

FERTILITÀ E GRAVIDANZA DOPO IL TRATTAMENTO DEL TUMORE AL SENO

Luca Leone; Francescapaola Magazzino; Francesca Gissi; Anna Camporeale;
Paola De Mitri; Luigi Selvaggi

Dipartimento di Ginecologia Ostetricia e Neonatologia, Università degli Studi di Bari

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Luca Leone

Dipartimento di Ginecologia Ostetricia e Neonatologia, Università degli Studi di Bari

Via Pio La Torre 35, 70056 Molfetta (BA) Italia

tel: +39 080 3380572; fax: +39 080 2140831; e-mail: lucaleone@tele2.it

ABSTRACT

Nowadays, with ever more young women surviving breast cancer, fertility and pregnancy desire have become critically important issues that should be counted as part of the risk/benefit analysis when suggesting an oncologic therapy planning. The goal of this article was to develop news about two complementary issues: influence of breast cancer treatment on chronologically subsequent pregnancies and sequels of an after breast cancer diagnosed pregnancy on principal pathology. Reviewing international literature we've first underlined effects of adjuvant chemotherapy, endocrine therapy, radiotherapy on fertility and then verified as pregnancy is not just safe but is possibly protective for women who have had breast cancer. In the end, most of breast cancer recurrences develop within the first 2 years after diagnosis, so we suggest that a woman defer her pregnancy for not less than this estimated time.

Key words: *breast cancer; fertility; pregnancy*

RIASSUNTO

Al giorno d'oggi, con un sempre maggior numero di donne che sopravvivono al cancro al seno, la fertilità ed il desiderio di gravidanza sono divenuti fattori criticamente importanti da valutare nell'analisi dei rischi/benefici che si attua allorquando si programma un piano di terapia oncologica. Lo scopo di questo articolo è stato quello di aggiornare le ultime novità inerenti due problematiche complementari: l'influenza del trattamento per il tumore al seno sulle successive gravidanze; gli effetti di una gravidanza susseguente la diagnosi di cancro al seno sulla patologia principale. Riesaminando la letteratura internazionale abbiamo in primis evidenziato gli effetti della chemioterapia adiuvante, della endocrino terapia e della radioterapia sulla fertilità e successivamente abbiamo verificato come la gravidanza sia non solo sicura ma neanche protettiva per quelle donne cui è stata posta diagnosi di tumore mammario. La maggior parte delle recidive di carcinoma mammario si manifestano nei primi due anni successivi alla diagnosi, per tal motivo è consigliabile che una donna rinvii la sua gravidanza per almeno due anni dopo una diagnosi di neoplasia mammaria.

Parole chiave: *cancro al seno; fertilità; gravidanza*

INTRODUZIONE

Al giorno d'oggi, con un sempre maggior numero di donne che sopravvivono al cancro al seno, la fertilità e la gravidanza sono divenuti fattori criticamente importanti e da cui non poter prescindere in quel contesto di analisi dei rischi/benefici che si attua allorquando si programma un piano di terapia oncologica. Altresì la voglia di informazioni scientificamente aggiornate ed i dubbi delle pa-

zienti in merito alla possibilità ed opportunità clinica di avviare una gravidanza dopo aver affrontato il cancro al seno rappresentano due punti cardine nella gestione di questo nuovo counselling medico-paziente.

Studi recenti dell'Office for National Statistics testimoniano come l'età media delle donne impegnate nella loro prima gravidanza sia gradualmente cresciuta da 26.2 anni nel 1972 a 29.1 anni nel 2000 (1); questo dato ci suggerisce come ci sia

un'ampia classe di pazienti con tumore al seno ed in età premenopausale che possono ancora avere una gravidanza nelle successive decadi di vita. Solo il 6,5% di tutti i tumori al seno è diagnosticato in donne di età inferiore ai 40 anni ed il 21,8% in quelle sotto i 50 anni (2). Appare quindi fondamentale disporre di una valida base di dati scientifici alla quale affidarsi nel fornire informazioni circa i potenziali rischi correlati ad una gravidanza dopo una diagnosi di tumore al seno.

Questo articolo vuole approfondire e rivisitare questo argomento muovendosi lungo due direttrici tra loro complementari:

- ✓ l'influenza del trattamento per il tumore al seno sulle successive gravidanze;
- ✓ gli effetti di una gravidanza susseguente la diagnosi di cancro al seno sulla patologia principale.

La letteratura di settore inerente la gravidanza in donne sopravvissute al cancro al seno è limitata a studi caso-controllo e, nella maggior parte dei casi, il principale dato valutato è la sopravvivenza stessa.

INFLUENZA DEL TRATTAMENTO PER IL TUMORE AL SENO SULLE SUCCESSIVE GRAVIDANZE

A. Effetti della chemioterapia adiuvante sulla fertilità

Le cellule germinali femminili proliferano durante la vita fetale arrestandosi allo stadio di ovocita. Alla nascita si contano circa 1.000.000 di ovociti, che si riducono ulteriormente a circa 300.000 alla pubertà. C'è, inoltre, una progressiva perdita di ovociti in occasione di ogni ciclo mestruale, il che significa che meno di 1.000 ovociti permangono sino al periodo della menopausa (che in Italia è stimata sui 50 anni). Durante il ciclo mestruale la produzione di estrogeni determina la stimolazione delle cellule della teca e della granulosa da parte dell'ormone luteizzante (LH) e di quello follicolo-stimolante (FSH), il cui esito è rappresentato dal picco di LH e dalla conseguente ovulazione. Tutto ciò è necessario per consentire la completa progressione dei follicoli maturi.

La chemioterapia comporta una deplezione dei follicoli maturi per un danno indotto alle cellule

della pre-granulosa o per un effetto diretto sugli ovociti. Se i follicoli in maturazione vengono distrutti ne consegue oligomenorrea (cicli mestruali irregolari, ridotti e con un maggior intervallo cronologico tra gli stessi) e, qualora il numero dei follicoli primordiali cadesse al di sotto di un valore-soglia, ne deriverebbe un irreversibile esaurimento della funzionalità ovarica (cioè la menopausa).

La menopausa è definita come un'amenorrea databile da più di dodici mesi associata ad un livello di FSH maggiore di 30 mUI/ml. Per donne di età inferiore ai 50 anni sono necessari due anni di amenorrea per definire la menopausa.

La chemioterapia citotossica può comportare amenorrea - a causa di un danno ovarico diretto - sia contestualmente al periodo di somministrazione della terapia, con una immediata ed irreversibile menopausa, sia successivamente, alcuni anni dopo la chemioterapia, allorché l'amenorrea si manifesta. Ciò vuol dire che anche per quelle donne nelle quali si evidenzia una ripresa delle mestruazioni la loro età di menopausa sarà necessariamente anticipata se comparata a quella in assenza di chemioterapia. A tal proposito è importante sottolineare che l'eventuale perdurare dei cicli mestruali dopo chemioterapia non significa necessariamente l'aver conservato la propria fertilità: la mestruazione cioè può rappresentare solo un povero surrogato di fertilità poiché i cicli possono essere anovulatori.

Le conseguenze della menopausa includeranno il tipico corredo sintomatologico rappresentato da vampate, repentini mutamenti d'umore, aumento di peso e, più a lungo termine, una riduzione della densità minerale ossea quale conseguenza dei ridotti livelli estrogenici.

Il rischio di oligomenorrea, o di menopausa, conseguente a chemioterapia è correlato all'età alla quale la donna riceve il trattamento così come all'età alla quale la sua menopausa fisiologica sarebbe attesa in assenza di chemioterapia, ed è connesso anche al tipo di farmaco citotossico scelto, alla sua dose ed alla durata del trattamento (3, 4). È ormai appurato che gli agenti alchilanti sono, tra i farmaci citotossici, quelli maggiormente inducenti amenorrea, mentre tale rischio è leggermente ridotto con le antracicline o antimetaboliti (4, 5). Per esempio, all'età di 40 anni il rischio di menopausa correlato ad uno schema chemioterapico del tipo

CMF (ciclofosfamide/ metotrexate/5-fluorouracile) è approssimativamente del 78%, comparato con il 38% di rischio associato ad un trattamento FEC (5-fluorouracile/epirubicina/ciclofosfamide) nel quale, per l'appunto, la dose totale di agente alchilante (in tal caso la ciclofosfamide) è inferiore (5, 6). Il rischio di menopausa è minore per regimi chemioterapici di breve durata se comparato a quelli di durata maggiore; ad esempio, con quattro cicli di doxorubicina e ciclofosfamide il rischio è stimato al 10-15%, mentre sale approssimativamente al 40% con sei cicli di uno schema similmente basato su antracicline come il FEC (6).

Per alcune donne la valutazione della propria riserva ovarica prima del trattamento può rivelarsi fondamentale per supportare decisioni in merito alla chemioterapia adiuvante e per l'analisi dei pro e dei contro di qualunque metodica possa essere successivamente considerata nell'ambito di protezione della fertilità. Per queste ragioni una misurazione ultrasonografica dei volumi ovarici è importante per garantire un buon assessment della funzionalità ovarica.

B. Endocrino terapia: tamoxifene e GnRH

Per le donne con tumore al seno positivo ai recettori per gli ormoni steroidei, è usualmente raccomandato un trattamento con tamoxifene per cinque anni. Sebbene il tamoxifene abbia di per se un lieve impatto sulla fertilità innata e per quanto esso sia davvero nato come un farmaco per la fertilità, la naturale fertilità per tutte le donne inizia a declinare dopo i 36 anni d'età a causa della progressiva perdita di ovociti e quindi, dopo cinque anni di trattamento con tamoxifene – possibilmente somministrato in associazione a chemioterapia, che di per se riduce la riserva ovarica – le probabilità di rimanere incinta sono relativamente basse, a meno che la donna non sia davvero giovane (età inferiore ai 30 anni) al momento della diagnosi e non abbia una considerevole riserva ovarica iniziale.

Gli analoghi dell'ormone rilasciante gonadotropine (GnRH) come la goserelina e la buserelina vengono talvolta utilizzati in trattamenti sistemici adiuvanti ed in associazione al tamoxifene per garantire la soppressione della funzione ovarica in donne con tumore al seno positivo ai recettori per gli ormoni steroidei (E.R. e/o P.R.). Non c'è, al momento, alcuna convincente evidenza che l'uso

di analoghi del GnRH garantisca un beneficio addizionale in termini di riduzione del rischio di recidive e di mortalità oltre la chemioterapia ed il tamoxifene in quelle donne che già hanno avuto bisogno di chemio trattamento in virtù dei fattori prognostici tumorali identificati durante il tempo chirurgico. Ad ogni modo, per alcune pazienti a basso rischio di recidiva, un analogo del GnRH, associato al tamoxifene, può rappresentare un'opzione di trattamento adiuvante al posto della chemioterapia.

Seguendo tale approccio l'analogo del GnRH dovrebbe essere somministrato per almeno due o tre anni durante i quali la donna potrebbe accusare alcuni sintomi della menopausa; il tamoxifene dovrebbe essere continuato per la durata standard del trattamento, cioè cinque anni.

C. Analisi dei rischi associati a gravidanza dopo il cancro al seno: la paziente ed il nascituro

Ci sono due grandi problemi correlati alla gravidanza dopo una diagnosi di tumore al seno. Il primo, c'è da considerare il rischio di recidiva del tumore primitivo e se questo rischio è influenzato da una successiva gravidanza (ed ancora se questo rischio, eventualmente esistente, sia lo stesso per i tumori ER+ e per quelli ER-); il secondo, se ci siano correlabili rischi per il nascituro a causa della precedente diagnosi e del precedente trattamento del tumore al seno materno.

Circa il primo interrogativo meritano singolare attenzione le donne portatrici di mutazioni per gli oncogeni BRCA1/BRCA2. È risaputo che la giovane età alla prima gravidanza e la multiparità sono associate ad un rischio ridotto di cancro della mammella di donne nella popolazione generale, e tale relazione è stata investigata con particolare attenzione per quelle donne ad elevato rischio per tumore al seno dovuto alla simultanea presenza di mutazione in entrambi i due geni di suscettibilità per tale patologia (7). Per le donne portatrici di mutazione a carico di BRCA1 la multiparità (quattro figli o più) è associata ad una riduzione del rischio del 38% se comparato con quello di donne nullipare. Nondimeno, tra le portatrici di mutazione per il gene BRCA2, il rischio di tumore alla mammella aumenta di fatto con l'aumentare della parità, con rischio significativamente aumentato di sviluppare il cancro al seno pri-

ma dei 50 anni e con il rischio massimo nei due anni seguenti una gravidanza. Per questo motivo la conoscenza dell'assetto genico dei BRCA può influenzare la decisione della donna in merito alla gravidanza (8).

In merito al secondo interrogativo uno studio ha approfondito se il tumore al seno della madre potesse influenzare il prodotto del concepimento al momento della nascita utilizzando uno studio di coorte su scala nazionale di 695 nati dal 1973 al 2002 (9). Tale studio ha indicato come non si registri alcun aumento del rischio di patologia neonatale per i 216 neonati da madri con neoplasia al seno diagnosticata prima della gravidanza in termini di prematurità, basso peso alla nascita, parto di feto morto o anomalie congenite. Inoltre non c'è alcuna conseguenza clinica avversa, ad ora conosciuta, per gravidanze susseguenti a trattamento chirurgico o radioterapico per cancro al seno, fatta salva una diminuita o assente lattazione da parte del seno interessato; infatti in uno studio realizzato dal Joint Center for Radiation Therapy di Boston 22 su 23 donne gravide dopo diagnosi di tumore al seno hanno partorito, a termine, bambini normali, vivi e vitali, la rimanente paziente ha partorito un bambino con basso peso alla nascita. (10)

Concludendo questo aspetto, per quanto ci sia un'augmentata possibilità di aborto spontaneo dopo il trattamento per tumore al seno, non c'è alcuna chiara evidenza che i farmaci citotossici utilizzati nella terapia antineoplastica prima della gravidanza causino qualsivoglia effetto avverso durante lo sviluppo fetale o sul neonato. (11)

LA GRAVIDANZA DOPO IL TUMORE AL SENO

Quali effetti sulla patologia primitiva?

All'incirca il 10-15% delle pazienti con tumore al seno affronteranno una gravidanza. È possibile che lo stato di iperestrogenismo tipico della gravidanza possa stimolare la crescita della neoplasia e, di conseguenza, influenzare la comparsa di recidiva o la stessa sopravvivenza. Ad ogni modo trials clinici non hanno fornito indicazioni sul fatto che la gravidanza potesse essere, in queste circostanze, dannosa. In tutti gli studi retrospettivi di coorte e caso-controllo il rischio relativo è stato stimato

inferiore ad 1, ciò significa che, se mai, la gravidanza non solo è sicura ma probabilmente è finanche protettiva per le donne con cancro al seno. (12)

A tal proposito la possibilità di un effetto protettivo della gravidanza è stata per giunta pronunciata in uno studio dell'International Breast Cancer Study Group (IBCSG) di 94 pazienti trattate e successivamente divenute gravide (più del 40% entro i due anni dalla diagnosi) e 188 controllati-confrontati con una prognosi più favorevole. Delle 94 donne gravide, 8 hanno avuto una recidiva durante la gravidanza, 27 dopo aver completato il trattamento, ed 11 sono decedute.

Non si sono registrati decessi tra le pazienti che hanno ritardato la gravidanza per almeno 5 anni dopo la diagnosi: le 94 pazienti gravide hanno avuto una sopravvivenza libera da progressione di malattia ed una sopravvivenza generale migliore rispetto alle non gravide con un rischio relativo statisticamente significativo di 0.44. (12)

TIMING E CONCLUSIONI

Nel passato non appariva minimamente consigliabile per una donna con tumore al seno l'impegnarsi in una gravidanza o il procedere con una stimolazione ovarica finalizzata alla raccolta di ovociti per una fecondazione in vitro. La percentuale di donne che incorrono in una gravidanza dopo aver ricevuto diagnosi di tumore al seno si stima tra il 3 e l'8% (13), tra queste si registra inoltre un rischio aumentato di aborto spontaneo definito nella misura del 25% (14, 15). Al giorno d'oggi, per le donne che sopravvivono al tumore e che avviano una gravidanza ci si confronta con una sempre crescente obiettività che mostra come lo stato gestazionale non interferisca negativamente con la sopravvivenza.

Ad ogni modo è consigliabile che una donna rinvi la sua gravidanza per almeno due anni dopo una diagnosi di neoplasia mammaria (16). È inoltre consigliabile che un team multidisciplinare, dotato di uno specialista in fisiopatologia della riproduzione, si prenda in carico queste donne che affrontano la diagnosi di tumore al seno prima di avere la possibilità di generare dei figli o di donne sopravvissute alla patologia che desiderano una gravidanza, affinché non vivano ed affrontino da sole un tale stress fisico ed emotivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Fonte: O.N.S., 28 Giugno 2001.
2. Hankey BF, Miller B, Curtis R, et al. Trends in breast cancer in younger women in contrast to older women. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994; 16: 7-14.
3. Bines J, Oleske D, Cobleigh M. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:1718-29.
4. Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrhoea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control* 2002; 9:466-72.
5. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Marcus CE, et al. Immediate and long-term toxicity of adjuvant chemotherapy regimens containing doxorubicin in trials at M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *NCI Monogr* 1986; 1:105-9.
6. Goodwin PJ, Ennis P, Pritchard KI, et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17: 2365-70.
7. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen S, et al. Effect of pregnancy as a risk for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2005 Dec 20;117: 988-91.
8. Smith KR, Ellington L, ChanAY, et al. Fertility intentions following testing for a BRCA1 gene mutation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 733-40.
9. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 142-6.
10. Dow KH, Harris JR, Roy C. Pregnancy after breast-conserving surgery and radiation therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 131-137.
11. MacLean AB, Sauven P. Pregnancy and breast cancer. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guideline No 12; January 2004.*
12. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, Lindtner J, Edelmann DZ, Gudgeon A, Harvey V, Gelber RD. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 15;19(6):1671-5.
13. Del Mastro L, Catzeddu T, Venturini M. Infertility and pregnancy after breast cancer: current knowledge and future perspectives. *Cancer Treatment Rev* 2006;32:417-422.
14. Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004; 100: 465-469.
15. Velentgas P, Daling JR, Malone KE, et al. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999;85:2424-2432.
16. Calhoun K, Hansen N. The effect of pregnancy on survival in women with a history of breast cancer. *Breast Dis* 2005-2006; 23: 81-86.