer* 2005; 11(5):399–403
128. Morland-Schultz K, Hill PD. Prevention of and therapies for nipple pain: a systematic review. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2005;34(4):428-37.
129. Muddana A, Asbill DT, Jerath MR, Stuebe AM. Quantitative Sensory Testing, Antihistamines, and Beta-Blockers for Management of Persistent Breast Pain: A Case Series. *Breastfeed Med.* 2018 May;13(4):275-280. doi: 10.1089/bfm.2017.0158. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29630399.
130. Myers KS, Green LA, Lebron L, Morris EA. Imaging Appearance and Clinical Impact of Preoperative Breast MRI in Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Am J Roentgenol.* 2017;209(3):W177-W183. doi:10.2214/AJR.16.17124
131. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, Version 2.2023. Accesso in data 27 marzo 2024
132. National Comprehensive Cancer Network. NCCN. Guidelines insights: Distress Management. Version 2.2023. Accesso in data 10 aprile 2024
133. Nejatiasafa AA, Faccio F, Nalini R. Psychological Aspects of Pregnancy and Lactation in Patients with Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1252:199-207
134. Nissan N, Bauer E, Moss Massasa EE, Sklair-Levy M. Breast MRI during pregnancy and lactation: clinical challenges and technical advances. *Insights Imaging.* 2022;13(1):71. doi:10.1186/s13244-022-01214-7
135. Odom EC, Li R, Scanlon KS, Perrine CG, Grummer-Strawn L. Reasons for earlier than desired cessation of breastfeeding. *Pediatrics.* 2013;131(3):e726-32.
136. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, Cardoso MJ, Curigliano G, Gelmon KA, Gentilini O, Harbeck N, Kaufman B, Kim SB, Liu Q, Merschedorf J, Poortmans P, Pruneri G, Senkus E, Sirohi B, Spanic T, Sulosaari V, Peccatori F, Pagani O. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol.* 2022 Nov;33(11):1097-1118. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.007. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35934170.
137. Paluch-Shimon S., Pagani O., Partridge A. H., Abulkhair O., Cardoso M. J., Dent R. A. et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast* 2017; 35, 203–217. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.07.017>
138. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA Jr, Colleoni M, Saura C, Shimizu C, Sætersdal AB, Kroep JR, Mailliez A, Warner E, Borges VF, Amant F, Gombos A, Kataoka A, Rousset-Jablonski C, Borstnar S, Takei J, Lee JE, Walshe JM, Ruíz-Borrego M, Moore HCF, Saunders C, Bjelic-Radisic V, Susnjar S, Cardoso F, Smith KL, Ferreiro T, Ribi K, Ruddy K, Kammler R, El-Abed S, Viale G, Piccart M, Korde LA, Goldhirsch A, Gelber RD, Pagani O; International Breast Cancer Study Group; POSITIVE Trial Collaborators. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2023 May 4;388(18):1645-1656. doi: 10.1056/NEJMoa2212856. PMID: 37133584; PMCID: PMC10358451.

Position Statement 2024 sulla Patologia della Mammella e Lattazione

139. Peccatori F, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi160-70. doi: 10.1093/annonc/mdt199. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23813932.
140. Peccatori F, Cinieri S, Orlando L, Bellettini G. Subsequent pregnancy after breast cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2008;178:57-67. doi: 10.1007/978-3-540-71274-9_6. PMID: 18080443.
141. Peccatori FA, Migliavacca Zucchetti B, Buonomo B, Bellettini G, Codacci-Pisanelli G, Notarangelo M. Lactation during and after Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252:159-163. doi: 10.1007/978-3-030-41596-9_22. PMID: 32816277.
142. Peterson MS, Gegios AR, Elezaby MA, et al. Breast Imaging and Intervention during Pregnancy and Lactation. *RadioGraphics*. 2023;43(10):e230014. doi:10.1148/rg.230014
143. Pileri P, Sartani A, Mazzocco MI, Giani S, Rimoldi S, Pietropaolo G, Pertusati A, Vella A, Bazzi L, Cetin I. Management of Breast Abscess during Breastfeeding. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 May 9;19(9):5762. doi: 10.3390/ijerph19095762. PMID: 35565158; PMCID: PMC9099791
144. Procaccini D, Curley AL, Goldman M. Baby-friendly practices minimize newborn infants weight loss. *Breastfeed Med* 2018; (3):189–194
145. Reynaert V, Gutermuth J, Wollenberg A. Nipple eczema: A systematic review and practical recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023 Jun;37(6):1149-1159. doi: 10.1111/jdv.18920. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36695082
146. Rigourd V, Benoit L, Paugam C, Driessen M, Charlier C, Bille E, Pommeret B, Leroy E, Murmu MS, Guyonnet A, Baumot N, Seror JY. Management of lactating breast abscesses by ultrasound-guided needle aspiration and continuation of breastfeeding: A pilot study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2022 Jan;51(1):102214. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102214. Epub 2021 Aug 29. PMID: 34469779.
147. Rimoldi SG, Pileri P, Mazzocco MI, Romeri F, Bestetti G, Calvagna N, Tonielli C, Fiori L, Gigantiello A, Pagani C, Magistrelli P, Sartani A, De Silvestri A, Gismondo MR, Cetin I. The Role of Staphylococcus aureus in Mastitis: a Multidisciplinary Working Group Experience. *J Hum Lact*. 2020 Aug;36(3):503-509. doi: 10.1177/0890334419876272
148. Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, Helvie M. Accuracy of Diagnostic Mammography and Breast Ultrasound During Pregnancy and Lactation. *Am J Roentgenol*. 2011;196(3):716-722. doi:10.2214/AJR.09.3662
149. Rosas CHDS, Góes ACDA, Saltão LM, Tanaka AMDS, Marques EF, Bitencourt AGV. Pregnancy-lactation cycle: how to use imaging methods for breast evaluation. *Radiol Bras*. 2020;53(6):405-412. doi:10.1590/0100-3984.2019.0071
150. Rumgay H, Shield K, Charvat H, Ferrari P, Sornpaisarn B, Obot I, et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: A population-based study. *Lancet Oncol* 2021; 22(8):1071–80. doi: .1016/s1470-2045(21)00279-5
151. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, et al. Radiologic Evaluation of Breast Disorders Related to Pregnancy and Lactation. *RadioGraphics*. 2007;27(suppl_1):S101-S124. doi:10.1148/rg.27si075505
152. Sadovnikova A, Fine J, Tartar DM. Differences in Diagnosis and Treatment of Nipple Conditions of Reproductive-Age Women at a Tertiary Health System. *J Womens Health (Larchmt)*. 2023 Dec;32(12):1388-1393. doi: 10.1089/jwh.2023.0231. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37917916; PMCID: PMC10712359
153. Schwartz K, D'Arcy HJ, Gillespie B, Bobo J, Longeway M, Foxman B. Factors associated with weaning in the first 3 months postpartum. *J Fam Pract*. 2002 May;51(5):439-44. PMID: 12019051.
154. Semple JL, Lugowski SJ, Baines CJ, Smith DC, McHugh A. Breast milk contamination and silicone implants: preliminary results using silicon as a proxy measurement for silicone. *Plast Reconstr Surg*. 1998 Aug;102(2):528-33. doi: 10.1097/00006534-199808000-00038. PMID: 9703094.
155. Semple JL. Breast-feeding and silicone implants. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Dec;120(7 Suppl 1):123S-128S. doi: 10.1097/01.prs.0000286579.27852.ed. PMID: 18090822.
156. Shalev Ram H, Ram S, Wisner I, Tchernin N, Chodick G, Cohen Y, Rofe G. Associations between breast implants and postpartum lactational mastitis in breastfeeding women: retrospective study. *BJOG* 2022 Jan;129(2):267-272. doi: 10.1111/1471-0528.16902. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34486797.

Position Statement 2024 sulla Patologia della Mammella e Lattazione

157. Sharma SC, Basu NN. Galactorrhoea/Galactocele After Breast Augmentation: A Systematic Review. *Ann Plast Surg.* 2021 Jan;86(1):115-120. doi: 10.1097/SAP.0000000000002290. PMID: 32079808.
158. Shen F, Zhou X, Guo F, Fan K, Zhou Y, Xia J, Xu Z, Liu Z. Increased risk of postpartum depression in women with lactational mastitis: a cross-sectional study. *Front Psychiatry.* 2023 Sep 1;14:1229678. doi: 10.3389/fpsy.2023.1229678. PMID: 37727256; PMCID: PMC10506305.
159. SIRM, SIP, SIN, TAS. L'uso dei mezzi di contrasto nella donna che allatta Raccomandazioni della Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM), Società Italiana di Pediatria (SIP), Società Italiana di Neonatologia (SIN) e del Tavolo Tecnico Operativo Interdisciplinare per la Promozione dell'Allattamento al Seno (TAS) del Ministero della Salute. Ministero della Salute 2014; https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2133_allegato.pdf
160. Smorti M, Ponti L, Cassani C, Nastasi G, Giuntini N, Pravettoni G, Peccatori FA, Mauri G, Danesi G, Pozza F, Sarchi V, Bonassi L. From Pregnancy to Lactation: When the Pathway is Complicated by Cancer. *J Hum Lact.* 2023 Aug;39(3):478-487. doi: 10.1177/08903344231175869. Epub 2023 Jun 6. PMID: 37278301.
161. Sorosky JI, Scott-Conner CE. Breast disease complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998 25(2):353–363 15.
162. Soussan C, Gouraud A, Portolan G, Jean-Pastor MJ, Pecriaux C, Montastruc JL, Damase-Michel C, Lacroix I. Drug-induced adverse reactions via breastfeeding: a descriptive study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 Nov;70(11):1361-6. doi: 10.1007/s00228-014-1738-2. Epub 2014 Sep 4. PMID: 25183382.
163. Stone K, Wheeler A. A Review of Anatomy, Physiology, and Benign Pathology of the Nipple. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3236-3240. doi:10.1245/s10434-015-4760-4
164. Stuebe A, Horton BJ, Chetwynd E, Watkins S, Grewen K, Meltzer-Brody S. Prevalence and risk factors for early, undesired weaning attributed to lactation dysfunction. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(5):404–12
165. Stuebe A. The risks of not breastfeeding for mothers and infants. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2(4):222–31. 2.
166. Talele AC, Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED, Kopans DB. The Lactating Breast: MRI Findings and Literature Review. *Breast J.* 2003;9(3):237-240. doi:10.1046/j.1524-4741.2003.09322.x
167. The InfantRisk Center. Texas Tech University Health Sciences Center. 2019. <https://www.infantrisk.com/>. Accessed 24 marzo 2024
168. The Lancet. Breastfeeding: a missed opportunity for global health. *Lancet.* 2017 Aug 5;390(10094):532. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32163-3. PMID: 28792384.
169. Tralins AH. Lactation after conservative breast surgery combined with radiation therapy. *Am J Clin Oncol.* 1995 Feb;18(1):40-3. doi: 10.1097/0000421-199502000-00008. PMID: 7847257.
170. Tremblay E, Thérasse E, Thomassin-Naggara I, Trop I. Quality Initiatives: Guidelines for Use of Medical Imaging during Pregnancy and Lactation. *RadioGraphics.* 2012;32(3):897-911. doi:10.1148/rg.323115120
171. Tristão RM, Barbosa MP, Araújo T, Neiva ER, Costa KN, De Jesus JAL, Vargas LA, Adamson-Macedo EN. Breastfeeding success and its relation to maternal pain, behaviour, mental health, and social support. *J Reprod Infant Psychol.* 2023 Jul;41(3):346-361. doi: 10.1080/02646838.2021.2004300. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34789034
172. Tsukioki T, Khan SA, Shien T. Current status and challenges of breast cancer prevention~DNA methylation would lead to groundbreaking progress in breast cancer prevention~. *Genes Environ.* 2023 Dec 12;45(1):35. doi: 10.1186/s41021-023-00287-0. PMID: 38082340; PMCID: PMC10714490.
173. U.S. Department of Health and Human Services. The Surgeon General's Call to Action to Support Breastfeeding. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General; 2011. <https://www.cdc.gov/breastfeeding/resources/calltoaction.htm>. Accesso in data 27 marzo 2024
174. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast Imaging of the Pregnant and Lactating Patient: Physiologic Changes and Common Benign Entities. *Am J Roentgenol.* 2013;200(2):329-336. doi:10.2214/AJR.12.9845
175. Verstegen RHJ, Anderson PO, Ito S. Infant drug exposure via breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Oct;88(10):4311-4327. doi: 10.1111/bcp.14538. Epub 2020 Sep 13. PMID: 32860456

Position Statement 2024 sulla Patologia della Mammella e Lattazione

176. Wagner EA, Chantry CJ, Dewey KG, Nommsen-Rivers LA. Breastfeeding concerns at 3 and 7 days postpartum and feeding status at 2 months. *Pediatrics* 2013, 132, 865–875
177. Wang X, Wang N, Zhong L, Wang S, Zheng Y, Yang B, Zhang J, Lin Y, Wang Z. Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282,203 patients. *Mol Psychiatry*. 2020 Dec;25(12):3186-3197. doi: 10.1038/s41380-020-00865-6. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32820237; PMCID: PMC7714689.
178. Watson CJ. Involution: apoptosis and tissue remodelling that convert the mammary gland from milk factory to a quiescent organ. *Breast Cancer Res*. 2006;8(2):203. doi: 10.1186/bcr1401. Epub 2006 Apr 10. PMID: 16677411; PMCID: PMC1557708.
179. WHO. Guide for integration of perinatal mental health in maternal and child health services. Geneva: World Health Organization; 2022
180. WHO. Mastitis: causes and management. Geneva: World Health Organization; 2000; <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-FCH-CAH-00.13>
181. Wiener S. Diagnosis and management of Candida of the nipple and breast. *J Midwifery Womens Health*. 2006 Mar-Apr;51(2):125-8. doi: 10.1016/j.jmwh.2005.11.001. PMID: 16504910
182. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol*. 2022 Feb 1;95(1130):20211033. doi: 10.1259/bjr.20211033. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34905391; PMCID: PMC8822551
183. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;151:1-32. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.002. Epub 2017 Oct 10
184. Witt AM et al. Therapeutic Breast Massage in Lactation for the Management of Engorgement, Plugged Ducts, and Mastitis. *J. Hum. Lact.*, 2016; 32 (1), 123–131
185. Wong BB, Chan YH, Leow MQH, Lu Y, Chong YS, Koh SSL, He HG. Application of cabbage leaves compared to gel packs for mothers with breast engorgement: Randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2017 Nov;76:92-99. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2017.08.014. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28941842.
186. Yates P, Evans A, Moore A, Heartfield M, Gibson T, Luxford K. Competency standards and educational requirements for specialist breast nurses in Australia. *Collegian*. 2007 Jan;14(1):11-5. doi: 10.1016/s1322-7696(08)60542-9. PMID: 17294681.
187. Zhou F, Li Z, Liu L, Wang F, Yu L, Xiang Y, Zheng C, Huang S, Yu Z. The effectiveness of needle aspiration versus traditional incision and drainage in the treatment of breast abscess: a meta-analysis. *Ann Med*. 2023 Dec;55(1):2224045. doi: 10.1080/07853890.2023.2224045. PMID: 37350731; PMCID: PMC10291949.
188. Zubor P, Kubatka P, Kapustova I, Miloseva L, Dankova Z, Gondova A, Bielik T, Krivus S, Bujnak J, Laucekova Z, Kehrer C, Kudela E, Danko J. Current approaches in the clinical management of pregnancy-associated breast cancer- pros and cons. *EPMA J*. 2018 Jun 24;9(3):257-270

Il presente documento é stato completato nel maggio 2024 ed approvato in maniera definitiva dal Gruppo di Lavoro Nazionale Interdisciplinare *ad hoc* in data 2 ottobre 2024.