

Gravidanza ed outcome fetale in donne con anamnesi personale di neoplasia trattata con chemioterapia sistemica: studio su 29 casi

E. MELE, R. SPECCHIA, R. CATACCHIO, L. DE RUVO, S. SCHONAUER, M. MARINACCIO

RIASSUNTO: Gravidanza ed outcome fetale in donne con anamnesi personale di neoplasia trattata con chemioterapia sistemica: studio su 29 casi.

E. MELE, R. SPECCHIA, R. CATACCHIO, L. DE RUVO, S. SCHONAUER, M. MARINACCIO

Tutti gli agenti citotossici utili in protocolli chemioterapici nel trattamento di neoplasie maligne risultano tossici anche per le cellule normali e pertanto è di estremo interesse la loro azione sulle cellule gonadiche sia femminili che maschili. Un considerevole numero di donne viene oggi sottoposta a regimi chemioterapici durante l'età riproduttiva o nel periodo post-puberale, cosicché appare molto verosimile constatare un danno a carico dell'attività gonadica.

Nel nostro studio viene presentata la casistica relativa a 29 pazienti con anamnesi di neoplasia trattata con chemioterapia antitumorale che hanno partorito dopo almeno 4 anni dalla fine del trattamento.

SUMMARY: Pregnancy and fetal outcome in women with personal anamnesis of neoplasia treated with chemotherapy: a study on 29 cases.

E. MELE, R. SPECCHIA, R. CATACCHIO, L. DE RUVO, S. SCHONAUER, M. MARINACCIO

All cytotoxic agents useful in chemotherapy for malignant tumors are toxic on the normal cells too; of particular importance are their possible long-term effects on gonads, both on women and men. A large number of women are in the reproductive age and some are in the prepubertal period, so that it is not surprising that chemotherapeutic agents could potentially damage the genital glands function.

In our study we report the data on 29 patients who delivered 4-11 years after the completion of the planned chemotherapy.

KEY WORDS: Chemioterapia - Gonadi - Gravidanza.
Chemotherapy - Gonads - Pregnancy.

Introduzione

Nell'ultimo decennio si è assistito ad un costante miglioramento delle percentuali di sopravvivenza nelle giovani donne affette da neoplasia, dovuto sia ad una maggiore efficacia dei protocolli terapeutici, sia ad un miglioramento della diagnosi precoce.

Conseguentemente, si è focalizzata l'attenzione sugli effetti a lungo termine della chemioterapia e sulla qualità di vita delle pazienti in tale trattamento.

In particolare, per quanto riguarda la sfera ginecologica, i progressi scientifici hanno aperto nuove frontiere, prima ritenute impensabili, come la possibilità di gravi-

danza in donne con anamnesi personale di neoplasia trattate con chemioterapia.

Mentre il danno cellulare indotto dai trattamenti citotossici è reversibile in tessuti con rapida moltiplicazione cellulare, quali la mucosa gastrointestinale e il midollo osseo, questo è irreversibile e progressivo nell'ovaio, dove il numero delle cellule germinali è limitato e fissato fin dalla vita fetale e non può essere rigenerato (1).

Lo scopo del nostro lavoro è stato di valutare l'influenza del trattamento chemioterapico utilizzato sulla fertilità, sull'andamento della gravidanza, sull'espletamento del parto e sul benessere del feto alla nascita.

Materiali e metodi

È stato condotto uno studio retrospettivo su 29 donne con anamnesi personale di neoplasia trattata con chemioterapia, giunte alla nostra osservazione presso la I

U.O. di Ginecologia ed Ostetricia dell'Università di Bari nel periodo compreso tra il 01/01/01 e il 28/02/07 per l'espletamento del parto.

Il criterio di inclusione per l'arruolamento delle pazienti è stato la sospensione del trattamento chemioterapico almeno 4 anni prima dell'inizio della gravidanza e, quindi, dopo un tempo largamente accettato per decretare la guarigione della neoplasia che aveva reso necessario il trattamento. Criteri di esclusione sono stati l'utilizzazione di radioterapia (precedente, concomitante o successiva alla chemioterapia) e la incompletezza dei dati anamnestici ricavabili dai files delle pazienti.

È stato effettuato un confronto fra i 29 casi presi in esame e i restanti 5.164 parti registrati nella nostra U.O. nello stesso periodo.

Risultati

Dalla nostra indagine è emerso che sia l'outcome della gravidanza che il punteggio Apgar del feto alla nascita non sono discordi da quelli rilevati in gravidanze fisiologicamente insorte in donne sane, cioè senza una anamnesi personale di pregressa neoplasia trattata con chemioterapia. La casistica ha compreso 10 casi di pregressa neoplasia ovarica (34,5%), 7 casi di neoplasia tiroidea (24,2%), 5 casi di linfomi (17,2%), 3 casi di leucemie (10,3%) e 2 casi di melanoma (6,9%) e di neoplasia mammaria (6,9%).

Il periodo di latenza tra fine del trattamento antineoplastico e concepimento è risultato variabile tra 4 e 11 anni. La modalità di espletamento del parto è stata del 51,7% per la via vaginale (15/29 casi) e del 48,3% (14/29 casi) per la via cesarea. Questo dato, che si discosta dalla incidenza cumulativa dei tagli cesarei eseguiti presso la nostra Unità Operativa, è spiegabile con il fatto che spesso nel gruppo di donne esaminato ha giocato un ruolo fondamentale l'età della paziente, giunta al concepimento dopo aver rispettato un corretto periodo di "stand by" in relazione alla pregressa neoplasia; a ciò si aggiunge il fatto che nella maggior parte dei casi (19/29 casi, 65,5%)

si trattava di pazienti primipare. Inoltre, stando ai dati contenuti nei files delle pazienti, i tagli cesarei sono stati eseguiti più per ansietà materna che per vere indicazioni ostetriche. Per ciò che concerne l'outcome fetale i dati sono risultati assolutamente in linea con il confronto storico relativo ai feti nati da donne con anamnesi oncologica muta.

Discussione e conclusioni

Le neoplasie insorte in età giovanile meritano un approccio estremamente prudente, mirato a ridurre le complicanze a lungo termine dei trattamenti e a preservare la fertilità. È noto che in tessuti a rapida proliferazione cellulare, quali midollo osseo o intestino, il danno da chemioterapia o radioterapia è quasi sempre totalmente reversibile mentre a livello ovarico, dove vi è un numero di cellule germinali limitato e già determinato alla nascita, esso è progressivo e irreversibile dal momento che l'ovaio umano possiede un numero fisso di follicoli primordiali, con un massimo a 5 mesi di vita fetale e, con l'avanzare dell'età, questi follicoli vengono persi in maniera biesponenziale. Infatti alla nascita nelle ovaie sono presenti circa 2 milioni di ovociti, alla pubertà ne rimangono 300.000 e solo circa 300-350 di questi si svilupperanno in ovociti maturi, mentre il resto andrà incontro ad atresia.

Trattamenti antitumorali (chemioterapia, radioterapia) causano in una percentuale rilevante di pazienti una oligo-amenorrea transitoria o persistente e, a lungo termine, menopausa precoce. L'entità del danno gonadico è variabile e dipende dall'età della paziente, cioè dalle dimensioni iniziali della riserva follicolare ovarica, dal tipo e dalla durata del trattamento. Alcune terapie antiblastiche accelerano la deplezione oocitaria, provocando un danno diretto sull'ovaio. Questo è stato dimostrato da diversi Autori (3, 4), sia attraverso lo studio dell'assetto endocrino durante e dopo terapia, sia tramite il riscontro anatomico-patologico di ovaie di pazienti decedute dopo trattamento. Il quadro ormonale che si osserva è quello dell'amenorrea secondaria ipergonadotropa e ipoperestrogeni-

TABELLA 1 - OUTCOME DELLA GRAVIDANZA IN DONNE CON ANAMNESI POSITIVA PER NEOPLASIE MALIGNHE TRATTATE CON CHEMIOTERAPIA.

SEDE PREGRESSA DI NEOPLASIA	NUMERO CASI	ANNI TRASCORSI DALLA FINE DELLA CHEMIOTERAPIA	ESITO DELLA GRAVIDANZA	OUTCOME FETALE
Ovaio	10	4-11	5 P.S. - 5 T.C.	Apgar 8-10
Tiroide	7	4-7	5 P.S. - 2 T.C.	Apgar 8-10
Linfomi	5	5-7	2 P.S. - 3 T.C.	Apgar 7-10
Leucemie	3	5-8	2 P.S. - 1 T.C.	Apgar 7-10
Melanoma	2	7	1 P.S. - 1 T.C.	Apgar 8-10
Mammella	2	4-5	2 T.C.	Apgar 8-10

ca da primitiva insufficienza ovarica, del tutto simile al profilo endocrino della donna in menopausa. Lo studio dell'asse ipotalamo ipofisario con l'uso del test al GnRH dopo terapia antitumorale ha mostrato l'integrità del compartimento ipofisario, rafforzando l'evidenza di un danno ovarico diretto da parte di alcuni farmaci. La tossicità ovarica può essere determinata dall'alterazione della maturazione follicolare e/o dalla riduzione dei follicoli primordiali. Il rischio più elevato di insufficienza ovarica associato alla chemioterapia è a carico degli agenti alchilanti, quali la ciclofosfamida, il melfalan e il clorambucil, con un rischio di amenorrea circa 4 volte maggiore rispetto agli altri agenti chemioterapici. Il cisplatino appare avere effetto minore con un rischio di amenorrea 1.7 volte maggiore; mentre altri farmaci chemioterapici come metotrexato, fluorouracile, bleomicina e dactinomicina sono associati a un basso o nullo rischio di sterilità (8). La frequenza dell'amenorrea che potrebbe essere indotta dipende dal tipo di farmaco, dalla sua dose, dalla durata del trattamento e dall'età della paziente.

Attualmente, per mantenere aperta la possibilità di procreare, le donne che devono sottoporsi ad una cura chemioterapica possono avvalersi di diverse soluzioni (2, 5-7, 9). La tecnica di preservazione della fertilità che dà maggiori successi consiste nel prelevare ovuli fertili e procedere alla fecondazione *in vitro* con il seme del partner, e quindi nella crioconservazione degli embrioni, in modo da poterli impiantare in futuro; infatti gli embrioni sono meno sensibili delle uova non fecondate alle tecniche di congelamento. Alternativa valida a questa tecnica è la crioconservazione del tessuto ovarico nel caso in cui la donna sia molto giovane oppure la terapia ormonale, necessaria per stimolare la maturazione di più uova fertili per la fecondazione *in vitro*, sia controindicata. Infine, la terapia con GnRH analoghi utilizza farmaci che rendono quiescenti le cellule germinali dell'ovaio e quindi meno sensibili alla chemioterapia.

Le gravidanze insorte dopo trattamento antineoplastico hanno le stesse possibilità di successo di quelle con nor-

male decorso fisiologico. I dati in letteratura non hanno evidenziato un aumento di anomalie congenite in bambini nati da donne precedentemente trattate per neoplasia di vario tipo. Viene segnalata solo una maggiore incidenza di aborti spontanei, parti pretermine, basso peso alla nascita e morte endouterina del feto ma solo nel primo anno dopo la conclusione della terapia, eventi sfavorevoli che però potrebbero essere dovuti più ad un'alterazione del milieu uterino ed ormonale, piuttosto che ad un danno ovcitario. Per quanto riguarda l'interazione neoplasia-gravidanza, nella maggior parte dei casi la gravidanza non accelera la crescita di una neoplasia, non modifica la sua storia naturale e non aumenta il rischio di recidiva. Il desiderio di una gravidanza, dopo terapia oncologica, va valutato caso per caso, tenendo conto sia del tipo, dello stadio e dei fattori di rischio della neoplasia, sia dell'età e delle motivazioni della donna. Tuttavia, è auspicabile lasciare trascorrere un certo lasso di tempo tra il termine del trattamento oncologico e la programmazione della gravidanza (variabile da 36 a 87 mesi), soprattutto per evitare il periodo a più elevato rischio di recidiva. Per quanto riguarda il *follow-up* di una pregressa patologia oncologica durante la gravidanza, gli esami radiologici extra-addominali, pur determinando un'irradiazione indiretta della pelvi di entità minima, devono essere limitati all'indispensabile.

Indubbiamente, almeno nella nostra esperienza, l'anamnesi personale di neoplasia con successivo trattamento chemioterapico ha comunque significato l'inquadramento di queste pazienti in un particolare subset di "gravidanza preziosa" che ha influito certamente sulla decisione finale riguardo la modalità di espletamento del parto.

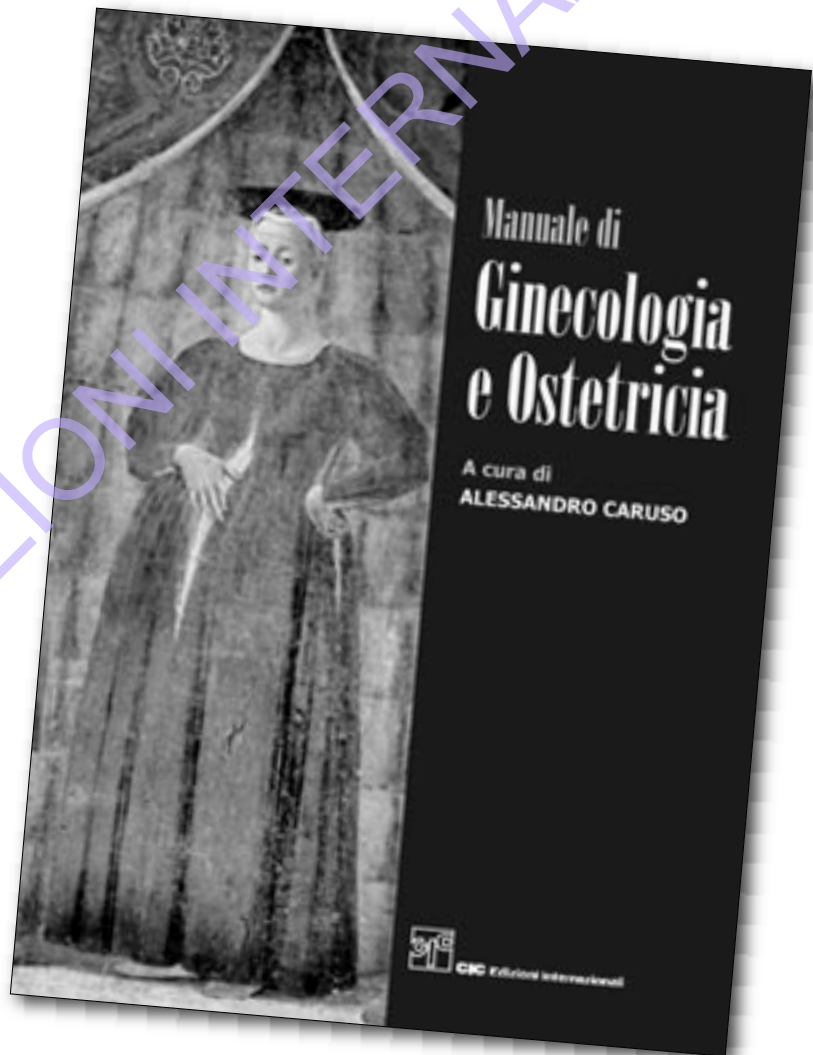
I dati da noi riportati nel presente studio retrospettivo suggeriscono in maniera forte che i farmaci antitumorali - soprattutto quelli di nuova generazione, meno aggressivi nei confronti delle cellule sane - stiano dando risultati davvero incoraggianti sia in termini di efficacia contro la neoplasia, sia di compatibilità con una normale fertilità successiva e con un buon *outcome* della gravidanza stessa.

Bibliografia

1. BATH, L.E., WALLACE, W.H., SHAW, M.P., et al. *Depletion of ovarian reserve in young woman after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Mullerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound*. Human Reprod 2003;18:2268.
2. BLUMENFELD, Z. AVIVI, I. LINN, et al. *Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young woman with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone*. Human Reproduction 1996 11:162.
3. BYRNE J, FEARS TR, GAIL MH, et al. *Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence*. Am J Obstet Gynaecol 1992; 166:788.
4. BYRNE J, MULVIHILL JJ, MYERS MH et al. *Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer*. N Engl J Med 1987; 317:1315.
5. GOSDEN R.G., BAIRD D.T., WADE, WEBB R. *Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autograft stored at-196°*. Human Reprod 1994; 9:59.
6. KLEIN J, SAVER MV. *Oocyte donation*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002; 16:277.
7. LEE SJ, SCHOVERN LR, PARTRIDGE AH et al. *American Society of Clinical Oncology. Recommendations on Fertility Preservation cancer Patients* JCO 2006; 24:2971.
8. MEIROW D. *Reproduction post-chemotherapy in young cancer patient*. Mol Cell Endocrinol 2000; 196:123.
9. MULTIDISCIPLINARY WORKING GROUP CONVENED BY THE BRITISH FERTILITY SOCIETY A strategy for fertility services for survivor of childhood cancer. Human Fertility (Cambridge) 6, A1-A40,2003.

Manuale di **GINECOLOGIA E OSTETRICIA**

A cura di
Alessandro Caruso



Volume cartonato
di 632 pagine
f.to cm 19x27
€ 75,00