



di Alessandro Comandone

*Coordinatore della Rete Oncologica
ASL Città di Torino
Componente dell'Autorità Centrale Rete Oncologica
Piemonte e Valle D'Aosta
Membro dell'Accademia di Medicina Torino*

Gravidanza dopo una terapia oncologica

Un evento raro ma non troppo

Alessandro Comandone

Da un lato vi è il desiderio di diventare mamma dopo un tumore, dall'altro i timori che spingono a rinunciare per le conseguenze derivanti dalle terapie oncologiche: sono due aspetti che fanno parte della stessa medaglia. Il prof. Comandone ci illustra le possibilità moderne e le tendenze future.

La possibilità che una donna in età fertile possa manifestare un tumore, guarire e poi intraprendere una gravidanza a distanza di tempo è un evento sempre meno raro nello scenario dell'Oncologia moderna.

Il motivo del sovrapporsi o concomitare dell'evento malattia con il desiderio di prole è facilmente spiegabile: tralasciando la possibilità di un tumore sviluppato in età infantile e da cui la bambina è guarita, dobbiamo considerare che la manifestazione di un tumore in età giovane adulta (20-39 anni) ha una incidenza annua nella popolazione italiana del 7,8/100.000 abitanti (ISTAT 2000) e i numeri annui assoluti di tumori nella popolazione tra 0 e 49 anni è di 16.000 casi nei maschi e 30.000 nelle donne (AIRTUM-AIOM I numeri del cancro 2020). Per motivi sociologici ben noti, il fenomeno tenderà ad aumentare nei prossimi anni.

Gli aspetti della correlazione tra tumori e gravidanza sono molteplici:

- a) gravidanza e contemporanea manifestazione di una malattia tumorale
- b) preservazione della fertilità in una donna giovane durante una terapia antitumorale
- c) sterilità post chemio o radioterapia
- d) concepimento a distanza di mesi o anni dalla forma tumorale guarita

- e) danni al prodotto del concepimento a causa dei farmaci antiproliferativi e ormonali utilizzati.
- f) possibile azione negativa della gravidanza sulla riaccensione di un tumore ormonosensibile
- g) secondi tumori causati dalla esposizione a farmaci antitumorali
- h) gravidanza e sindromi eredo famigliari.

Nel nostro lavoro di analisi della letteratura abbiamo focalizzato l'attenzione soprattutto sulle tematiche riassunte in d), e), f), g), h).

Dati epidemiologici

Nella fascia di popolazione tra 0 e 49 anni, AIRTUM 2020 ci dice che i tumori più frequenti nel sesso femminile sono:

mammella (41%) tiroide (15%) cute (7%)
colonretto (4%) cervice uterina (4%).

Rari ma anche rappresentati sono i linfomi, i sarcomi e i tumori disgerminali.

Come si può rilevare tutti i tumori succitati possono permettere un concepimento dopo la cura, anche il carcinoma del collo dell'utero se trattato con conizzazione e non irradiato.

I dati più maturi, sia per il numero di donne incluse che per l'importanza sociale della malattia è il carcinoma della mammella. Secondo i dati AIRTUM nella fascia fertile le donne che in Italia si ammalano di carcinoma della mammella sono 8.860 all'anno. Nel contempo è incrementata sensibilmente l'età della prima gravidanza che nel 2021 in Italia è salita a 31,2 anni (ISTAT) rendendo possibile il sovrapporsi dei due eventi tumore e gravidanza sia in modo concomitante che sequenziale.

Considerando infine gli eccellenti risultati di guarigione da carcinoma della mammella - 87,8% a 5 anni per ogni fascia di età e addirittura del 91,4% nella coorte delle donne tra 15 e 44 anni (Cancer statistics 2020) - è evidente che non sia eccezionale che una donna possa avere desiderio di prole anche dopo aver manifestato un carcinoma al seno.

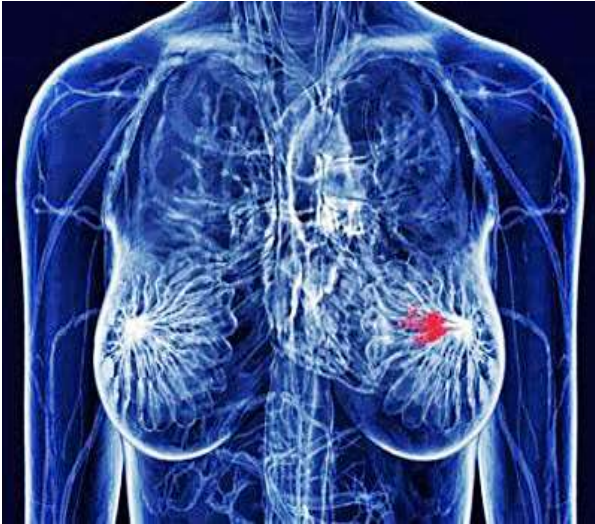
La survey riportata dalle Linee Guida ESMO mette in evidenza come il desiderio di prole sia una dei problemi di maggior peso nelle donne giovani operate al seno (ESMO Guidelines 2021).

Tra le ansie espresse maggiormente da questo gruppo di donne abbiamo il timore di sterilità, l'eccessiva lunghezza della terapia adiuvante che, come ormonoterapia può arrivare fino a 10 anni dopo l'intervento, il timore di concepire figli malformati a seguito delle terapie,



l'alterazione del rapporto di coppia a causa della sterilità, il timore che la gravidanza possa in qualche modo riaccendere la malattia tumorale (Lambertini 2018).

Infatti, come è noto, il 60% dei tumori della mammella manifesta una dipendenza dal microambiente ormonale, c.d. Tumori ormonodipendenti Luminale A) e Luminale B) (Linee Guida ESMO 2021).



Quando il problema della concomitanza o della consequenzialità degli eventi carcinoma della mammella/gravidanza si vennero a palesare negli anni 70 del secolo scorso, i casi erano veramente pochi, anche perché erano gli stessi medici a sconsigliare un concepimento. (Cooper 1970, Mignot 1986, Ariel 1989).

In caso di gravidanza non ricercata era consigliata la sua interruzione per non rischiare malformazioni al feto e la vita della madre.

In questi 50 anni l'acquisizione di casistiche via via più numerose, la migliore conoscenza del problema da parte dei clinici e la acquisita consapevolezza della donna sulle proprie scelte di maternità, hanno reso più comune la nascita di un figlio dopo un episodio tumorale, soprattutto di carcinoma della mammella.

Implicazioni delle terapie antitumorali sulla gravidanza

Analizziamo comunque le problematiche che si configurano con le terapie antitumorali sulla possibilità di gravidanza.

Il primo timore è di indurre sterilità con i trattamenti.

Nella donna la fertilità può essere compromessa per qualsiasi terapia che riduca il numero dei follicoli ovarici, o che colpisca l'equilibrio ormonale con la giusta alternanza di estrogeni e progesterone, o infine che interferisca con il corretto funzionamento di utero, ovaie e tube.

La fertilità può essere compromessa anche in presenza di attività mestruale apparentemente regolare (cicli anovulatori).

Le terapie antitumorali possono ridurre la riserva di ovuli e indurre una menopausa precoce.

Sono sicuramente le donne di età >40 anni a correre più rischi di sterilità dopo una chemioterapia.

Lo sviluppo di tecniche di protezione della fertilità che hanno permesso enormi progressi sono: soppressione ovarica temporanea con LHRH analoghi, preservazione degli oociti, criopreservazione dell'embrione, criopreservazione del tessuto ovarico e reimpianto, trasposizione ovarica.(LG AIOM Fertilità 2020)

La possibilità di portare una gravidanza a termine è del 45% (Lambertini 2018, Del Mastro 2021).

Il timore che una chemioterapia o ormonoterapia prima di una gravidanza possa determinare malformazioni fetali sembra smentita da una accurata revisione della letteratura su 3.240 donne con precedente carcinoma mammario. (Lambertini 2021).

Tale studio evidenzia come non vi siano differenze tra popolazione generale e donne sottoposta a terapia sia per aborti spontanei, sia per episodi di preeclampsia, sia di emorragia postparto e soprattutto per la manifestazione di malformazioni congenite.

Al contrario vi è un maggior numero di parti prematuri con feti sottopeso alla nascita (16% in più) nelle donne che hanno avuto terapie per ca mammella rispetto alla popolazione generale.

Un ulteriore importante aspetto indagato in letteratura e che costituisce la parte centrale di questo articolo è relativo alla salute delle donne e al rischio di una ripresa di malattia, soprattutto se ormonodipendente, con l'evento della gravidanza.

Già gli studi molto semplici di caso/controllo pubblicati nei decenni 1980 e 90 sembravano non evidenziare pericoli particolari.

Gli studi sviluppati nel nuovo millennio che presentano casistiche più ampie, metodologie statistiche più moderne, evidenziano un rischio relativo di manifestare una recidiva di malattia soprattutto alla mammella di 1,03, il che significa un 3% in più rispetto alle donne ammalatesi di carcinoma della mammella che non intrapresero successivamente una gravidanza. (Lambertini 2021)

Il razionale che sosteneva tali timori era legato a tre fattori principali:

- 1) la sensibilità agli stimoli ormonali dei carcinomi mammari con recettori per gli estrogeni e il progesterone positivi (One Million Women Study)
- 2) La identificazione di popolazioni specifiche portatrici della mutazione genetica quali BRCA 1 e BRCA 2 che predispongono alla manifestazione di tumori della mammella e dell'ovaio in una elevata percentuale di casi (cosiddetta sindrome eredo familiare)
- 3) L'esposizione a farmaci antitumorali e a radiazioni ionizzanti che, paradossalmente sono mutageni quali alchilanti e antracicline.



Gli studi pubblicati dal 1994 al 2020 seguendo una metodologia moderna sono 11 e sono relativi a donne con pregresso carcinoma della mammella.

La possibilità di ripresentazione di malattia tra donne con successiva gravidanza e donne senza tale successivo evento è assolutamente sovrapponibile, senza alcuna differenza statisticamente significativa.

(Lambertini 2016, 2018 e 2021; Ives 2007, Kroman 2008)

Se consideriamo invece la sopravvivenza globale a 5 e 10 anni abbiamo ben 21 studi pubblicati e solo 4 danno una prognosi peggiore nelle donne con gravidanza. Dei restanti 17 studi, 11 danno risultati assolutamente sovrapponibili tra i due gruppi di donne (ca mammario con e senza successiva gravidanza) e 6 invece danno una miglior prognosi nelle donne che partorirono un figlio successivamente. (Metanalisi 2021).

La possibilità di un secondo tumore indotto non dalla gravidanza ma dai farmaci antitumorali, soprattutto di vecchia generazione, è evento raro ma concreto.

L'argomento non ha una attinenza diretta con il problema dell'ormosensibilità, ma costituisce sempre motivo di interesse per cercare di prevenire un secondo evento oncologico che verrebbe a turbare profondamente il rapporto tra la donna e la sua famiglia.

Gli eventi tumorali secondari alle terapia sono soprattutto di pertinenza ematologica: mielodisplasie, leucemie acute, linfomi.

Questo evento non scorporato in letteratura tra gravidanza sì o gravidanza no interessa lo 0,6% delle donne sottoposte a terapia antitumorale (chemio o ormono).

Per quanto riguarda il carcinoma della mammella vi è una situazione rara ma specifica: l'angiosarcoma secondario alla radioterapia post intervento conservativo sulla ghiandola mammaria.

L'evento è rarissimo (0,05-0,3 % dei casi di ca mammario) ma molto pericoloso e va tenuto in conto (Fedberg 2003)

La donna portatrice di mutazione genetica BRCA1 e BRCA2

L'ultimo aspetto, molto delicato e non ancora completamente chiarito, è l'opportunità e i rischi connessi ad una gravidanza in una **donna portatrice di mutazione genetica BRCA1 e BRCA2**, responsabili del cancro eredo familiare della mammella e dell'ovaio.

I progressi compiuti nella ricerca genetica hanno permesso di definire che il 5-10% dei tumori sono correlati a mutazioni geniche trasmesse per via parentale.

Nel carcinoma della mammella sono soprattutto le mutazioni a livello dei geni BRCA1 e BRCA 2 che rivestono una particolare importanza.

Le donne portatrici di una di queste mutazioni hanno infatti un rischio di manifestare un tumore della mammella nell'arco della vita per le portatrici di varianti nel gene BRCA1 del 72% circa e del 69% per le portatrici di varianti nel gene BRCA2. Tali varianti conferiscono

inoltre un rischio aumentato di insorgenza del tumore ovarico/tubarico, che per il gene BRCA1 è circa del 44%, mentre per il BRCA2 del 17%.

Inoltre la sindrome può essere trasmessa alla prole nel 50% dei casi con rischio di manifestare tumori mammari e ovarici nell'arco della vita. (LG AIOM Ca Mammella 2021). Questi due elementi (rischio di ammalarsi e di trasmettere il gene ai figli) sono estremamente temuti dalle donne.

Limitando la nostra analisi al problema di manifestare un tumore mammario o ovarico nella donna portatrice di mutazione, troviamo pochi studi che chiariscano quanto una gravidanza possa incidere sul rischio di ammalarsi.

Due recenti studi (Valentini 2003; Lambertini 2021) non sembrano dimostrare che le donne portatrici della mutazione abbiano un aggravamento della prognosi intraprendendo una gravidanza.

I numeri sono però esigui e vanno ancora suddivisi tra donne BRCA mutate che hanno già manifestato il tumore mammario con successiva gravidanza e le semplici portatrici del gene che poi hanno generato un figlio.

In questi casi è più che mai necessario ricorrere al counseling genetico prima di prendere qualsiasi decisione.

Conclusioni

La nostra ricerca di letteratura può permetterci queste affermazioni in attesa di ulteriori studi:

- Le donne con pregresso ca mammario hanno desiderio di prole nel 50% dei casi;
- La possibilità positiva di intraprendere una gravidanza dopo cure oncologiche che abbiano interferito sulla fecondità non supera il 60% causa la ridotta fertilità;
- La ridotta fertilità è causata dall'azione tossica diretta dei farmaci sull'ovaio e dal lungo periodo di inibizione dell'ovulazione causata dalla terapia ormonale soppressiva;
- La gravidanza e il parto in queste donne sono caratterizzati da un incremento di parti cesarei, di nati sottopeso, ma non ci sono evidenze di un aumento di malformazioni fetali;
- La gravidanza non determina effetti peggiorativi sulla prognosi del carcinoma mammario nella popolazione generale.
- Mancano dati più certi e definitivi sulle donne portatrici di sindrome ereditaria da mutazione dei geni BRCA 1 e BRCA 2. In queste situazioni è indispensabile rivolgersi ai Centri di Riferimento.