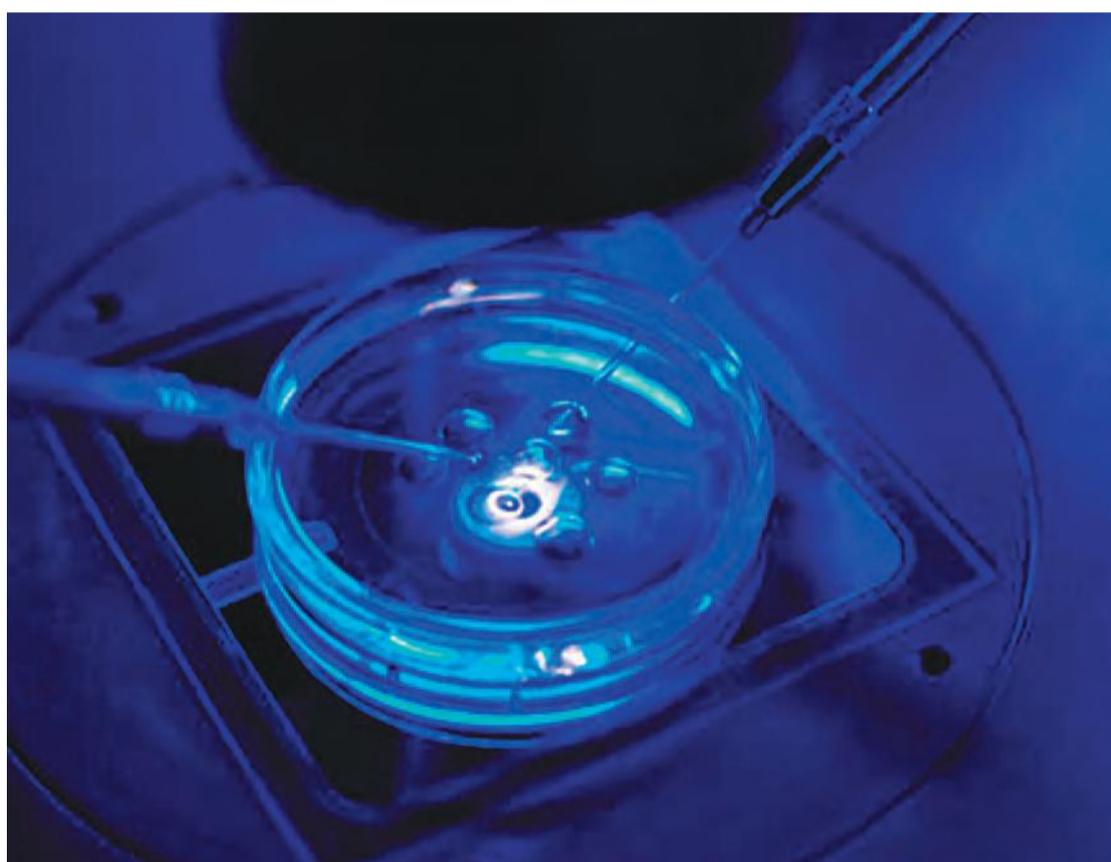


MATERNITÀ

Cancro, infertilità e gravidanza

DESIDERIO DI MATERNITÀ, preservazione della fertilità e gravidanza sono temi fondamentali nella vita di una donna ed attualmente tendono a scontrarsi con il crescente aumento dell'età materna registrato negli ultimi anni che risulta in parte responsabile di un aumento del rischio di infertilità e di minore probabilità di portare a termine una gravidanza. In Italia la percentuale di gravidanze registrate nelle donne con età superiore ai 35 anni è passata dal 12% nel 1990 al 16% nel 1996 e si stima che sarà del 25% nel 2025. Inoltre, si assiste ad un aumento dell'incidenza di tumori diagnosticati in età riproduttiva. Ogni anno 5mila donne nel nostro Paese hanno bisogno di trattamenti oncologici prima d'aver completato il loro desiderio di maternità: si stima che ogni giorno in Italia vengono diagnosticati almeno 30 nuovi casi di tumore in pazienti di età inferiore ai 40 anni, pari al 3% delle nuove diagnosi di tumore.

Il management delle donne che ricercano una gravidanza dopo una patologia oncologica oppure a cui viene diagnosticato un tumore in corso di gravidanza introduce un'importante sfida per il medico, in assenza di chiare linee guida nella gestione oncologica ed ostetrica. La valutazione multidisciplinare, focalizzata sulla paziente, deve essere parte del trattamento di cura: nel maggio 2021, è stato quindi costituito un gruppo internazionale di esperti denominato *Advisory Board on Cancer, Infertility and Pregnancy* (ABCIP). Trattasi di una piattaforma on-line internazionale e nazionale che risponde a richieste derivanti da colleghi che necessitano di consigli nella gestione di pazienti con diagnosi di tumori durante la gravidanza o con dubbi sulla preservazione della fertilità. Le richieste sono registrate in maniera anonima e gratuita sulla piattaforma (www.abcip.org). ABCIP opera sotto la supervisione dell'*International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy* (INCIP; www.cancerinpregnancy.org) ed include membri provenienti dal Belgio, Olanda, Danimarca, Polonia, Spagna e Italia con l'obiettivo di espandersi in altre nazioni.



LA CONSULENZA per la preservazione della fertilità è considerata parte integrante della qualità della vita per giovani donne affette da patologia oncologica che ricevono trattamenti gonadotossici. Recenti linee guida internazionali hanno affermato che tutte le donne in età riproduttiva a cui è stato diagnosticato un tumore e che sono sottoposte a trattamenti che potrebbero potenzialmente influire negativamente sulla loro fertilità dovrebbero essere indirizzate a un centro di preservazione della fertilità. Dalla letteratura emerge un bisogno insoddisfatto di accesso alle procedure di preservazione della fertilità e una mancanza di conoscenza delle esigenze specifiche, delle paure e/o dei sentimenti delle pazienti in età fertile sulla conservazione della fertilità quando viene loro diagnosticato un tu-

more. Sebbene inoltre la consulenza riproduttiva sia universalmente riconosciuta come fase essenziale nel processo diagnostico-terapeutico del paziente oncologico, con conseguenti innegabili benefici in termini di salute e qualità della vita, persistono pregiudizi tra i professionisti direttamente coinvolti nella cura di pazienti in età fertile e diverse problematiche, tra cui una carenza di specialisti della riproduzione all'interno delle équipe oncologico-chirurgiche multidisciplinari, determinando un'assistenza sub ottimale. Le terapie antitumorali hanno infatti notevolmente migliorato la sopravvivenza e all'aspettativa di vita a lungo termine offrendo la possibilità alle giovani sopravvissute a patologie oncologiche di diventare madri. I trattamenti oncologici (chirurgia, chemioterapia, radioterapia pelvica) sono associati ad un alto rischio di infertilità temporanea o permanente. Tuttavia, i trattamenti antitumorali che incidono sulla capacità riproduttiva non sono più un ostacolo insormontabile per diventare genitori poiché i trattamenti di conservazione della fertilità, come la crioconservazione degli ovociti e del tessuto ovarico, garantiscono oggi un futuro fertile anche alle giovani donne con diagnosi di tumore, ancora in grado di pianificare una maternità dopo l'esperienza della malattia. La crescente complessità dei trattamenti oncologici, più efficaci ma anche più tossici, impone già in fase di programmazione terapeutica un'attenta discussione, personalizzata e specifica, sui temi riproduttivi e una crescente attenzio-

¹ Department of Woman's and Child Health and Public Health Sciences, Gynecologic Oncology Unit, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy.

² Department of Experimental and Clinical Medicine, Obstetrics and Gynecology Unit 1, University of Pisa, Pisa, Italy

³ Gynecologic Oncology Unit, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Ca' Granda-Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy.



INGE PETERS¹



MARTA CARETTO²



GIACOMO CORRADO¹



GIOVANNA SCARFONE³



ne al fenomeno della qualità di vita a lungo. Favorire un buon counseling è un momento chiave nel percorso decisionale ed è importante che tutte le pazienti con diagnosi di tumore in età riproduttiva vengano adeguatamente e tempestivamente informate del rischio di riduzione della fertilità, in seguito ai trattamenti antitumorali e, al tempo stesso, delle strategie oggi disponibili per ridurre tale rischio.

Negli ultimi anni, inoltre, è in aumento l'incidenza di tumore in gravidanza che, seppur rara, complica approssimativamente 1 gravidanza su mille e si stima che continuerà ad aumentare in particolare nelle nazioni in cui le donne decidono di rimandare la gravidanza. Tumore della mammella, melanoma, neoplasie ematologiche, tumori ginecologici e tiroidei sono tra le diagnosi più comuni in gravidanza. La complessità di cura e la necessità di un crescente supporto alle pazienti necessita di evidenze e linee guida per definire la gestione delle pazienti affette da tumore durante la gravidanza.

L'OTTIMIZZAZIONE dell'outcome materno richiede l'introduzione di strategie che approssimativamente rispecchino gli standard diagnostici e terapeutici proposti alle donne non in gravidanza. Proporre una modifica del trattamento è un'opzione da considerare per evitare un eccesso di effetti avversi su feto e madre. Questo espone a difficoltà mediche ed etiche che per essere gestite al meglio necessitano di un gruppo che

comprenda specialisti oncologi (oncologi medici, ginecologo oncologo, chirurgo oncologo, ematologi, radioterapisti, radiologi e patologi) e clinici comunemente non impiegati nel trattamento oncologico (specialisti in medicina materno-fetale, neonatologi, pediatri, ostetrici, anestesisti, psicologi).

Durante la gravidanza, il primo contatto della paziente è rappresentato dal ginecologo-ostetrico o dai medici di base, i quali hanno meno familiarità con la presentazione di tumori non ginecologici. Una prima sfida nel diagnosticare i tumori in gravidanza è rappresentata dalla presentazione clinica. Molti sintomi dei tumori possono mimare i sintomi della gravidanza (ad esempio aumento della tensione o della nodularità mammaria, malessere generalizzato, dispnea, citopenia, cambiamento di nevi pre-esistenti, sanguinamento vaginale o anomalo fastidio vaginale). Le indagini strumentali non sempre possono beneficiare delle immagini TC o PET, a causa dell'effetto teratogeno delle radiazioni ionizzanti; invece le immagini ultrasonografiche o RMN sono opzioni sicure in gravidanza, sebbene non sia raccomandato l'utilizzo del gadolinio come mezzo di contrasto.

È IMPORTANTE riconoscere come le comuni indagini raccomandate in gravidanze fisiologiche potrebbero aver dei limiti.

Lo Screening del DNA fetale non invasivo (NIPT) è un test per le aneuploidie fetali ed analizza le cellule di DNA libero circolante (*cell-free DNA*, cfDNA) nel plasma materno. La maggior parte di DNA libero circolante è di origine materna e dunque, neoplasie materne non ancora diagnosticate potrebbero causare dei falsi positivi al NIPT. A causa di questa ambiguità, il NIPT non è riproducibile in donne con diagnosi nota di tumore in gravidanza.

Inoltre, la futura madre deve essere adeguatamente informata circa i trattamenti a cui potersi sottoporre in gravidanza. La chirurgia può essere eseguita con sicurezza durante i tre trimestri della gravidanza, sebbene l'inizio del secondo trimestre sia il momento da preferire per l'intervento, in particolare in caso di chirurgia addominale. È importante discutere i rischi dell'intervento chirurgico e considerare i possibili step per mitigare la morbilità fetale. Oltre al trattamento chirurgico, le terapie sistemiche, se compatibili con la gravidanza, giocano un ruolo importante nel trattamento oncologico prenatale. Un lecito dubbio del-

MATERNITÀ

CANCRO, INFERTILITÀ E GRAVIDANZA



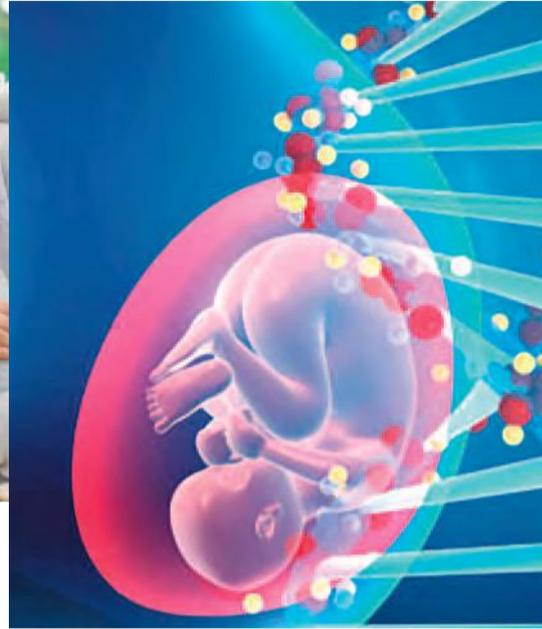
la futura madre potrebbe riguardare la prosecuzione della gravidanza. L'interruzione della gravidanza deve essere considerata in considerazione in caso di tumori aggressivi o in stadio avanzato già all'inizio della gravidanza. L'induzione di parto pretermine (antecedente alle 37 settimane) per anticipare l'inizio del trattamento oncologico deve essere evitato a causa della morbilità a lungo termine nei nati prematuri: effetti sullo sviluppo neurologico ed immediate conseguenze (ematologiche, metaboliche, cardiorespiratorie) della prematurità. Tuttavia, ci sono particolari situazioni (come pazienti instabili o con leucemia acuta, tumori intracranici o carcinoma cervicale che non risponde alla chemioterapia) che potrebbero necessitare di un parto anticipato. Uno studio monocentrico italiano ha osservato una riduzione dei tagli cesarei elettivi negli ultimi dieci anni: il ricorso al taglio cesareo come modalità di espletamento del parto è consigliato in pazienti con carcinoma della cervice non resecabile o carcinoma della vulva. I rischi fetali derivanti dall'esposizione a terapia oncologiche sono generalmente correlati all'età gestazionale.

L'esposizione ai farmaci durante il primo trimestre (fino alla 12-14 esima settimana di gestazione) conferisce un elevato rischio di aborto o malformazione fetale. L'irradiazione (esclusa la pelvi) è possibile nel primo trimestre ed all'inizio del secondo, massimizzando la distanza del campo di irradiazione dal feto. La difficoltà di bilanciare il benessere materno e fetale è complicata da un crescente numero e modalità di trattamenti, dalla rarità di queste diagnosi e dalla mancanza di dati sufficienti ad informare la paziente sui rischi a breve e lungo termine per lei e la progenie. È fondamentale definire un percorso di cure multidisciplinare che sia centrato sulla paziente: il gruppo ABCIP ha l'obiettivo di coadiuvare le definizioni dell'iter diagnostico e terapeutico per questo selezionato gruppo di pazienti.

IN COSA CONSISTE la valutazione eseguita dal board ABCIP-Italy quali sono i quesiti che hanno finora avanzato i colleghi? In conformità con le leggi ed i regolamenti nazionali, nel rispetto delle evidenze scientifiche, si riportano esempi di consulenze eseguite sulla piattaforma online dal gruppo italiano, dopo acquisizione del consenso informato da parte delle stesse pazienti.

LA PRIMA PAZIENTE di 37 anni, secondi-gravida, riportava in anamnesi ostetrica un pregresso parto prematuro a 36 settimane. La consulenza è stata richiesta alla quattordicesima settimana di ame-

“ La ricerca sulla sicurezza e applicabilità dei trattamenti oncologici durante la gravidanza è in continuo divenire, offrendo la possibilità di proseguire la gravidanza trattando la futura madre, in assenza di ritardi



norrea, per diagnosi di carcinoma duttale infiltrante della mammella (NST). In seguito ad intervento chirurgico di quadrantectomia supero-interna della mammella destra e biopsia linfonodo sentinella, l'esame istologico refertava stadio pT1b (0.8 cm), pNo (0/2 linfonodo sentinella), G2, ER 5% 1+, PR 2% 1+, HER2 3+, Ki67 20%. Il desiderio della paziente era quello di proseguire la gravidanza. Il medico richiedente ha posto i seguenti quesiti: 1) quale fosse il parere del gruppo sul piano di trattamento proposto di chemioterapia [Paclitaxel al dosaggio di 80 mg/mq da somministrare settimanalmente per 3 settimane di seguito con una successiva settimana di pausa per un totale di 12 somministrazioni (4 mesi totali di cura)] durante la gravidanza seguita da Trastuzumab per un anno e radioterapia sulla mammella operata dopo il parto; 2) se fosse consigliato intraprendere terapia vaginale con progestinici per ridurre il rischio di un eventuale parto prematuro; 3) se vi fosse possibilità di allattamento al seno in corso di Trastuzumab e radioterapia prevista dopo il parto.

Dopo confronto tra i diversi specialisti, è stato espresso parere favorevole al piano terapeutico proposto di Paclitaxel settimanale per 12 settimane (a partire dalla sedicesima settimana) seguita da Trastuzumab ogni 3 settimane per un anno (dopo il parto) tenendo conto dei rischi fetali connessi al trattamento con Trastuzumab (oligoidramnios e morte neonatale). È stato sconsigliato l'allattamento al seno durante il trattamento con Trastuzumab, poiché in studi animali il farmaco veniva rintracciato nel latte materno. Tuttavia, è stata suggerita l'opzione di rimandare l'inizio del trattamento con Trastuzumab per offrire alla madre la possibilità di allattamento al seno per due mesi dopo il parto. Infine, è stato raccomandato un'adeguata informazione circa l'utilizzo del progesterone come prevenzione nelle donne con un pregresso parto prematuro tra le 34-37 settimane: il gruppo collaborativo internazionale per la valutazione dei progestinici nella prevenzione del parto pretermine (EPPPIC) supporta l'introduzione di 17-idrossiprogesterone, 250 mg i.m. oppure progesterone, 200 mg 1 cp per via vaginale da iniziare a 16 settimane e proseguire fino a 36 settimane. Suddetto trattamento è dimostrato esser utile soprattutto nelle donne con un raccorciamento della cervice uterina.

LA SECONDA PAZIENTE di 35 anni, nullipara è affetta da sindrome di Lynch (mutazione in eterozigosi del gene MSH2). Un anno fa, la paziente è stata sottoposta ad emicolectomia destra per adenocarcinoma del colon di basso grado moderatamente differenziato, pT1No. Contemporaneamente le era stata diagnosticata su biopsia endometriale un'iperplasia endometriale atipica per cui aveva intrapreso trattamento conservativo con progestinico somministrato per via sistemica e mediante dispositivo intrauterino, poiché desiderosa di una futura gravidanza. Nei follow-up successivi, l'esame istologico su endometrio ha evidenziato la presenza di adenocarcinoma endometriale di tipo endometriode con riscontro ad immagini RM di lieve irregolarità verso il miometrio, sospetta per infiltrazione miometriale.

Il medico richiedente ha inviato una richiesta sulla piattaforma online per aver un parere circa: 1) la possibilità di conservazione delle ovaie e definizione delle tempistiche per successivo intervento di ovariectomia bilaterale; 2) la possibilità di stimolazione con pick up ovocitario per crioconservazione da eseguire successivamente all'isterectomia; 3) la possibilità eseguire una terapia ormonale sostitutiva in caso di isterectomia totale con annessiectomia bilaterale.

Il team ABCIP ha consigliato un adeguato counseling con la paziente raccomandando un trattamento chirurgico radicale con isterectomia, in accordo con i dati di letteratura per pazienti con sindrome di Lynch, pregressa neoplasia colica ed adenocarcinoma endometriode dell'endometrio (persistente dopo adeguata terapia progestinica sistemica e con dispositivo intrauterino). Inoltre, alla luce di un rischio aumentato di sviluppare neoplasie ovariche (4-20%) è stata raccomandata l'annessiectomia bilaterale, seguita da terapia ormonale sostitutiva con soli estrogeni, da poter eseguire per via transdermica, riducendo il rischio trombo embolico. È stato inoltre argomentato che l'asportazione dell'utero rende impraticabile e controindicata la raccolta degli ovociti in Italia, quale procedura di preservazione della fertilità, stante il divieto di gravidanza tramite utero di altra donna. Dal punto di vista puramente speculativo, non ci sono comunque sufficienti evidenze che la stimolazione ovarica (anche con utilizzo di Letrozolo per abbassare il picco estrogenico) possa essere considerata sicura in pazienti con neoplasia endometriale in sede. ABCIP ha sottolineato che la paziente deve tuttavia essere consapevole che anche la possibilità della maternità surrogata è una procedura complessa da un punto di vista etico e legale.

IN CONCLUSIONE, in virtù del continuo progresso in campo oncologico, dovrebbero essere messi in atto tutti gli sforzi necessari per migliorare la qualità di vita delle pazienti oncologiche in età fertile nell'ottica di un percorso terapeutico volto non solo alla loro guarigione, ma anche al mantenimento di obiettivi futuri, compresi quelli di una pianificazione familiare. La ricerca sulla sicurezza e applicabilità dei trattamenti oncologici durante la gravidanza è in continuo divenire, offrendo la possibilità di proseguire la gravidanza trattando la futura madre, in assenza di ritardi.