

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA
DOTTORATO DI RICERCA IN GINECOLOGIA ONCOLOGICA XXIII CICLO

CANCRO E GRAVIDANZA
DIAGNOSI, TRATTAMENTO E OUTCOME
L'ESPERIENZA DELLA CLINICA OSTETRICO-
GINECOLOGICA DI MONZA

Dott.ssa IRENE CAMERONI
MATR. 550504

RELATORE Prof.ssa Nicoletta Colombo

CORRELATORE Prof.ssa Anna Locatelli

INTRODUZIONE

La diagnosi di neoplasia in gravidanza rappresenta un paradosso filosofico e biologico, una tragedia per la madre, il partner e l'intera famiglia.

La diagnosi e la cura della neoplasia è complessa per la copresenza di madre e feto. Ostetrico ed oncologo devono offrire le cure migliori alla madre rispettando il benessere fetale; a questo scopo è fondamentale la presenza e la collaborazione di un team multidisciplinare (ostetrico, oncologo chirurgo, oncologo medico, neonatologo, psicologo ecc.) che individualizzi timing e modalità di trattamento.

Non è descritto in letteratura, per la relativa rarità dell'evento e per l'assenza di ampi studi prospettici, un protocollo di diagnosi e cura dei casi di tumore diagnosticato in gravidanza; allo stesso modo, solo piccoli studi retrospettivi o case reports valutano la sicurezza dei differenti farmaci chemioterapici utilizzabili in gravidanza.

Le cure oncologiche effettuate possono altresì andare a minare il futuro fertile della paziente, intaccando negativamente la dimensione fisica, psicologica e sociale della sua vita.

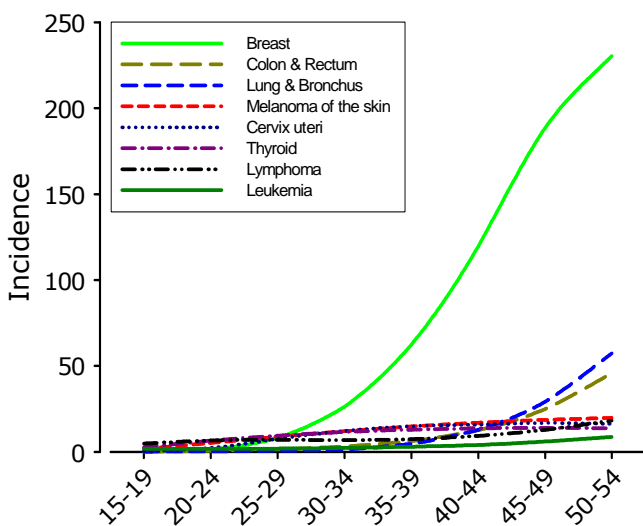
Da quanto detto si comprende che, la gestione di un evento così complesso e delicato sia ancora oggi un problema aperto.

1. EPIDEMIOLOGIA

L'esatta incidenza di tumore in gravidanza è ancora da determinare con precisione; si stima si aggiri attorno ad 1 caso su 1000 gravidanze e si ritiene essere responsabile di 1/3 delle morti materne durante la gestazione [1,2].

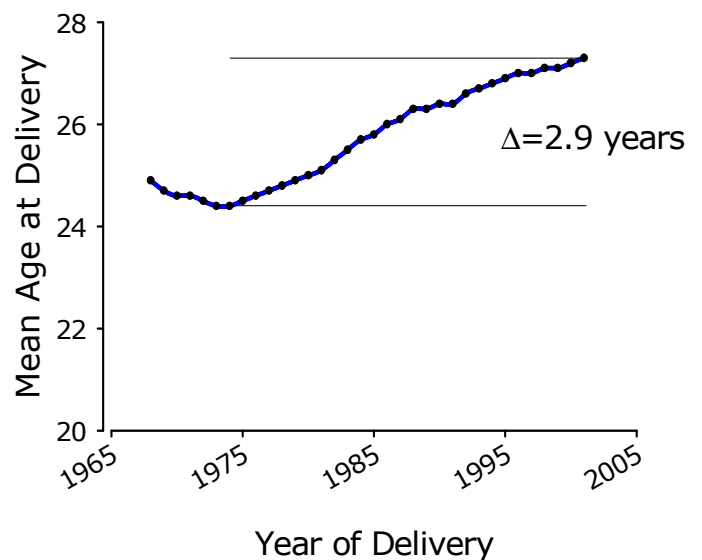
Tale incidenza è destinata ad aumentare in considerazione della sempre maggiore frequenza di gravidanze in età avanzata che va caratterizzando la società moderna (Fig.1.1; Fig.1.2).

Fig. 1.1 l'incidenza delle più comuni neoplasie nelle donne sale con l'aumentare dell'età



Ries LAG et al Cancer Statistic Review NCI-NIH

Fig. 1.2 l'età media della donna al parto è salita negli ultimi 30aa



<http://www.cdc.gov/nchs/births.htm>

I tumori che più comunemente si presentano in gravidanza sono quelli che hanno la maggiore incidenza nell'età riproduttiva della donna e cioè il tumore della mammella (1:3000), il tumore della cervice uterina (1:10000), il melanoma (2.8-5/100000), il linfoma (1:1000-1:3000 parti per il linfoma di Hodgkin/1:5000 parti per il linfoma non Hodgkin) e la leucemia (1:75000) [3]

2.METODICHE DIAGNOSTICHE

La problematica riguardante il rischio fetale legato all'uso di radiazioni ionizzanti a scopo diagnostico nel corso della gravidanza è stata ampiamente esaminata da una Commissione Europea nel 1999 (Directive MED 100) [4].

L'articolo 3 della Direttiva elaborata stabilisce che, tutte le indagini strumentali proposte al paziente debbano essere giustificate in vista di un preciso obiettivo diagnostico, tenendo conto della possibilità di accedere a metodiche alternative che non utilizzino radiazioni ionizzanti. Nel caso in cui sia necessario l'impiego di queste ultime, l'indagine dovrebbe dare risposta al quesito diagnostico somministrando la minor dose possibile di radiazione "*a dose as low as reasonably achievable*" [4].

Nel caso in cui la gravidanza non possa essere esclusa, sarebbe fondamentale porre particolare attenzione riguardo alla necessità e all'urgenza dell'esame stesso. Sarebbe inoltre auspicabile stimare la dose di radiazione da somministrare, informando adeguatamente la madre dei rischi e dei benefici legati alla procedura stessa. In questo modo la paziente potrebbe decidere se sottoporsi o meno all'esame.

Un grande numero di tecniche di imaging possono essere utilizzate come metodiche diagnostiche in gravidanza. Queste tecniche comprendono gli ultrasuoni, i raggi x, la risonanza magnetica e la medicina nucleare.

Gli ultrasuoni e la risonanza magnetica possono essere utilizzati con sicurezza in gravidanza. Un discorso specifico va fatto per i raggi x e la medicina nucleare.

2.1 INTRODUZIONE

LE ONDE

L'onda è una perturbazione dello spazio associata alla quale c'è trasporto di energia senza che sia presente trasporto di materia. Le onde si classificano in base al tipo di energia trasportata in onde elettromagnetiche ed onde meccaniche.

Le onde elettromagnetiche trasportano energia nello spazio sotto forma di un campo magnetico ed un campo elettrico oscillanti e non necessitano di un mezzo materiale per propagarsi.

Le onde meccaniche trasportano energia nello spazio sotto forma di energia meccanica ovvero di movimento di oscillazione attorno ad un punto di equilibrio da parte delle particelle attraverso le quali l'onda si propaga. Proprio per questo motivo un'onda meccanica per propagarsi ha bisogno di un mezzo materiale (es. i suoni non si possono propagare e quindi udire nel vuoto).

2.2 ULTRASUONI

Gli ultrasuoni sono onde meccaniche sonore con una frequenza più elevata del limite superiore del campo di udibilità dell'orecchio umano (compreso tra 15000 e 20000 Hertz - Hz). Il campo di frequenze degli ultrasuoni arriva fino a 2 GigaHz (2×10^9 Hz). Gli ultrasuoni utilizzati in ambito medico sono compresi tra 2 e 20 MegaHz ($2-20 \times 10^6$ Hz); la frequenza utilizzata, è scelta tenendo conto che frequenze maggiori hanno maggiore potere risolutivo ma penetrano meno in profondità. Gli ultrasuoni vengono generati da un cristallo piezoelettrico inserito in una sonda mantenuta a diretto contatto con la cute del paziente con interposizione di un apposito gel. La stessa sonda non solo emette ultrasuoni ma è anche in grado di raccogliere i segnali ultrasonori di ritorno che vengono elaborati e tradotti in immagine ecografica; questo significa che l'emissione degli ultrasuoni non deve essere continua ma pulsata.

Gli effetti biologici osservati sui tessuti irradiati con ultrasuoni possono essere classificati in quattro categorie: effetti meccanici, innalzamento della temperatura, streaming e cavitazione.

Gli effetti meccanici sono dovuti a compressioni e dilatazioni locali del tessuto ed ai movimenti ed alle forze che si generano a seguito di ciò.

L'innalzamento della temperatura è essenzialmente dovuto all'energia assorbita dal tessuto.

L'irraggiamento di un fluido con ultrasuoni induce una serie di forze traslazionali e rotazionali che agiscono sul fluido stesso generando dei movimenti a vortice; questo fenomeno è chiamato streaming.

La cavitazione consiste nella crescita e nell'oscillazione di bolle gassose all'interno dei tessuti irradiati.

Effetti meccanici, innalzamento della temperatura e streaming non hanno una soglia di intensità mentre la cavitazione può avvenire solo se le intensità in gioco superano una determinata soglia.

Solo gli ultrasuoni con un'elevata intensità possono potenzialmente causare danno d'organo [5; 6.

Gli ultrasuoni a bassa intensità utilizzati nel Real-Time imaging o comunque gli ultrasuoni a più alta intensità utilizzati nel Doppler imaging non si sono dimostrati avere effetti nocivi sul feto [7; 8.

2.3 RAGGI X

E' stato detto che le onde elettromagnetiche sono essenzialmente forme di energia che si propagano nel vuoto. Esistono numerosi tipi di onde elettromagnetiche differenti per frequenza e lunghezza d'onda come la luce visibile, le onde radio, i raggi ultravioletti, i raggi x, i raggi γ , gli infrarossi ecc.

Le onde elettromagnetiche vengono distinte in base ad origine, proprietà fisiche ed energia trasportata; i loro effetti dipendono dalle suddette caratteristiche oltre che dalla massa e dalle proprietà intrinseche del target.

Le onde elettromagnetiche si distinguono in ionizzanti e non ionizzanti:

- le onde elettromagnetiche sono dette ionizzanti quando l'energia da esse trasportata è tale da riuscire a separare molecole neutre generando ioni con cariche elettriche positive o negative o a spezzare il legame fra gli elettroni e le loro orbite attorno agli atomi (energie dell'ordine di decine di elettronvolt)
- le onde elettromagnetiche non ionizzanti invece come le onde radio, le microonde, le onde radar producono come unico effetto l'aumento del movimento molecolare.

I raggi x sono radiazioni elettromagnetiche ionizzanti.

Le radiazioni alle quali l'uomo è esposto sono le radiazioni naturali dell'ambiente, le radiazioni prodotte dall'uomo stesso e le radiazioni che hanno finalità mediche (finalità diagnostiche es. raggi x, radioisotopi in medicina nucleare; finalità terapeutiche es. raggi x in radioterapia).

Il fenomeno della ionizzazione è il primo passo per la rottura di legami chimici, formazione di radicali liberi, alterazioni biochimiche e danno molecolare come mutazioni o aberrazioni cromosomiche, denaturazione proteica, alterazione di processi biologici con conseguente perdita o alterazione della capacità riproduttiva cellulare fino alla morte della cellula stessa. Il danno al DNA è l'evento critico che può non essere riparato correttamente inducendo mutazioni che portano al cancro.

L'esposizione alle radiazioni può produrre due tipi di effetti biologici dipendenti dalla dose, l'effetto deterministico e l'effetto stocastico:

- l'effetto deterministico ha una dose-soglia e porta a grave danno cellulare fino a morte cellulare
- l'effetto stocastico non ha una dose-soglia ma risponde ad una legge lineare e cioè la probabilità che l'effetto si verifichi è direttamente proporzionale alla dose somministrata (Fig. 2.1) [9].

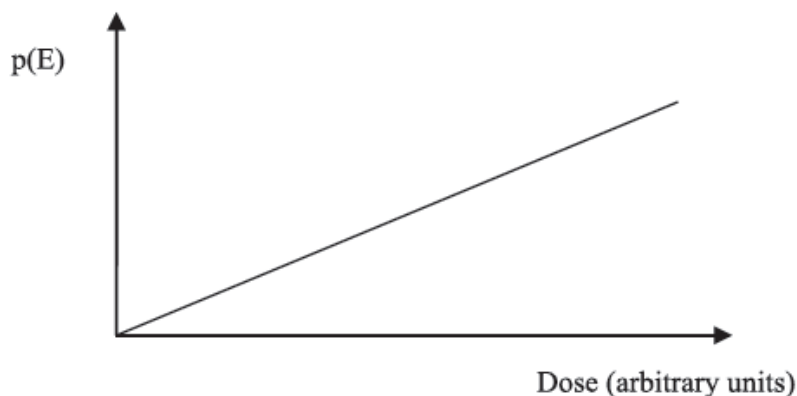


Fig. 2.1 LNT (linear no-threshold) model for stochastic effects

Da "Cancer and pregnancy; Recent Results in Cancer Research, Vol. 178 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007"

L'effetto stocastico porta ad un danno cellulare con mantenimento della capacità replicativa della cellula stessa. Le cellule coinvolte possono andare incontro a degenerazione maligna. Questo significa che anche una piccola dose può produrre degli effetti somatici e/o genetici anche se, con una probabilità molto bassa.

In base all'effetto prodotto dalla radiazione sul tipo di materiale cellulare (DNA versus non-DNA) e in base al tempo di esposizione, possono verificarsi i seguenti danni biologici: somatico, genetico e teratogeno.

Il danno somatico è quello che si verifica sull'individuo che ha ricevuto la radiazione.

Il danno genetico è quello che si verifica sulle cellule riproduttive (oociti, spermatozoi) prima che sia avvenuto un concepimento.

Il danno teratogeno è quello che si verifica sulle cellule embrionali e fetali coinvolte dall'irradiazione dopo che il concepimento è avvenuto.

L'energia ceduta alla materia dalla radiazione ionizzante cioè l'energia assorbita per unità di massa del materiale incontrato è misurata in Gray (Gy).

Il Sievert (Sv) è l'unità di misura della dose equivalente di radiazione nel Sistema Internazionale ed è una misura degli effetti e del danno provocato dalla radiazione su un organismo. Oltre al Sv si utilizza anche il suo sottomultiplo il millisievert (mSv).

Rispetto alla dose assorbita e alla sua unità di misura il Gy che riflettono in assoluto una dose di energia assorbita da una unità di massa, la dose equivalente e il Sv riflettono piuttosto gli effetti biologici della radiazione sull'organismo (1Gy di dose assorbita equivale a 1Sv di dose equivalente).

2.4 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

La risonanza magnetica nucleare (RMN) sfrutta gli effetti di un campo magnetico ad elevata intensità prodotto da un magnete. L'intensità del campo magnetico può variare da decimi di tesla per piccole macchine dedicate allo studio delle articolazioni fino a 3 tesla ed oltre per le macchine attualmente in commercio per scopi diagnostici.

L'aggettivo nucleare si riferisce al fatto che, il segnale di densità in RM è dato dal nucleo atomico dell'elemento esaminato, mentre nelle più diffuse tecniche di imaging radiologico la densità radiografica è determinata dalle caratteristiche degli orbitali elettronici degli atomi colpiti dai raggi x. Le immagini che si ottengono con la RM derivano dalle radiofrequenze emesse dai nuclei degli ioni idrogeno dopo che questi sono stati eccitati dalle radiofrequenze emesse dal magnete stesso.

Le informazioni ottenute dalle immagini di RM sono essenzialmente di natura diversa rispetto a quelle degli altri metodi di imaging infatti è possibile la discriminazione tra tessuti sulla base della loro composizione biochimica (contenuto in ioni idrogeno). Le frequenze di ritorno sono differenti a seconda delle caratteristiche chimiche dei tessuti incontrati.

La RMN è generalmente considerata innocua per il paziente poiché non vengono utilizzate radiazioni ionizzanti come nel caso dei raggi x o degli isotopi radioattivi [10; 11].

La RMN quando indicata, può essere effettuata a qualsiasi epoca gestazionale.

La presenza di protesi metalliche, clip vascolari, stent, peacemaker ed altri apparecchi medico-chirurgici metallici controindica l'esame.

2.5 I RADIOISOTOPI IN MEDICINA NUCLEARE

Gli isotopi sono atomi di uno stesso elemento chimico, quindi con uguale numero atomico Z (numero di protoni contenuti nel nucleo) ma con differente numero di massa A (numero totale di protoni e neutroni contenuti nel nucleo). Si usa indicare un isotopo facendo precedere il simbolo dell'elemento da due numeri, in basso il numero atomico e in alto il numero di massa.

Pur avendo struttura e proprietà nucleari diverse, gli isotopi sono identici per quanto riguarda le proprietà chimiche e perciò da questo punto di vista indistinguibili. La maggior parte degli elementi chimici si presenta in natura come una miscela di due o più isotopi. La percentuale in peso con cui un isotopo è presente nell'elemento si definisce "*abbondanza isotopica*". La massa atomica di un elemento è dunque la media delle masse atomiche degli isotopi presenti in un campione naturale di quell'elemento.

Gli isotopi possono essere "stabili" o "instabili cioè radioattivi", "naturali" o "artificiali". Gli isotopi radioattivi o radioisotopi o radionuclidi sono isotopi di un elemento stabile capaci di emettere radiazioni. In particolare gli isotopi con Z maggiore di 82 sono radioattivi, ma posseggono radioattività anche elementi il cui numero atomico è minore di 82 come il carbonio¹⁴ e il potassio⁴⁰.

L'utilità dei radioisotopi consiste nel fatto che, come già detto in precedenza, essi hanno le stesse proprietà chimiche degli isotopi stabili dello stesso elemento, subiscono cioè le medesime reazioni. Se per esempio, in un organismo vivente, viene introdotto un radioisotopo che sostituisce un isotopo stabile dello stesso elemento, per mezzo di un rivelatore di raggi x se ne può seguire il percorso interno.

I radioisotopi più comunemente utilizzati per la diagnostica in medicina nucleare non attraversano la placenta e rimangono nella circolazione materna; in questo caso, l'irradiazione del feto legata alla somministrazione di radioisotopi alla madre è dovuta alla capacità delle radiazioni di attraversare i tessuti materni e raggiungere il prodotto del concepimento.

Nel caso in cui invece, il radioisotopo utilizzato sia in grado di attraversare la placenta, quest'ultimo raggiungerà la circolazione fetale, si distribuirà negli organi fetali in accordo con la cinetica del farmaco e la maturità degli organi e l'irradiazione del feto sarà diretta; per esempio i radioisotopi la cui clearance è renale si accumuleranno prevalentemente a livello dei reni e della vescica fetale; un caso particolare è quello del radioiodio; in questo caso il radioisotopo si accumulerà nella tiroide fetale dopo la 12^asg (prima della 12^asg la tiroide fetale non è ancora formata) danneggiandola.

Studi recenti hanno mostrato come l'esposizione alle radiazioni varia in rapporto all'epoca di gestazione; quanto più "giovane" è la gravidanza, tanto maggiore è l'esposizione (eccezion fatta per il radioiodio sulla tiroide fetale come già sopra illustrato).

Per la valutazione della ventilazione-perfusione polmonare si utilizza per la perfusione il Tecnezio⁹⁹ e per la ventilazione lo Xenon¹²⁷ o lo Xenon¹³³. L'esposizione fetale sembra essere irrilevante [12; 13].

Per lo studio della tiroide si utilizza lo Iodio¹³¹ o lo Iodio¹²³. Anche in questo caso il rischio fetale è minimo. Al contrario la terapia con radioiodio per la malattia di Graves o per un carcinoma tiroideo potrebbe portare ad ablazione totale della tiroide fetale dopo la 12^asg [14].

L'utilizzo della medicina nucleare per la valutazione del linfonodo sentinella nel carcinoma della mammella è diventato fondamentale per la decisione della radicalità

chirurgica. La dose di radiazione assorbita è bassa e non preclude il suo uso in gravidanza [15; 16.

3.LINEE GUIDA SULL'USO DELL'IMAGING IN GRAVIDANZA

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) nel 1995 ha redatto le seguenti linee guida per l'uso di raggi x, ultrasuoni, risonanza magnetica e radioisotopi nel corso della gravidanza (Tab. 3.1) [17].

Tab. 3.1 Linee guida per l'uso della diagnostica strumentale in gravidanza (ACOG 1995)

-
- 1. Women should be counseled that x-ray exposure from a single diagnostic procedure does not result in harmful fetal effects. Specifically, exposure to less than 5 rad (0.05Gy / 5cGy) has not been associated with an increase in fetal anomalies or pregnancy loss**
 - 2. Concern about possible effects of high-dose ionizing radiation exposure should not prevent medically indicated diagnostic x-ray procedures from being performed on the mother. During pregnancy, other imaging procedures not associated with ionizing radiation, such as ultrasonography and magnetic resonance imaging, should be considered instead of x-rays when possible**
 - 3. Ultrasonography and magnetic resonance imaging are not associated with known adverse fetal effects. However, until more information is available, magnetic resonance imaging is not recommended for use in the first trimester**
 - 4. Consultation with a radiologist may be helpful in calculating estimated fetal dose when multiple diagnostic x-rays are performed on a pregnant woman**
 - 5. The use of radioactive isotopes of iodine is contraindicated for therapeutic use during pregnancy**
-

4.LA DIAGNOSI

La diagnosi e la stadiazione del tumore mediante tecniche strumentali dovrebbe, come già detto nei capitoli precedenti, limitare l'esposizione della paziente e del feto a radiazioni ionizzanti. In particolare, nel corso del primo trimestre di gravidanza, solo gli esami radiologici strettamente necessari sarebbero giustificati. Altre procedure diagnostiche come biopsie incisionali o escissionali, endoscopie e puntati midollari possono essere effettuate con sicurezza.

Poiché la sensibilità dei tessuti alle radiazioni dipende dal tasso di proliferazione e dalla differenziazione cellulare (maggiore sensibilità in caso di elevato tasso di proliferazione e bassa differenziazione), l'embrione e il feto rappresentano l'oggetto più sensibile agli effetti delle radiazioni soprattutto nelle prime fasi della gestazione (impianto, organogenesi).

I difetti fetali congeniti, sembrano avere una dose soglia attorno ai 100mGy (10cGy) al di sotto della quale gli effetti non sono quantificabili [18].

E' fondamentale ricordare che, se una procedura diagnostica è indicata dal punto di vista medico, il rischio della madre di non sottoporsi a tale procedura è maggiore del rischio di danno al feto (ACOG 1995).

Come postulato dall'American College of Radiology "no single diagnostic procedure results in a radiation dose significant enough to threaten the well-being of the developing embryo and fetus"; una dose di radiazione fetale inferiore ai 100mGy (10 cGy) non è comunque una ragione per interrompere la gravidanza come affermò anche Naumburg nel 2001 "doses reached with properly executed diagnostic procedures (i.e. below 100mGy) do not entail increased risk of deterministic effects, including either prenatal death or malformation or mental retardation compared to the background incidence of these entities" [18].

Le procedure diagnostiche regolarmente effettuate che forniscono una dose di radiazione inferiore a 100mGy (10cGy) non producono effetti deterministici; effetti stocastici sono possibili anche se improbabili (Tab.4.1; Tab.4.2) [1].

Tab. 4.1 dose fetale assorbita per procedure diagnostiche comuni

esame	cGy
Rx cranio, torace, colonna cervicale, arti	< 0.0005
Mx	0.01
Rx pelvi, addome	0.2
TAC torace	0.01-1.3
TAC addome	0.8-3
TAC pelvi	2.5-8.9

Tab. 4.2 dose fetale assorbita per procedure diagnostiche di medicina nucleare

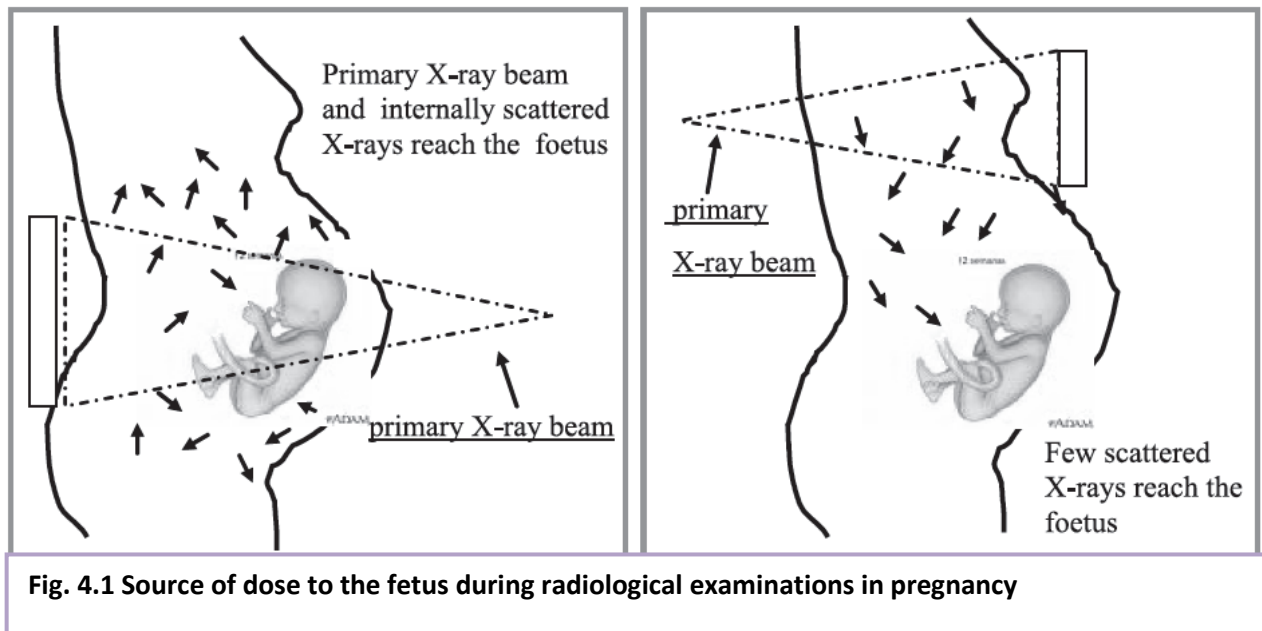
Da "Cancer and pregnancy; Recent Results in Cancer Research, Vol. 178 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007"

Tab. 4.2 Fetal whole body dose from common nuclear medicine examinations in early pregnancy and at term				
Radiopharmaceutical	Procedure	Administered activity (MBq)	Early (mGy)	9 months (mGy)
^{99m} Tc	Bone scan (phosphate)	750	4.6-4.7	1.8
^{99m} Tc	Lung perfusion (MAA)	200	0.4-0.6	0.8
^{99m} Tc	Lung ventilation (aerosol)	40	0.1-0.3	0.1
^{99m} Tc	Thyroid scan (pertechnetate)	400	3.2-4.4	3.7
^{99m} Tc	Red blood cell	930	3.6-6.0	2.5
^{99m} Tc	Liver colloid	300	0.5-0.6	1.1
^{99m} Tc	Renal DTPA	750	5.9-9.0	3.5
⁶⁷ Ga	Abscess/tumour	190	14-18	25
¹²³ I	Thyroid uptake	30	0.4-0.6	0.3
¹³¹ I	Thyroid uptake	0.55	0.03-0.04	0.15
¹³¹ I	Metastases imaging	40	2.0-2.9	11.0

DTPA, diethylenetriamine pentaacetic acid; MAA, macroaggregated albumin

Nella maggior parte delle indagini radiologiche nelle quali utero e pelvi non sono esposte direttamente ai raggi x, la dose di radiazione alla quale utero e feto sono esposti in caso di gravidanza è dovuta in parte alla dispersione dal tubo a raggi x ed in parte alle radiazioni disperse all'interno dell'organismo ed è inferiore a 1 mSv (1mSv = 1mGy) (Fig.4.1) [19].

Da "Cancer and pregnancy; Recent Results in Cancer Research, Vol. 178 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007"



Poiché questa radiazione, per quanto scarsamente rilevante dal punto di vista biologico sia comunque presente, la schermatura addominale e del compartimento fetale in corso di esposizione ai raggi x è utile per proteggere dalle radiazioni primarie dal tubo a raggi x ma resta comunque inefficace nei confronti delle radiazioni che si disperdono all'interno dell'organismo (Fig.4.1).

L'uso della schermatura non è raccomandata in caso di indagini dentistiche considerata la distanza del tubo radiogeno dall'addome.

Se l'esecuzione di una metodica strumentale a raggi x è necessaria in presenza di una paziente gravida, è sempre fondamentale dare risposta ai seguenti quesiti:

1. valutare sempre la possibilità di utilizzare metodiche alternative innocue per il feto (ultrasuoni, RMN)

2. se non è possibile ottenere le informazioni necessarie con metodiche innocue per il feto, posticipare l'esecuzione dell'esame dopo il parto se non si tratta di indagine urgente
3. se l'esame è indifferibile (sospetto di neoplasia, politrauma, sospetto di embolia polmonare ecc.):
 - usare tutte le misure tecniche possibili per ridurre la dose
 - prevedere l'entità della dose che verrà somministrata
 - informare la paziente e il team medico coinvolto dei rischi associati alla metodica
 - quantificare la dose somministrata durante l'indagine

Gli studi sugli animali hanno concluso che alte dosi di radiazioni ionizzanti (da 1 a 2Gy) causano:

- i. più frequentemente aborto nella fase dell'impianto piuttosto che effetti teratogeni (legge del "all or nothing" cioè legge del "tutto o nulla")
- ii. più frequentemente effetti teratogeni, Intrauterine Growth Restriction (IUGR) o morte endouterina fetale (MEF) nella fase dell'organogenesi
- iii. più frequentemente IUGR o ritardo mentale nella fase fetale [20; 21; 22.

Gli studi sull'uomo derivanti prevalentemente dai sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki concludono abbastanza concordemente con quanto detto sopra e cioè che, durante la prima fase di sviluppo fetale, l'esposizione alle radiazioni conduce più frequentemente a morte fetale e ad aborto spontaneo piuttosto che a difetti congeniti.

Fra l'8^asg e la 25^asg il rischio maggiore legato all'irradiazione fetale è il danno al Sistema Nervoso Centrale. Fra l'8^asg e la 15^asg una dose attorno a 1000mGy (100cGy) comporta un rischio di ritardo mentale severo (riduzione del QI di 30 punti, approssimativamente una riduzione del 40% del QI). Un ritardo mentale è possibile

anche fra la 16^asg e la 25^asg per dosi superiori a 1000mGy (100cGy); al di sotto di questa dose soglia il rischio è molto basso a quest'epoca gestazionale (Fig.4.2).

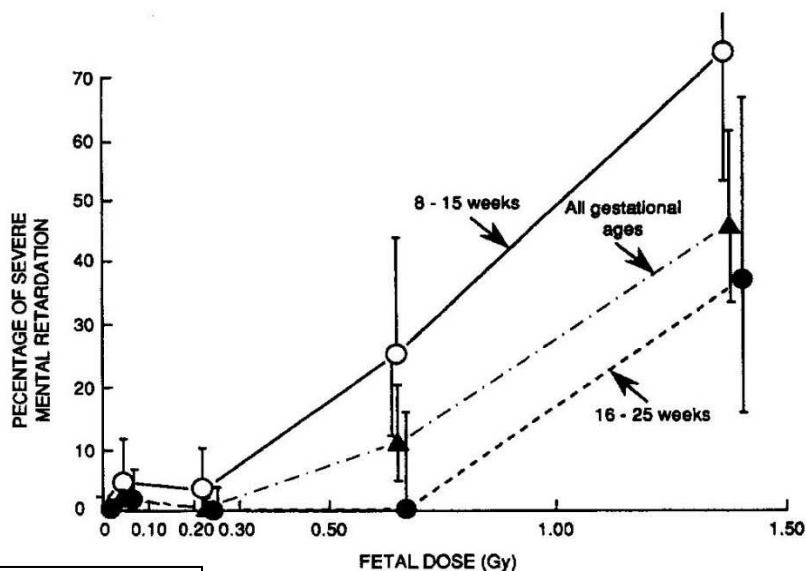


Fig. 4.2

Effects of ionizing radiation on severe mental retardation in fetuses exposed at various gestational ages to the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki (1 Gy = 100 rad). The bar lines represent 90 percent confidence levels.

Da "Williams Obstetrics 21th Edition" capitolo 42, pagina 1149

Le evidenze suggeriscono che non esiste un rischio aumentato di malformazioni fetali, IUGR o aborto spontaneo per una dose di radiazioni assorbita inferiore a 5cGy ed ancora, il rischio di malformazioni maggiori non è aumentato in caso di una dose di radiazione assorbita inferiore a 20cGy [22].

L'effetto stocastico che include il rischio di sviluppo di vari tipi di neoplasie può conseguire all'esposizione del feto a radiazioni. E' stato stimato un rischio di neoplasia maligna fra 0 e 15 anni dopo esposizione in utero a radiazioni di 0.006%/mGy. Se si considera l'intera vita il rischio potrebbe essere di 0.015%/mGy [1].

5. ANESTESIA E TERAPIA CHIRURGICA

L'incidenza di chirurgia non ostetrica nel corso della gravidanza è pari a 0.75-2% (colecistite, appendicite, cisti ovariche ecc.).

Il rischio di outcome avverso della gravidanza non sembra essere aumentato nelle pazienti che vengono sottoposte a procedure chirurgiche ed anestesiolgiche non complicate. Questo rischio può aumentare in caso di complicanze legate alla patologia in atto o alle procedure (es. appendicite perforata con peritonite, polmonite ab ingestis ecc.).

Un primo grosso studio pubblicato nel 1990 da Mazze RI e Källén B che riguardava l'outcome della gravidanza in un gruppo di 5405 pazienti gravide operate per patologie non ostetriche (41% nel primo trimestre, 35% nel secondo trimestre e 24% nel terzo trimestre; 16% laparoscopie eseguite prevalentemente nel primo trimestre; anestesia generale in più del 50% dei casi) su un totale di 720000 gravidanze dal 1973 al 1981 dal registro di nascite Svizzero concluse che:

- la maggiore morbilità perinatale nelle pazienti operate era legata più alla patologia in atto che agli effetti avversi di chirurgia e anestesia
- l'incidenza di basso peso alla nascita, parto pretermine e morte neonatale era maggiore nel gruppo delle pazienti operate
- l'incidenza di MEF e malformazioni congenite non era significativamente maggiore nel gruppo delle pazienti operate [23].

Un più recente studio pubblicato da Cohen-Kerem et al. nel 2005 riguardante una revisione di più di 12000 casi di chirurgia non ostetrica in gravidanza concludeva che:

- non era presente un aumentato rischio di aborto e anomalie congenite
- l'incidenza di parto pretermine era pari all'8.2%

- era importante un'adeguata analgesia e tromboprolifassi nel postoperatorio [24.

Ancora, rispetto alla sicurezza dell'anestesia in gravidanza, un recente studio pubblicato nel 2006 da Ni Mhuireachtaigh R et al. ribadisce che gli effetti sul feto sono correlati all'ipotensione, all'ipossia, all'ipotermia e all'alterazione del metabolismo glucidico che l'anestesia induce piuttosto che all'uso stesso di farmaci anestetici [25.

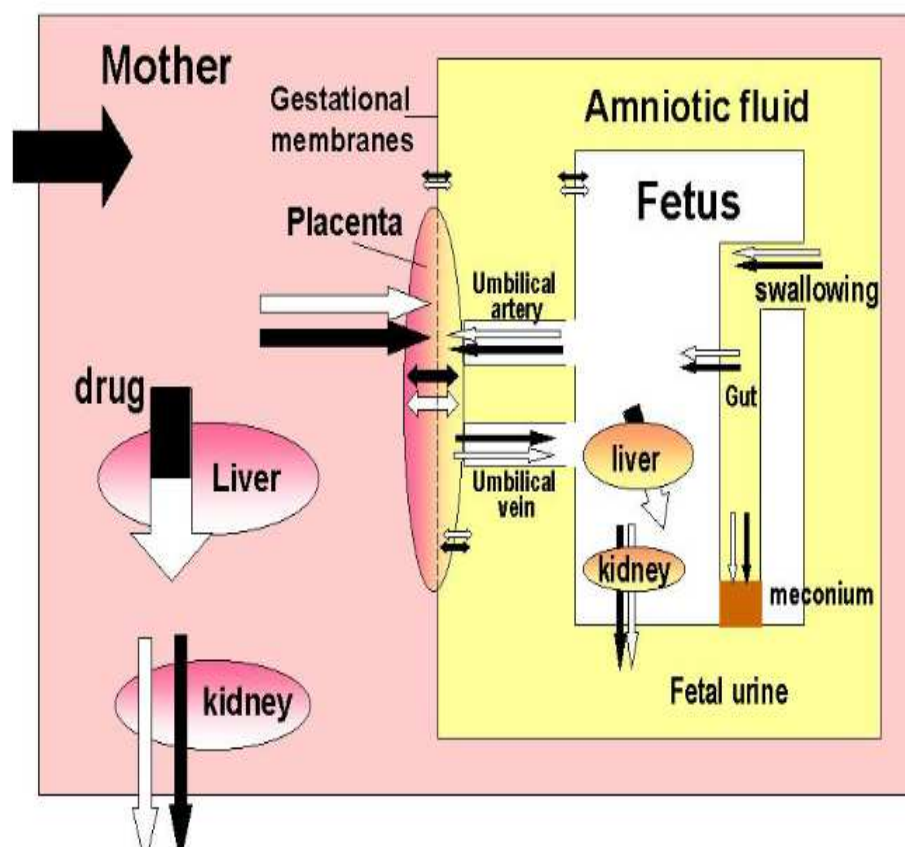
Anche la tecnica laparoscopica è sicura in mani esperte (desiderabile pneumoperitoneo di 10mmHg, durata intervento attorno ai 25-90min) e viene utilizzata sempre più frequentemente nel primo trimestre di gravidanza per il trattamento di masse annessiali, colecistectomia e appendicectomia. Sarebbe consigliabile la tecnica open anziché l'utilizzo dell'ago di Verres per evitare la perforazione uterina [26; 27; 28.

Per valutare l'impatto della laparoscopia sull'outcome perinatale, Reedy et al. utilizzò di nuovo i dati del registro nascite Svizzero dal 1973 al 1993; il database conteneva i dati di 2 milioni di parti. In questo lasso di tempo erano state effettuate 2181 laparoscopie e 1522 laparotomie; confrontando gli esiti neonatali nel gruppo pazienti operate versus pazienti non operate gli autori trovarono un aumentato rischio di parto pretermine, basso peso alla nascita e IUGR nel gruppo operate ma non dimostrarono differenze del suddetto outcome se si consideravano le due tecniche operatorie laparoscopia versus laparotomia. Il rischio di malformazioni congenite non differiva nel gruppo operate versus il gruppo non operate [29; 30; 31.

6.CHEMIOTERAPIA

Quando si tratta una gestante con chemioterapici è necessario tenere presente le modificazioni fisiologiche che si verificano durante la gravidanza incluso l'aumento del volume plasmatico (di circa il 50%), l'aumento della clearance renale dei farmaci, la presenza del terzo spazio creato dalla presenza del liquido amniotico e la più rapida ossidazione epatica (Fig. 6.1).

Fig. 6.1 modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche indotte dalla gravidanza



Tutto questo può ridurre la concentrazione attiva del farmaco se paragonata a quella di una paziente del medesimo peso non in gravidanza; ciononostante, non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti gravide in terapia con chemioterapici perciò non è chiaro se queste pazienti debbano essere trattate con dosi di farmaco

differenti. Dalla povertà di letteratura il concetto corrente è che, non essendoci evidenze che le pazienti gravide debbano essere trattate con dosi diverse rispetto a quelle standard usate per le pazienti non gravide, anche in gravidanza la dose di chemioterapico somministrata sarà basata sulla valutazione di peso ed altezza della paziente.

La maggior parte dei farmaci chemioterapici hanno un peso molecolare inferiore a 600kDa perciò tutti questi potrebbero passare attraverso la placenta e raggiungere il feto. Esistono pochi studi a riguardo e con risultati contrastanti [32].

Praticamente tutti i farmaci chemioterapici si sono dimostrati teratogeni nella fase di sperimentazione sull'animale ma, il dosaggio di chemioterapico usato nell'uomo, è spesso più basso del dosaggio minimo teratogenico dimostrato sull'animale [33; 34].

Una predisposizione genetica potrebbe spiegare la differente suscettibilità teratogenica del paziente al farmaco e certamente la dose e l'epoca gestazionale di esposizione influenza gli effetti.

L'utilizzo di farmaci chemioterapici nel corso del primo trimestre aumenta il rischio di aborto spontaneo e malformazioni maggiori [35; 36].

L'utilizzo di farmaci chemioterapici nel primo trimestre di gravidanza è associato ad un rischio pari al 10-20% di malformazioni maggiori rispetto all'incidenza di malformazioni maggiori nella popolazione generale che è pari al 3% [37].

Oltre al diretto potenziale teratogeno, gli agenti chemioterapici possono agire negativamente sulla gravidanza in altro modo nel secondo e terzo trimestre causando MEF, IUGR e basso peso alla nascita ma il vantaggio della terapia in questo caso ne giustifica il suo utilizzo nel secondo e terzo trimestre [36].

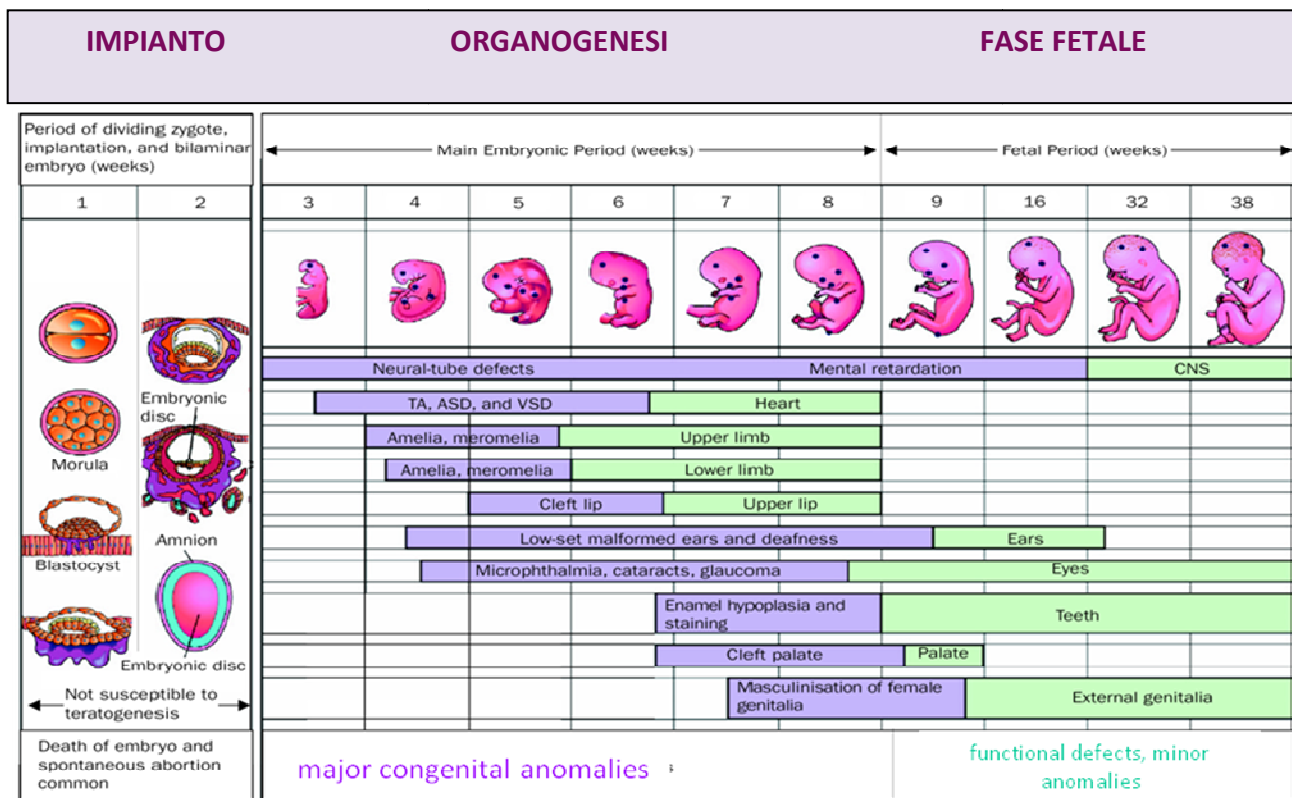
Il maggior rischio di aborto o danno fetale dipende dal periodo di esposizione e dal tipo di chemioterapia; a riguardo la gravidanza può essere divisa in 3 FASI (Fig. 6.2):

1. IMPIANTO

2. ORGANOGENESI

3. FASE FETALE

Fig. 6.2 fasi dello sviluppo fetale



1. IMPIANTO

L'impianto comprende il periodo che va dal concepimento ai primi 10 giorni di gestazione; le cellule totipotenti coinvolte in questa fase sottostanno al fenomeno del "tutto o nulla" ("all-or-nothing") e cioè, quando troppe cellule vengono danneggiate, si va incontro ad aborto spontaneo; in caso contrario la gravidanza avrà decorso regolare senza complicanze.

2. ORGANOGENESI

L'organogenesi comprende il periodo che va dai 10 giorni all'8^asg. Questa fase è quella caratterizzata da massima vulnerabilità, con un'incidenza di malformazioni maggiori compresa fra il 10 e il 20% ed il danno dipende dal numero e dal tipo di agenti chemioterapici utilizzati [33; 37].

Il rischio malformativo per numero di farmaci chemioterapici utilizzati è del 17% per singolo agente e del 25% per combinazione di farmaci [38].

Il rischio malformativo fetale per tipo di farmaco chemioterapico utilizzato è, considerando tutti gli agenti citotossici del 17%, escludendo gli antagonisti dei folati il rischio si abbassa al 6%.

Quindi concludendo:

- la chemioterapia fino alla 10^asg è controindicata
- ancora meglio, poiché il sistema nervoso centrale (SNC), gli occhi, l'apparato genitale e il sistema emopoietico restano vulnerabili, è consigliabile posticipare l'inizio della chemioterapia dopo la 14^asg

3.FASE FETALE

La fase fetale comprende il periodo che va dall'8^asg fino al termine della gravidanza; in questa fase la chemioterapia non aumenta il rischio malformativo ma è aumentato piuttosto il rischio di IUGR, preeclampsia, pancitopenia del neonato (1/3 dei casi) e infezioni o sanguinamento per pancitopenia materna [36].

Quindi concludendo:

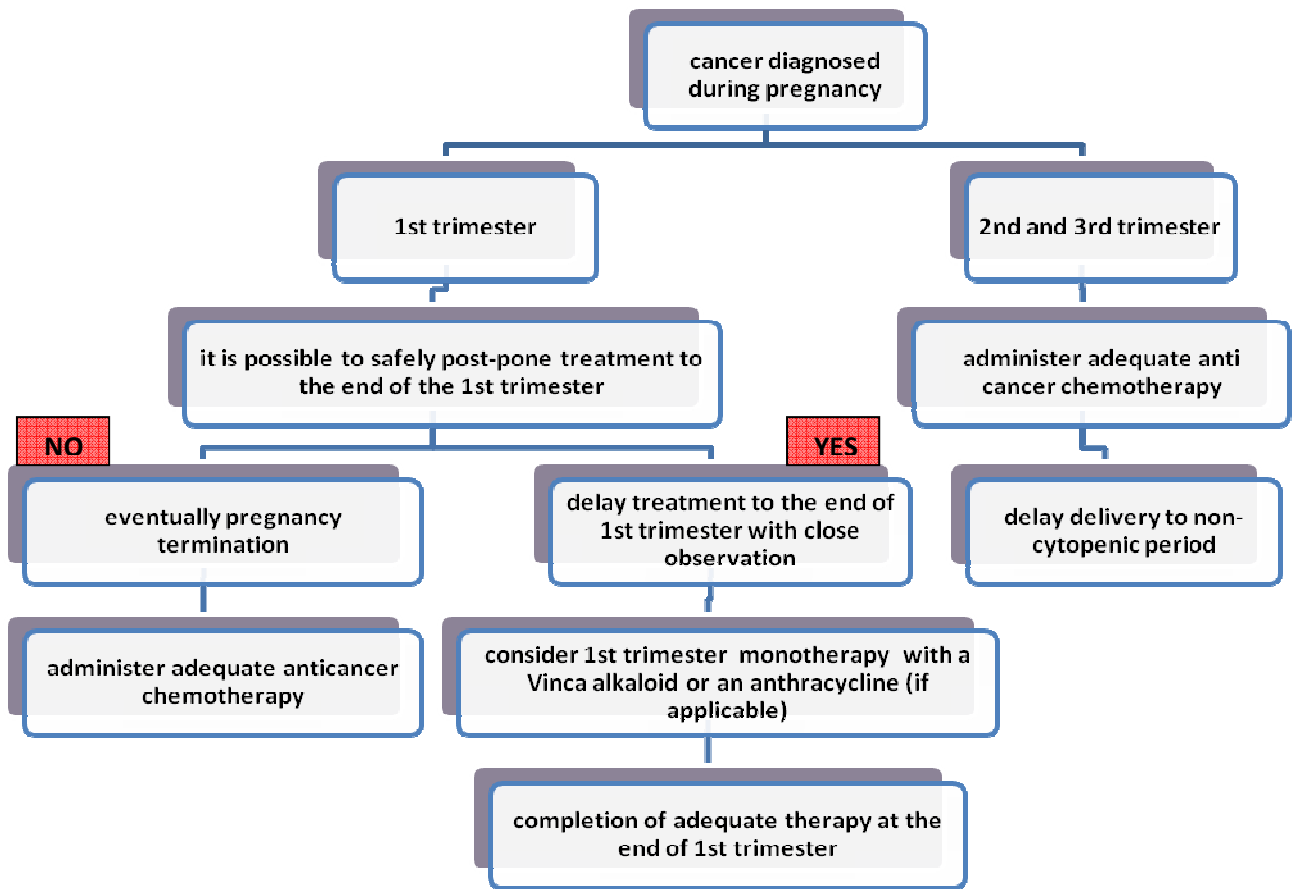
- è consigliabile posticipare il parto di 3-4 settimane dall'ultimo ciclo di chemioterapia
- è consigliabile non somministrare farmaci chemioterapici dopo la 35^asg [39].

Riguardo agli effetti a lungo termine della chemioterapia sul SNC (organo che procede nel suo sviluppo nel corso di tutta la gestazione), sulla fertilità e sulle neoplasie secondarie nell'età pediatrica e adolescenziale, i pochi studi di follow-up sembrano non mostrare effetti negativi [40].

L'allattamento è controindicato in corso di chemioterapia per il passaggio dei farmaci nel latte materno.

Qui di seguito, è mostrato un algoritmo per l'uso di farmaci chemioterapici in gravidanza (Fig. 6.3).

Fig. 6.3 algoritmo per il trattamento delle pazienti gravide con chemioterapia



Da: "Cancer and pregnancy; Recent Results in Cancer Research, Vol. 178 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007"

7.AGENTI CHEMIOTERAPICI

Passiamo ora brevemente in rassegna dei più comuni chemioterapici utilizzati e della loro sicurezza in gravidanza.

ANTIMETABOLITI

I farmaci chemioterapici a maggior potenziale teratogeno sono gli antagonisti dei folati (metotrexate, 5-fluorouracile); gli antagonisti dei folati interferiscono con il ciclo cellulare mimando un substrato per la costruzione di DNA ed RNA e sono altamente associati a teratogenicità, pertanto il loro uso è sconsigliato in gravidanza [33; 41; 42; 43; 44.

ANTIBIOTICI CHEMIOTERAPICI

ANTRACICLINE

Le antracicline sono utilizzate per la cura di numerosi tipi di neoplasie: linfoma, leucemia, carcinoma della mammella, del polmone, della vescica e carcinoma gastrico.

Le esperienze durante la gravidanza sono limitate all'uso di doxorubicina, epirubicina e daunorubicina. Doxorubicina ed epirubicina possono essere usate con relativa tranquillità [33; 45; 46.

L'idarubicina che è molto più lipofila delle altre antracicline è da evitare in gravidanza per il maggior passaggio transplacentare e i maggiori effetti teratogeni sul feto (segnalate in letteratura MEF). I suoi effetti negativi riguardano il più delle volte la cardiotoxicità [33; 46; 47; 48; 49; 50; 51.

ALTRI ANTIBIOTICI CHEMIOTERAPICI

L'esperienza dell'uso in gravidanza di mitomicina C, actinomicina D e inibitori della topoisomerasi (etoposide) è estremamente limitata perciò il loro uso in gravidanza non è raccomandato.

AGENTI ALCHILANTI

Gli agenti alchilanti sono ritenuti sicuri in gravidanza (cisplatino, carboplatino, ciclofosfamide). Si tratta dei farmaci più comunemente utilizzati per differenti tipi di neoplasie come il carcinoma della mammella, il carcinoma dell'ovaio, il carcinoma della vescica, il linfoma di Hodgkin e il linfoma non Hodgkin.

L'esposizione nel primo trimestre di gravidanza è più frequentemente associato a malformazioni renali, gastroenteriche e limbiche. Non è segnalato invece alcun aumento di incidenza di neoplasie dell'infanzia per i figli di madri esposte ad agenti alchilanti in gravidanza [33; 44; 51; 52; 53].

AGENTI ANTIMITOTICI

ALCALOIDI DELLA VINCA

Gli alcaloidi della Vinca sono utilizzati generalmente associati ad altri chemioterapici. Vincristina e Vinblastina sembrano essere meno teratogeni rispetto agli altri chemioterapici probabilmente per la loro forte affinità con le proteine plasmatiche; sembrano pertanto relativamente sicure in monoterapia e non sembrano essere associate a neurotossicità fetale [36; 38; 51; 53; 54].

TAXANI

L'esperienza dell'uso di Paclitaxel in gravidanza è estremamente limitato e il numero di casi riportati è davvero esiguo.

Perciò l'uso dei taxani è da sconsigliarsi nel corso della gravidanza [55; 56; 57; 58].

MISCELLANEI

RITUXIMAB

Il Rituximab è parte integrante del trattamento del linfoma non-Hodgkin di grado intermedio; nonostante i pochi studi non sembrerebbe essere associato ad un outcome fetale avverso [59; 60; 61; 62].

INTERFERONE ALFA

Utilizzato in caso di melanoma metastatico, non sembra essere associato ad outcome fetale avverso [63; 64.

IMATINIB

Inibitore della tirosin-chinasi, terapia d'elezione per la leucemia mieloide cronica e per i tumori gastroenterici stromali, è sconsigliato in gravidanza per gli effetti teratogeni segnalati sul modello animale [65; 66; 67.

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN)

Anticorpo monoclonale che blocca il recettore dell'EGF2 (Epidermal Growth Factor 2) ed è somministrato alle pazienti con carcinoma della mammella.

Sono segnalati solo due studi dell'uso di tale molecola in corso di gravidanza [68; 69.

TAMOXIFENE

Utilizzato nei casi di carcinoma mammario con recettori per gli ormoni positivi.

Gli studi del suo utilizzo in gravidanza sono pochi perciò non è raccomandato [70.

ATRA (ALL-TRANS RETINOIC ACID)

Utilizzato nei pazienti con leucemia promielocitica.

Trattasi di un derivato della vitamina A pertanto altamente associato a teratogenicità fetale [48; 71; 72.

8.RADIOTERAPIA

Le radiazioni terapeutiche (radioterapia) invece, che constano di dosi elevate di raggi x, producono entrambi gli effetti deterministico e stocastico e sono sconsigliate in gravidanza.

Nei soggetti umani gli effetti più deleteri dell'irradiazione embrionale e fetale a dosaggi terapeutici variano da quelli deterministici (aborto, teratogenicità, ritardo mentale, IUGR) a quelli stocastici (leucemia e tumori dell'infanzia con un'incidenza pari a 2-3/1000 fino a 3-4/1000) (vedi Capitolo 4).

Il rischio di occorrenza di tali effetti dipende dall'epoca gestazionale in cui l'esposizione avviene.

9.CONTROLLO DEI SINTOMI

I sintomi e gli effetti collaterali materni derivanti dalla presenza della neoplasia e dall'eventuale uso in gravidanza di chemioterapici comprendono dolore, nausea, vomito, neutropenia e suscettibilità alle infezioni, fenomeni tromboembolici ecc. che richiedono un pronto intervento con terapia di supporto (antidolorifici, antiemetici, antibiotici, antitrombotici ecc.).

DOLORE

Il paracetamolo è sicuro in gravidanza e rappresenta l'analgésico di prima linea.

Gli antiinfiammatori non steroidei sono generalmente evitati poiché portano alla chiusura prematura del dotto arterioso inibendo la produzione delle prostaglandine (PGE₂). Ciononostante la chiusura del dotto è rara prima della 27^asg e si risolve a 24h dalla sospensione del farmaco perciò l'uso dell'indometacina (utilizzata anche come tocolitico in caso di minaccia di parto pretermine) è sicuro. L'uso di antiinfiammatori non steroidei agisce anche sul rene fetale inducendo oligoidramnios reversibile.

Gli oppiacei possono essere utilizzati in caso di dolore severo e se utilizzati vicino al parto è necessario avvertire i pediatri per le eventuali conseguenti crisi di astinenza del neonato.

NAUSEA E VOMITO

Nausea e vomito sono tipici nel primo trimestre della gravidanza così come in caso di neoplasia o in corso di chemioterapia.

Gli agenti antiemetici di prima linea sono la metoclopramide, la prometazina, la proclorperazina, il domperidone ecc. che possono essere usati in combinazione. I suddetti antiemetici sono stati utilizzati diffusamente e non si sono dimostrati teratogeni sul feto.

L'ondansetrone è diffusamente usato per i pazienti oncologici in corso di chemioterapia; il suo uso in gravidanza è limitato all'iperemesi severa e come seconda linea terapeutica; comunque risultati incoraggianti rispetto alla sua sicurezza in gravidanza stanno emergendo in letteratura.

Il prednisone è un'efficace terapia di seconda linea che dovrebbe essere utilizzata solo dopo il fallimento di farmaci di prima linea per la sua debole associazione con la labiopalatoschisi segnalata nei neonati di madri che hanno fatto uso di steroidi nel primo trimestre di gravidanza.

INFEZIONI

La gravidanza è uno stato di aumentata suscettibilità alle infezioni. Le infezioni nei pazienti oncologici immunodepressi possono essere ancora più aggressive e perciò dovrebbero essere immediatamente trattate. Quindi in caso di infezione in una gravidanza complicata dalla presenza di una neoplasia è importante non ritardare l'inizio di una terapia antibiotica.

Fra gli antibiotici, la categoria delle penicilline risulta essere la categoria di prima linea. Il dosaggio deve però essere aumentato in gravidanza; la combinazione di amoxicillina e acido clavulanico è efficace contro aerobi e anaerobi anche se è stato segnalato essere associato ad enterocolite necrotizzante del neonato.

Cefalosporine e metronidazolo sono sicure in gravidanza e sono utilizzate come terapia ad ampio spettro in combinazione con altri antibiotici.

I macrolidi sono sicuri ed utilizzati in caso di allergia a penicilline, polmonite nosocomiale e rottura di membrane pretermine. La claritromicina è sicura e sembra avere minor incidenza di effetti collaterali gastrici materni rispetto all'eritromicina [73].

La nitrofurantoina può essere utilizzata con sicurezza nelle infezioni delle vie urinarie tenendo presente però che può associarsi a malattia emolitica del neonato se usata presso il termine.

Il trimetoprim deve essere evitato nel primo trimestre di gravidanza per la sua azione di antagonista dei folati.

La gentamicina può essere utilizzata nella sepsi da GRAM negativi o nella profilassi delle endocarditi batteriche. Gli aminoglicosidi si associano a danno dei nervi cranici soprattutto l'uso di streptomina più che gentamicina o tobramicina.

L'imipenem e il meropenem sono stati utilizzati in gravidanza ma sono necessari ulteriori dati che confermino la loro sicurezza.

I chinolonici come la ciprofloxacina sono da evitare in gravidanza perché sembrano causare artropatie congenite.

Le tetracicline sono controindicate in gravidanza per l'epatotossicità materna e poiché associate a decolorazione dei denti fetali e inibizione della crescita ossea fetale [74].

FENOMENI TROMBOEMBOLICI

La gravidanza è per definizione uno stato di ipercoagulabilità con un significativo aumentato rischio di eventi tromboembolici fino a 6 settimane dopo il parto. La concentrazione dei fattori procoagulanti è maggiore con una contemporanea riduzione della fibrinolisi. Il ritorno venoso è ostacolato dalla presenza dell'utero gravido e la stasi venosa interessa prevalentemente l'arto inferiore sinistro rispetto al destro. Il parto causando un trauma delle vene pelviche aumenta il rischio trombotico. Poiché il cancro di per sé è un evento protrombotico è fondamentale tenere presente l'eventuale tromboprofilassi nel corso della gravidanza. Fattori di rischio aggiuntivi come l'età superiore a 35aa, il body mass index (BMI) elevato, la presenza di fattori trombofilici e la grande multiparità giustificano la tromboprofilassi con eparina a basso peso molecolare (LMWH) antenatale e in puerperio. Fattori di rischio temporanei come la disidratazione, la chirurgia, l'infezione e i viaggi aerei prolungati richiedono tromboprofilassi per il periodo di durata del fattore di rischio coinvolto.

10.MANAGEMENT OSTETRICO

La cura di una paziente gravida con una neoplasia rappresenta una sfida per il medico e per tutte le figure professionali coinvolte poiché solleva un dilemma etico e terapeutico: un'appropriate diagnosi e un tempestivo trattamento può salvare la vita alla madre ma avere effetti devastanti sul feto.

L'incidenza di neoplasia in gravidanza è approssimativamente pari a 1 caso su 1000 nati vivi. Poiché sempre più frequentemente la donna posticipa la sua prima gravidanza alla terza e quarta decade di vita, ci si aspetta un aumento dell'incidenza di tale evento.

Il management in questi casi coinvolge un team multidisciplinare costituito da ostetrici, oncologi chirurghi, oncologi medici, radiologi, neonatologi, ostetriche, infermiere, psicologi ecc. [75].

La gravidanza generalmente non influenza la storia naturale del tumore, la sopravvivenza di una paziente gravida con un certo tipo di tumore ad un determinato stadio non è dissimile da quella di una paziente non gravida con il medesimo tumore. I fisiologici cambiamenti legati allo stato gravidico possono però simulare e quindi celare sintomi suggestivi di malattia con un ritardo alla diagnosi; basti pensare al caso del carcinoma mammario che può essere tardivamente diagnosticato per le fisiologiche modificazioni delle mammelle in gravidanza o al melanoma che può essere mistificato dalla fisiologica iperpigmentazione gravidica o al carcinoma della cervice uterina che può mimare le perdite ematiche del primo trimestre o la minaccia d'aborto.

Inoltre la presenza della gravidanza può influenzare il metabolismo dei farmaci e aumentare il rischio di trombosi ed infezioni, come descritto nei capitoli precedenti.

10.1 MODIFICAZIONI FISILOGICHE INDOTTE DALLA GRAVIDANZA

MODIFICAZIONI CARDIOVASCOLARI

Le resistenze vascolari periferiche si riducono più del 40% in gravidanza in seguito alla caduta delle resistenze della muscolatura liscia arteriosa. Il risultato è una caduta della pressione diastolica di circa 5-15mmHg fino alla fine del primo trimestre, pressione che successivamente torna ai livelli pregravidici.

La frequenza cardiaca, lo stroke volume e la contrattilità miocardica aumentano portando ad un incremento della gettata cardiaca del 50% dalla 24^asg fino al termine, eccetto in posizione supina quando l'utero gravido causa una compressione aorto-cavale. La gettata cardiaca aumenta ulteriormente del 30-50% durante il travaglio. Dopo il parto si verifica una sorta di autotrasfusione di più di 1 litro di sangue con conseguente incremento della gettata cardiaca che rientrerà nei livelli pregravidici entro 2 settimane dal parto.

MODIFICAZIONI RESPIRATORIE

La paziente gravida frequentemente si lamenta di una sensazione di respiro corto che nelle pazienti con cancro fa immediatamente pensare alla presenza di metastatizzazione polmonare. Comunque in gravidanza c'è un progressivo aumento del fabbisogno di ossigeno poiché il progesterone aumenta la sensibilità dei centri respiratori alla pressione di CO₂ risultando in un aumento dell'alcalosi respiratoria. La frequenza respiratoria, la Peak Expiratory Flow Rate (PEFR), il Forced Expiratory Volume in the 1st second (FEV₁) e la capacità vitale rimangono le medesime mentre il volume residuo si riduce del 20%.

MODIFICAZIONI DEL SISTEMA URINARIO

In gravidanza la dimensione renale aumenta di circa 1cm e gli ureteri fisiologicamente si dilatano a causa degli effetti rilassanti del progesterone sulle

fibrocellule muscolari lisce e della maggiore pressione esercitata a livello degli ureteri da parte dell'utero gravido.

All'incremento del flusso ematico renale e della filtrazione glomerulare conseguono più bassi livelli di azotemia e creatininemia.

MODIFICAZIONI EMATOLOGICHE

L'anemia non è un evento infrequente in gravidanza ed è dovuta in parte ad una emodiluizione conseguente all'aumento del volume plasmatico in entità maggiore rispetto all'aumento del numero dei globuli rossi ed in parte ad un deficit di ferro. L'assorbimento del ferro da parte dell'intestino, la capacità ferro-legante e la transferrina aumentano per l'aumentata domanda; ciononostante il ferro nel siero e la ferritina tendono a ridursi.

Un emoglobina sopra i 10.5mg/dl non richiede indagini specifiche in gravidanza.

Il numero di leucociti in gravidanza aumenta fisiologicamente mentre si può presentare una piastrinopenia fisiologica (da sequestro placentare) entro le 109000 piastrine/l.

METABOLISMO DEI FARMACI

Le modificazioni che si verificano in gravidanza influenzano l'efficacia terapeutica degli agenti chemioterapici. La motilità gastrica e dell'intestino tenue sono ridotte specialmente nel terzo trimestre fatto che può alterare l'assorbimento e la biodisponibilità dei farmaci assunti per via orale.

Dalla 32^asg c'è un aumento del 40% del volume plasmatico che può portare ad una diluizione del farmaco.

I livelli di albumina salgono con il procedere della gravidanza aumentando la biodisponibilità dei farmaci che si legano alle proteine plasmatiche.

La clearance renale dei farmaci aumenta poiché il flusso renale aumenta con un aumento della filtrazione glomerulare del 50%.

Il metabolismo epatico aumenta con una conseguente riduzione della concentrazione plasmatica di molti farmaci metabolizzati a livello epatico.

MODIFICAZIONI DELLA COAGULAZIONE E RISCHIO TROMBOEMBOLICO
(vedi capitolo 9)

10.2 MANAGEMENT OSTETRICO ANTENATALE

PRIMO TRIMESTRE

Alla prima visita antenatale è fondamentale raccogliere un'approfondita anamnesi ed eseguire un esame obiettivo completo.

Eseguire il PAP-TEST se non eseguito recentemente è mandatorio.

Oltre agli esami ematochimici eseguiti di routine, possono essere richiesti ulteriori esami ematici e strumentali in base al sospetto o al tipo di neoplasia già diagnosticata ed è fondamentale la stadiazione della neoplasia stessa ove possibile e non controindicato per lo stato gravidico (ecografia addominale, colposcopia, biopsia, RMN, RX, ecografia mammaria, mammografia ecc.) [75].

Prescrivere acido folico 400mcg/die fino al termine del primo trimestre di gravidanza e stabilire l'eventuale necessità di iniziare una tromboprolifassi antenatale [76].

Eseguire un'ecografia ostetrica per stabilire vitalità fetale, epoca gestazionale, eventuale gravidanza multipla.

Fornire la possibilità di accedere a test di screening di anomalie cromosomiche. Programmare un piano di cura multidisciplinare che coinvolga più figure professionali oltre a quella dello specialista di medicina materno-fetale (chirurgo oncologo, chirurgo medico, neonatologo, psicologo..).

DIAGNOSI PRENATALE

La diagnosi di anomalie strutturali è fondamentale nel caso in cui il feto sia stato sottoposto a radiazioni o chemioterapia nel corso del primo trimestre.

Un'ecografia del primo trimestre può cominciare ad escludere anomalie maggiori come difetti del tubo neurale, gastroschisi o displasia renale.

La maggior parte delle malformazioni maggiori può essere diagnosticata con un'ecografia eseguita fra la 18^asg e la 20^asg.

Un'ecocardiografia fetale può essere eseguita alla 22^asg nel sospetto di cardiopatia.

Anche la RMN fetale può essere eseguita in centri di terzo livello soprattutto nel sospetto di anomalie cerebrali.

La diagnosi invasiva di patologia cromosomica (villocentesi, amniocentesi) può essere proposta quando indicata [75; 77; 78].

SECONDO E TERZO TRIMESTRE

Qualsiasi paziente sottoposta a chemioterapia nel corso della gravidanza deve eseguire ecografie fetali seriate per valutare crescita e benessere fetale, quantità di liquido amniotico e flussimetria Doppler materno-fetale [75].

La crescita fetale deve essere valutata ad ogni visita poiché in caso di chemioterapia adiuvante o neoadiuvante nel secondo e terzo trimestre di gravidanza aumenta il rischio di IUGR e basso peso alla nascita [36].

Mammelle e pelvi devono essere sempre controllate in caso di pazienti con pregressa neoplasia mammaria o pelvica. I marcatori tumorali in gravidanza salgono perciò devono essere presi in considerazione con cautela [79].

Per quanto riguarda le ulteriori indagini di tipo strumentale per valutare la stabilità/progressione della malattia come già descritto in precedenza, la risonanza magnetica può essere utilizzata con sicurezza nel secondo e terzo trimestre di gravidanza e, considerando anche i pochi studi del suo utilizzo nel primo trimestre, non deve essere negata nemmeno in questo momento in caso di necessità clinica.

I raggi x possono essere utilizzati con sicurezza adeguatamente schermati e anche la TAC del torace (utilizzata generalmente per la diagnosi di embolia polmonare) [80].

10.3 TIMING E MODALITA' DEL PARTO

Una delle pietre miliari del management ostetrico di gravidanze complicate da neoplasia è la decisione del timing e della modalità del parto che permettono di iniziare o comunque completare il trattamento del tumore.

TIMING DEL PARTO

La decisione del timing del parto dipende fondamentalmente dall'urgenza di iniziare una terapia (chemioterapia/radioterapia) potenzialmente dannosa per il feto. Se l'outcome materno e la sopravvivenza potrebbero essere peggiorate dal ritardo nel trattamento è fondamentale valutare la possibilità di interrompere la gravidanza o comunque considerare un parto pretermine.

Il limite di vitalità fetale è considerata la 24^asg e un peso previsto di 500 grammi.

Se il trattamento è necessario (chirurgia, chemioterapia o radioterapia) le opzioni saranno:

- interrompere la gravidanza sotto la 24^asg e proseguire il trattamento
- indurre il travaglio pretermine e proseguire il trattamento
- iniziare il trattamento in gravidanza

Ovviamente ognuna di queste possibilità dovrà essere discussa con la coppia e dovrà essere considerato il desiderio della paziente riguardo la gravidanza in corso.

Nel caso fosse necessaria una terapia chirurgica sarebbe meglio che quest'ultima fosse effettuata dopo il primo trimestre per ridurre al minimo il rischio di abortività. Se fossero necessarie chemioterapia o radioterapia, sarebbe opportuno posticipare le stesse dopo il parto o se non fosse possibile aspettare, sarebbe meglio iniziare una chemioterapia con farmaci sicuri in gravidanza fino al raggiungimento della vitalità fetale; se l'epoca gestazionale fosse inferiore a 30sg e il trattamento potesse essere posticipato di alcune settimane sarebbe auspicabile attendere per ottimizzare l'outcome fetale. Ciò sarebbe particolarmente rilevante in caso di epoche gestazionali comprese fra la 24^ae la 26^asg poiché la sopravvivenza fetale aumenta del 3% per ogni giorno in più trascorso dal feto in utero.

STEROIDI ANTENATALI

Il 40-50% dei neonati nati prima della 32^asg sviluppano una Respiratory Distress Syndrome (RDS) che si associa significativamente alla mortalità e morbidità neonatale.

La somministrazione di steroidi antenatali riduce il rischio di distress respiratorio neonatale legato alla prematurità, emorragia intraventricolare e morte neonatale di nati al di sotto della 34^asg favorendo la maturità polmonare. L'uso degli steroidi antenatale riduce inoltre la durata dei ricoveri in terapia intensiva neonatale (TIN).

Se si decide per il parto fra la 24^a e la 34^asg la profilassi dell'RDS consiste nella somministrazione di betametasone 12 mg intramuscolo (due dosi nell'arco di 24h). L'effetto ottimale si ottiene dopo 24h fino a 7 giorni dalla somministrazione.

Il desametasone è stato utilizzato con la medesima efficacia ma è stato segnalato essere associato ad un aumentato rischio di leucomalacia periventricolare rispetto al betametasone.

La ripetizione del ciclo non sembrerebbe essere utile [81].

MODALITA' DEL PARTO

La modalità del travaglio dipende dall'epoca di gestazione, dalla presentazione fetale, dalla storia ostetrica pregressa e dal tipo di neoplasia. Un parto vaginale è sempre preferibile rispetto ad un taglio cesareo eccezione fatta per le neoplasie ginecologiche [79].

Il parto vaginale riduce il tempo di degenza, il rischio emorragico, il rischio tromboembolico, il rischio di infezioni ed in particolare infezione e deiscenza della ferita laparotomica soprattutto in caso di necessità di iniziare immediatamente una chemioterapia immunosoppressiva e globalmente la mortalità materna (5 volte inferiore in caso di parto vaginale) [54; 82].

Inoltre il feto nato da taglio cesareo è a maggior rischio di tachipnea transitoria che può necessitare di ricovero in TIN [82].

10.4 VALUTAZIONE PLACENTARE

E' necessario valutare in tutti i casi di tumore diagnosticato in gravidanza la presenza di metastasi placentari che più frequentemente sono presenti in caso di melanoma (30%), leucemia e linfoma (15%), carcinoma mammario (14%) e carcinoma polmonare (13%) seguiti da sarcoma osseo e dei tessuti molli, tumori ginecologici, carcinoma gastrico o altri tipi di tumori.

SCOPO DELLA TESI

Come ampiamente discusso in precedenza, la diagnosi di neoplasia maligna in gravidanza è un evento raro.

I dati che verranno mostrati sono il frutto dell'esperienza alla Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Ospedale di Monza - Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma (FMBBM).

Lo scopo di questa tesi è la valutazione degli esiti della gravidanza in pazienti differenzialmente trattate in accordo con la neoplasia diagnosticata.

MATERIALI E METODI

In questo studio sono state incluse 34 pazienti trattate durante la gravidanza o dopo il parto per neoplasie maligne all'Ospedale San Gerardo di Monza – FMBBM, nel periodo compreso tra Gennaio 1995 e Giugno 2010; più precisamente da Gennaio 1995 a Dicembre 1999 sono stati raccolti solo i casi di neoplasie maligne non ginecologiche, da Gennaio 2000 a Giugno 2010 sono stati considerati tutti i casi di tumori maligni compresi quelli ginecologici.

Le pazienti incluse nello studio avevano ricevuto la diagnosi di tumore maligno nel periodo antecedente la gravidanza, nel periodo periconcezionale o comunque nel corso della gravidanza stessa.

Alla diagnosi, il tumore era stato “stadiato” in accordo con i criteri standard escludendo gli esami controindicati per lo stato gravidico.

Alle pazienti era stato proposto in tutti i casi lo “Standard di Cura” utilizzato al di fuori della gravidanza salvo nei casi in cui quest'ultimo fosse controindicato per la gestazione.

Per tutti i casi veniva eseguito un counselling multidisciplinare e le figure implicate erano l'ostetrico specialista di medicina materno-fetale, l'oncologo e il neonatologo. A tutte le pazienti, sin dalla diagnosi, era offerto un supporto di tipo psicologico.

La terapia chirurgica era effettuata quando indicata indifferentemente nel primo o secondo trimestre di gravidanza.

La chemioterapia adiuvante o neoadiuvante quando indicata veniva intrapresa a partire dal secondo trimestre di gravidanza.

La radioterapia veniva effettuata nel secondo trimestre della gravidanza utilizzando un'adeguata schermatura addominale.

La frequenza delle visite ostetriche era stabilita oltre che per la cura standard della gravidanza, anche in relazione allo stadio, alla stabilità/progressione ed alla necessità di trattamento del tumore; i controlli erano effettuati, ove possibile, in copresenza di entrambe le figure dell'ostetrico e dell'oncologo al fine di valutare in modo complessivo il decorso della gravidanza, l'andamento della malattia e la necessità di trattamento.

Le pazienti potevano accedere a metodiche di diagnostica prenatale non invasiva o invasiva (ecografia o amniocentesi) così come ad un'ecografia ostetrica di secondo livello per valutare eventuali effetti teratogeni di procedure diagnostiche e/o terapeutiche effettuate nel primo trimestre di gravidanza (quando a volte, alla diagnosi della malattia, la gravidanza era misconosciuta).

In tutti i casi veniva effettuato uno stretto monitoraggio fetale che includeva controlli ecografici seriati per valutare l'accrescimento fetale e la flussimetria Doppler dei principali distretti materno-fetali ogni 2/4 settimane a partire dalla 20^asg.

Il monitoraggio del benessere fetale includeva almeno la cardiotocografia effettuata settimanalmente a partire dalla 34^asg o controlli quotidiani quando la paziente era sottoposta a chemioterapia in un'epoca successiva a quella di vitalità fetale.

Raggiunta la vitalità fetale se previsto o probabile un parto pretermine veniva effettuata la profilassi per l'RDS mediante steroidi (Betametasone 12mg intramuscolo ripetuto 2 volte a distanza di 24h).

Il timing del parto veniva stabilito tenendo conto della stabilità/progressione della malattia e cercando di minimizzare i rischi legati alla prematurità.

Per il parto si attendevano almeno due settimane dall'eventuale ultimo ciclo di chemioterapia adiuvante o neoadiuvante per prevenire le complicanze materne e fetali dell'aplasia midollare indotta dal trattamento.

La modalità del parto veniva stabilita prendendo in considerazione non solo le condizioni standard permettenti un parto per via vaginale (feto cefalico, benessere fetale, assenza di anomalie di inserzione placentare, parità..) ma anche tenendo conto del tipo di tumore (es. taglio cesareo elettivo in caso di cervicocarcinoma seguito da chirurgia radicale), delle condizioni cliniche materne e dell'epoca gestazionale al momento del parto.

Le caratteristiche delle pazienti prese in considerazione sono state: età materna, tipo di tumore, epoca gestazionale alla diagnosi, stadio della malattia, tipo di terapia effettuata in gravidanza (chirurgia, chemioterapia adiuvante o neoadiuvante, radioterapia), epoca gestazionale al parto, tipo di parto e outcome materno a 3-5 anni dal parto.

Le caratteristiche neonatali prese in considerazione sono state: peso neonatale, presenza di anomalie congenite neonatali, eventuali ricoveri in terapia intensiva neonatale (TIN) per motivi diversi dalla sola prematurità, outcome neonatale e infantile entro l'anno di vita.

Lo studio istologico della placenta veniva effettuato in tutti i casi ed includeva la ricerca di metastasi placentari e lo studio standard al fine di evidenziare l'effetto istologico del trattamento chemioterapico.

La richiesta di interruzione volontaria di gravidanza entro i primi 90 giorni o dopo i primi novanta giorni di gestazione veniva accolta in accordo con la legge 194 del Codice Italiano [85].

Le principali complicanze ostetriche venivano affrontate secondo gli Standard di Cura e considerando la comorbilità delle pazienti.

In particolare la preeclampsia era diagnosticata in presenza di valori pressori $\geq 140/90$ mmHg rilevati almeno 2 volte in un periodo di 24h associati a proteinuria significativa definita come una proteinuria $>300\text{mg}$ in un periodo di 24h dopo la 20^asg in una paziente precedentemente normotesa e non proteinurica [86].

Il parto era definito prematuro quando si verificava prima della 37^a settimana compiuta di gestazione.

Il Neonato era classificato SGA (Small for Gestational Age) se aveva un peso alla nascita inferiore al 10° percentile secondo le curve standard di crescita Nazionali (curve SIN) [87].

RISULTATI

Differenti tipi di neoplasie maligne sono state diagnosticate nelle 34 pazienti in studio; di queste, 12 pazienti (35.4%) erano affette da carcinoma della cervice uterina, 7 (20.6%) da carcinoma mammario, 5 (15%) da neoplasie ematologiche, 2 (5.8%) da carcinoma del retto, 2 (5.8%) da carcinoma polmonare, 2 (5.8%) da melanoma, 1 (2.9%) da carcinoma renale, 1 (2.9%) da carcinoma gastrico, 1 (2.9%) da carcinoma vescicale e 1 (2.9%) da mieloma.

L'età delle pazienti era compresa fra 23 e 42 anni con un'età media di 34 anni.

L'epoca gestazionale alla diagnosi andava dal periodo periconcezionale (2 casi di carcinoma mammario) fino a 38sg (1 caso di linfoma di Hodgkin) con un'epoca gestazionale media alla diagnosi di 21sg.

In un caso la diagnosi era stata fatta prima dell'insorgenza della gravidanza (caso di Leucemia Mieloide Cronica).

Una delle 34 pazienti che aveva ricevuto diagnosi in epoca periconcezionale di carcinoma mammario al I Stadio, ha deciso di sottoporsi ad interruzione volontaria di gravidanza in accordo con la legge 194 del Codice Italiano.

La frequenza di terapia chirurgica per indicazione oncologica nel corso della gravidanza è stata del 27.3% (9 casi) ad un'epoca gestazionale media di 19.2sg (range epoca periconcezionale-36^asg).

La frequenza di trattamento chemioterapico adiuvante o neoadiuvante nel corso della gravidanza è stata del 48.5% (16 casi).

Non ci sono stati casi di preeclampsia né MEF.

L'epoca gestazionale al parto era compresa fra la 28^a e la 42^asg con una media di 35sg.

In 24 casi (73%) il parto è avvenuto prima della 37^asg compiuta, in 14 casi (42.4%) sotto la 34^asg in relazione alla progressione della malattia e/o alla necessità di iniziare una terapia controindicata per lo stato gravidico e/o alle condizioni cliniche della paziente.

Non ci sono stati parti prematuri spontanei.

I casi in cui il parto è stato espletato prima della 34^asg erano casi con stadio di malattia avanzato.

L'incidenza di Taglio Cesareo è stata pari al 73% (24 casi); nel 36.4% dei casi l'indicazione all'intervento era oncologica (11 casi di cervicocarcinoma, 1 caso di neoplasia polmonare con peggioramento del quadro respiratorio materno), nel 24.2% dei casi (8 casi) l'indicazione all'intervento era legata alla prematurità fetale.

La mortalità materna a 3-5 anni dal parto è stata del 33% (11 casi). Delle pazienti decedute più della metà (7 casi) avevano una malattia metastatica.

Le caratteristiche delle pazienti sono mostrate in Tabella 1.

Il peso neonatale era compreso fra 975 e 4150 grammi (gr) con una media di 2420 gr.

L'incidenza di SGA è stata del 12% (4 casi). I 4 neonati erano figli di madri sottoposte a chemioterapia in gravidanza.

Non c'è stato nessun caso di morte perinatale né di pancitopenia neonatale poiché il parto è stato programmato a distanza di almeno due settimane dall'ultimo ciclo di chemioterapia.

Non ci sono stati casi di malformazioni congenite neonatali.

Fra le complicanze neonatali che hanno portato a ricoveri in TIN per indicazioni diverse dalla sola prematurità meritevoli di menzione ci sono stati 4 casi (12%) di RDS; in tutti i casi i neonati erano nati pretermine al di sotto della 34^asg, uno di questi era nato alla 28^asg.

L'outcome dei neonati effettuato entro l'anno di vita è stato normale nel 100% dei casi.

Non ci sono stati casi di metastasi né altri tipi di anomalie placentari (tutte le placente sono state inviate per Esame Istologico).

Le caratteristiche neonatali e l'Esame Istologico delle placente sono mostrate in Tabella 2.

Considerando la popolazione per neoplasia specifica, i casi di tumore della cervice uterina sono stati 12 (35.4%), 8 casi (67%) di carcinoma epidermoide, 3 casi (25%) di adenocarcinoma villoghiandolare, 1 caso (8%) di tumore mulleriano misto della cervice.

Di questi, 11 casi (91.6%) di tumore al I Stadio (1 caso di tumore in situ, 10 casi di tumore al I Stadio) 1 caso (8.4%) di tumore al II Stadio.

Il sintomo d'esordio è stato più frequentemente la presenza di perdite ematiche capricciose; la diagnosi è stata posta mediante esame citologico/istologico (PAP-TEST/esame colposcopio con biopsia) o mediante l'esplorazione vaginale con riscontro negli Stadi più avanzati di malattia di sovvertimento macroscopico dell'anatomia della cervice uterina.

L'età media delle pazienti era di 34aa (range 27-39aa).

L'epoca gestazionale alla diagnosi andava dall'8^a alla 35^asg con un'epoca gestazionale media di 21.2sg.

In 6 casi di tumore della cervice uterina diagnosticati precocemente in gravidanza (range 8-18sg) è stata effettuata chemioterapia neoadiuvante nel secondo trimestre di gravidanza (4 casi tumore Stadio IB2, 2 casi di tumore Stadio IB1) con regimi standard (platino ± taxolo).

In 1 solo caso (unico caso di cervicocarcinoma in situ) la modalità del parto è stata la via vaginale; in 10 casi è stato effettuato un taglio cesareo seguito da isterectomia radicale secondo Wertheim; in 1 caso (adenocarcinoma villoghiandolare IB1 dopo chemioterapia neoadiuvante) è stato effettuato un taglio cesareo conservatore per integrità dell'anello stromale all'RMN effettuata prima dell'intervento e assenza di malattia macroscopica pelvica e addominale intraoperatoria.

La perdita ematica media in caso di taglio cesareo elettivo seguito da chirurgia radicale è stata di 1380cc.

I casi di carcinoma mammario sono stati 7 (20.6%).

Di questi, 1 caso al I Stadio, 1 caso allo Stadio IIA, 3 casi allo Stadio IIIB, 2 casi di cui non era noto lo Stadio perché non avevano effettuato chirurgia in gravidanza.

Il segno d'esordio era stata la comparsa di nodulo mammario non dolente; la diagnosi era stata posta mediante esame citologico/istologico (ago-aspirato/biopsia eco guidata Tru-cut) del nodulo mammario.

L'età media delle pazienti era 36aa (range 24-40aa).

L'epoca gestazionale alla diagnosi andava dal periodo periconcezionale a 21sg con un'epoca gestazionale media di 11.3sg.

Una paziente con diagnosi nel periodo periconcezionale di carcinoma mammario al I Stadio ha deciso di sottoporsi ad interruzione volontaria di gravidanza secondo la legge 194 del Codice Italiano.

Dei 6 casi rimanenti, 4 casi (66.7%) sono stati sottoposti a chirurgia nel corso della gravidanza (solo in 1 caso è stata effettuata chirurgia radicale con mastectomia totale); 5 casi (83%) sono stati sottoposti a chemioterapia nel corso della gravidanza (3 casi sottoposti a chemioterapia adiuvante, 2 casi sottoposti a terapia neoadiuvante) secondo i regimi standard con antracicline; 1 caso è stato sottoposto a radioterapia nel secondo trimestre di gravidanza con adeguata schermatura addominale.

Nel 50% dei casi (3 casi) la modalità del parto è stata la via vaginale, nell'altro 50% (3 casi, in un caso l'indicazione è stata l'anomalia cardiocografica, in un altro caso il peggioramento del quadro clinico materno e la prematurità e nel terzo caso l'indicazione all'intervento non è chiara) il parto è stato espletato mediante taglio cesareo.

I casi di tumori ematologici sono stati 5 (15%), 3 casi di linfoma di Hodgkin (HL), 1 caso di Leucemia Mieloide Cronica (LMC), 1 caso di Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA).

Dei 3 casi di HL, un caso era stato diagnosticato al I Stadio, 2 casi al II Stadio. Il caso di LLA era al III Stadio.

Il segno d'esordio è stato nei casi di HL la comparsa di linfadenopatie laterocervicali, nel caso della LMC diagnosticata prima dell'insorgenza della gravidanza il sintomo d'esordio è stata l'astenia marcata e la febbre, così come nel caso della LLA il sintomo d'esordio è stata l'astenia marcata con riscontro agli esami ematochimici di anemia e leucocitosi severa.

L'età media delle pazienti era 34aa (range 23-41aa).

L'epoca gestazionale alla diagnosi andava da un periodo precedente all'insorgenza della gravidanza fino alla 38^{sg} con un'epoca gestazionale media di 26^{sg}.

Due casi di tumori ematologici (il caso di LMC e un caso di HL) sono stati sottoposti a chemioterapia nel corso della gravidanza (40%) secondo regimi standard (Imatinib nel caso della LMC, ABV-Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina in un caso di HL).

Il secondo caso di HL è stato sottoposto a chirurgia e Radioterapia con schermatura addominale nel secondo trimestre di gravidanza.

Il caso di LLA è stato sottoposto a chemioterapia dopo taglio cesareo effettuato immediatamente dopo la diagnosi a 32^{sg}.

La frequenza di parto vaginale è stata del 60% (3 casi), la frequenza di taglio cesareo è stata del 40% (2 casi, in 1 caso l'indicazione al taglio cesareo era la diagnosi di placenta previa, nell'altro caso l'indicazione all'intervento era la prematurità).

I casi di carcinoma del retto sono stati 2 (5.8%), entrambi diagnosticati ad uno stadio avanzato (IV Stadio con metastasi epatiche).

L'età delle pazienti era in un caso 31aa nell'altro 32aa.

L'epoca gestazionale alla diagnosi è stata nel primo caso la 25^asg nel secondo caso la 30^asg.

Il sintomo d'esordio era stato nel primo caso la presenza di dolore in ipocondrio destro con diagnosi di metastatizzazione epatica e versamento pleurico, nel secondo caso la presenza di vomito e calo ponderale.

In entrambi i casi è stata fatta solo chirurgia palliativa in corso di taglio cesareo (taglio cesareo effettuato per le condizioni cliniche delle pazienti e per la prematurità).

Entrambe le pazienti sono decedute dopo un breve periodo dal parto.

I casi di carcinoma polmonare sono stati 2 (5.8%), entrambi diagnosticati ad uno Stadio avanzato (Stadio IIIB).

L'età delle pazienti era in un caso 35aa nell'altro 30aa.

L'epoca gestazionale alla diagnosi è stata nel primo caso la 5^asg, nel secondo caso la 20^asg.

Il sintomo d'esordio è stato in entrambi i casi l'insufficienza respiratoria.

Nel primo caso è stata effettuata terapia di supporto ventilatorio e chemioterapia con regimi standard (platino e vinblastina), nel secondo caso è stata effettuata chirurgia palliativa e chemioterapia secondo i regimi standard (platino e vinblastina).

Entrambe le pazienti sono state sottoposte a taglio cesareo (taglio cesareo effettuato per le condizioni cliniche delle pazienti e per la prematurità).

Entrambe le pazienti sono decedute dopo un breve periodo dal parto.

I casi di melanoma sono stati 2 (5.8%), uno al I Stadio, uno allo Stadio IV con metastasi a distanza.

L'età delle pazienti era 40aa nel primo caso, 33aa nel secondo.

L'epoca gestazionale alla diagnosi era 12sg nel primo caso, 32sg nel secondo.

Nel caso al I Stadio è stata effettuata terapia chirurgica, nel caso allo Stadio IV è stata effettuata chemioterapia adiuvante con regimi standard (platino-decarbазина/platino-vinblastina).

La paziente con melanoma metastatico è deceduta dopo un breve periodo dal taglio cesareo (taglio cesareo effettuato per le condizioni cliniche della paziente e per la prematurità). La paziente con melanoma al I Stadio ha partorito per via vaginale.

Il caso di carcinoma gastrico (2.9%) è stato diagnosticato a 21sg in una paziente di 36aa.

Il tumore era ad uno Stadio avanzato (Stadio IV).

Il sintomo d'esordio è stato vomito incoercibile, melena, astenia e dimagrimento.

La paziente è stata sottoposta a chirurgia nel corso della gravidanza (gastrectomia totale, linfadenectomia locoregionale, emicolectomia dx, digiunostomia nutrizionale secondo Delany).

La paziente è stata sottoposta a taglio cesareo a 33sg (taglio cesareo effettuato per le condizioni cliniche della paziente e per la prematurità) ed è deceduta dopo un breve periodo dal parto.

Il caso di carcinoma renale (2.9%) è stato diagnosticato in una paziente di 42aa.

Il tumore era al I Stadio ed era stato diagnosticato a 16sg.

Il sintomo d'esordio è stato il dolore al fianco ed ematuria con successivo riscontro di massa renale all'ecografia.

La paziente è stata sottoposta a chirurgia radicale nel corso della gravidanza e ha partorito a 39sg per via vaginale.

Il caso di carcinoma sarcomatoide della vescica (2.9%) è stato diagnosticato in una paziente di 32aa affetta da spina bifida.

Il tumore era al IV Stadio ed era stato diagnosticato a 27sg.

Il sintomo d'esordio era stata la macroematuria.

La diagnosi era stata posta mediante biopsia della lesione riscontrata in cistoscopia.

La paziente è stata sottoposta a taglio cesareo a 32sg (taglio cesareo effettuato per la prematurità e la patologia congenita della paziente) e successiva Radioterapia (3000Gy) a scopo emostatico.

Il caso di mieloma (2.9%) è stato diagnosticato in una paziente di 30aa.

Il tumore era al III Stadio (multiple lesioni osteolitiche) ed era stato diagnosticato a 26sg.

Il segno d'esordio era stata una marcata proteinuria e la diagnosi era stata posta dopo esame citologico del puntato midollare ed esecuzione di metodiche strumentali.

La paziente non ha effettuato alcun tipo di terapia nel corso della gravidanza ed è stata sottoposta a taglio cesareo elettivo a 37sg e successiva terapia con steroidi e pamidronato.

Tabella1. CARATTERISTICHE DELLE PAZIENTI

(CHIR chirurgia, rad. radicale, cons. conservativa, pall. palliativa, periconc. periconcezionale, preconc. preconcezionale, CT chemioterapia, RT radioterapia, TC taglio cesareo, PE parto eutocico, NED not evidence of disease, DOD date of death, LH linfoma di Hodgkin, LLA leucemia linfoblastica acuta, LMC leucemia mieloide cronica, TMM tumore misto mulleriano)

TIPO TUMORE	ETA'	EG DIAGNOSI	STADIO	CHIR/ CT/RT IN CORSO DI GRAVIDANZA	EG PARTO	MODALITA' PARTO	OUTCOME MATERNO
1.Carcinoma epidermoide cervice 2000	35	28	IIB	NO	35	TC	NED 2010
2.Carcinoma epidermoide cervice 2002	38	18	IB1	NO	36	TC	NED 2010
3.Carcinoma epidermoide cervice 2002	27	17	IB2	CT NEOAD 4c CISPLATINO 2c TAXOLO 20-28sg	33	TC	NED 2009
4.Carcinoma epidermoide cervice 2002	35	17	IB2	CT NEOAD 5c CISPLATINO 2c VINOURELBINA 21-30sg	33	TC	NED 2009
5.TMM cervice 2003	37	8	IB2	CT NEOAD 3c CISPLATINO e EPIADRIAMICINA 17-24sg 6c CICLOFOSFAMIDE TOPICO 28-32sg	32	TC	DOD 2004
6.Carcinoma epidermoide cervice 2004	31	15	IB2	CT NEOAD 4c CISPLATINO 21-29sg	33	TC	DOD 2006
7.Adenocarcinoma villoghiandolare cervice 2005	36	19	IB1	NO	36	TC	NED 2010
8.Adenocarcinoma villoghiandolare cervice 2005	34	36	IB1	NO	38	TC	NED 2010
9.Carcinoma epidermoide cervice 2006	34	18	IB1	CT NEOAD 5c CISPLATINO 24-34sg	38	TC	NED 2009

10.Carcinoma epidermoide cervice 2006	34	28	IB2	NO	33	TC	NED 2009
11.Adenocarcinoma villoghiandolare cervice 2007	39	17	IB1	CT NEOAD 4c CISPLATINO 25-31sg	36	TC	NED 2010
12.Carcinoma epidermoide cervice 2007	30	26	IN SITU	NO	36	PE	NED 2010
13.Carcinoma mammario 2005	37	6	IIIB T1 N3 G3	CHIR. cons. 9sg + CT 16c EPIRUBICINA 17-33sg	36	PE	NED 2010
14.Carcinoma mammario 2007	40	20	G3 (stadio non noto, no chirurgia in gravidanza)	CT 12c EPIRUBICINA 20-33sg	34	PE	DOD 2010
15.Carcinoma mammario 2007	24	periconc.	IIA T2 Nsent0 G2	CHIR. cons. periconc+ CT 12c EPIRUBICINA 18-30sg	35	TC	NED 2010
16.Carcinoma mammario 2007	40	21	G3 (stadio non noto, no chirurgia in gravidanza)	CT 8c EPIRUBICINA 24-32sg	35	TC CTG anomalo	DOD 2009
17.Carcinoma mammario 1999	38	9	IIIB	CHIR. rad. 9sg + CT 16c EPIRUBICINA 16-33sg	35	PE	NED 2005
18.Carcinoma mammario 1995	35	18	IIIB	CHIR. cons. 18sg + RT	32	TC	DOD 1995, paziente che non ha voluto eseguire terapia consigliata
19.Carcinoma mammario 2008	36	periconc.	I T1 Nsent0 G3	CHIR. cons. + CT 1c 5-FLUOROURACILE e EPIRUBICINA e CICLOFOSFAMIDE periconc		IVG	
20.LH 2004	38	38	I	NO	38	PE	NED 2010
21.LMC 2006	41	preconc.		IMATINIB 4cp/die	38	TC plac. previa	NED 2011
22.LLA 2008	23	31	III	NO	32	TC	TRAPAINTO MIDOLLO 2/2009-NED 2011

23.LH 1996	36	13	II	CHIR. + RT 21-29sg	42	PE	NED 2005
24.LH 1998	32	22	II	CT (ABV- ADRIAMICINA, BLEOMICINA, VINBLASTINA) 22sg	34	PE	NED 2005
25.Carcinoma retto 2001	32	30	IV (M+ fegato)	NO	32	TC	DOD 2001
26.Carcinoma retto 2004	31	25	IV (M+ fegato)	NO	32	TC	DOD 2005
27.Adenocarcinoma polmonare 2002	35	5	IIIB	IL-2 INTRAPLEURICA TERAPIA DI SUPPORTO RESP + CT 3c CISPALTINO e VINBLASTINA 15-20sg	28	TC per peggioramento del quadro respiratorio	DOD 2002
28.Adenocarcinoma polmonare 1999	30	20	IIIB	CHIR. pall. 20sg + CT 24sg	32	TC	DOD 1999
29.Melanoma 2004	40	12	IV (M+ a distanza)	CT 2c CISPLATINO e DECARBAZINA 19-22sg 2c CISPALTINO e VINBLASTINA 27-30sg	33	TC	DOD 2004
30.Melanoma 1996	33	32	I	CHIR. rad. 36sg	37	PE	NED 2009
31.Carcinoma renale 1997	42	16	I	CHIR. rad. 17sg	39	PE	NED 2009
32.Carcinoma gastrico cellule ad anello con castone 2005	36	21	IV (T2b N2 M1 G4)	CHIR. pall. 22sg	33	TC	DOD 2005
33.Carcinoma sarcomatoide vescicale 2003	32	27	IV (N+)	lavaggi vescicali con antibioticoterapia	32	TC	VESCICA ORTOTOPICA 6/2003-NED 2011
34.Mieloma 2000	30	26	III (multiple lesioni osteolitiche)	NO	37	TC	NED 2009

Tabella2. CARATTERISTICHE DEI NEONATI E VALUTAZIONE PLACENTARE

(RDS Respiratory Distress Syndrome)

CASI	PESO NEONATO (gr)	ANOMALIE CONGENITE	COMPLICANZE NEONATALI	METASTASI E/O ANOMALIE PLACENTARI	OUTCOME ENTRO 1 ANNO DI VITA
caso 1	2520	no	no	no	OK
caso 2	2560	no	no	no	OK
caso 3	2030	no	no	no	OK
caso 4	1900	no	no	no	OK
caso 5	1810	no	no	no	OK
caso 6	2470	no	ipoglicemia/ittero	no	OK
caso 7	2430	no	no	no	OK
caso 8	2700	no	no	no	OK
caso 9	2990	no	no	no	OK
caso 10	2200	no	RDS	no	OK
caso 11	2890	no	no	no	OK
caso 12	2650	no	ittero	no	OK
caso 13	2770	no	no	no	OK
caso 14	2540	no	ittero	no	OK
caso 15	2080	no	no	no	OK
caso 16	2160	shunt sx-dx forame ovale 2mm	no	no	OK
caso 17	1990	no	no	no	OK
caso 18	1800	no	no	no	OK
caso 19	/	/	/	/	/
caso 20	3660	no	no	no	OK
caso 21	3030	no	no	no	OK
caso 22	1620	no	no	no	OK
caso 23	3580	no	no	no	OK
caso 24	1700	no	no	no	OK
caso 25	1730	no	no	no	OK
caso 26	2050	no	no	no	OK
caso 27	975	no	RDS	no	OK
caso 28	1285	no	no	no	OK
caso 29	1940	pervietà Botallo emodinamicamente signif. icativa, tp con ibuprofene, chiuso in 4gg	RDS / ittero	no	OK
caso 30	4150	no	no	no	OK
caso 31	3450	no	no	no	OK
caso 32	1965	no	RDS / malassorbimento ittero/ipoglicemia	no	OK
caso 33	2020	no	no	no	OK
caso 34	3200	no	no	no	OK

DISCUSSIONE

La casistica descritta comprende una varietà di tumori diagnosticati in gravidanza. Più della metà dei casi (56%) è però rappresentata dal carcinoma mammario e dal cervicocarcinoma, neoplasie più frequentemente riscontrate in gravidanza concordemente con quanto segnalato in letteratura.

Il carcinoma mammario in gravidanza (Breast Cancer during Pregnancy - BCdP) ha un'incidenza di 1 caso su 3000 gravidanze [88].

Prendendo in considerazione questa serie, in 7 casi (20.6%) è stata fatta diagnosi di BCdP.

Una paziente con diagnosi di tumore al I Stadio ha deciso di interrompere la gravidanza. Dei 6 casi rimanenti, la chirurgia è stata effettuata nel 66.7% dei casi.

La terapia chirurgica in caso di BCdP è considerata una pratica sicura [88].

Storicamente la mastectomia totale era preferita alla chirurgia conservativa per due ragioni, la prima legata al fatto che frequentemente il tumore era diagnosticato ad uno stadio avanzato (per un relativo ritardo nella diagnosi legato ai fisiologici cambiamenti della mammella nel corso della gravidanza), la seconda legata al ritardo nell'inizio della radioterapia poiché controindicata in gravidanza [89].

Recentemente alcuni studi hanno mostrato la possibilità di effettuare una chirurgia conservativa se la dimensione e lo Stadio del tumore lo consentono senza modificazioni dell'outcome materno se la diagnosi di malattia è posta nel secondo o terzo trimestre di gravidanza [90; 91].

Nella casistica presentata, concordemente a quanto mostrato dalla letteratura, la chirurgia radicale è stata effettuata solo in 1 caso (16.7%) con Stadio avanzato (IIIB) diagnosticato nel primo trimestre di gravidanza (9sg); 3 casi (50%) hanno ricevuto una chirurgia conservativa (un caso allo Stadio IIA, un caso allo Stadio IIIB

diagnosticato nel secondo trimestre, un caso allo Stadio IIIB diagnosticato nel primo trimestre di gravidanza).

2 casi (33.3%) con diagnosi di BCdP nel secondo trimestre di gravidanza hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante con epirubicina seguita solo dopo l'espletamento del parto da terapia chirurgica.

Come dimostrato da un grosso Studio prospettico all'MD Anderson Cancer Center e da altri Studi, l'uso della chemioterapia neoadiuvante e/o adiuvante con antracicline nel secondo e terzo trimestre di gravidanza è sicuro [88; 92; 93].

Complessivamente in questa serie la chemioterapia neoadiuvante o adiuvante con epirubicina è stata effettuata nell'83.3% (5 casi).

L'epoca gestazionale media al parto è stata di 34.5sg (range 32-36sg) con un peso neonatale medio di 2223gr (range 1800-2770gr).

Anche nella nostra serie come descritto in letteratura non ci sono state complicanze fetali associate alla chirurgia o malformazioni fetali legate al regime chemioterapico basato sull'uso di antracicline. L'incidenza di SGA è stata del 33.3% (2 casi). Entrambi i casi hanno ricevuto chemioterapia con antracicline.

Per ciò che concerne l'outcome delle pazienti la sopravvivenza a 3-5anni è stata del 50%.

La seconda entità per frequenza di diagnosi in gravidanza è il carcinoma della cervice uterina (Pregnancy associated Cervical Cancer - PACC) che ha una frequenza di 1 caso su 10000 gravidanze e che rappresenta più del 50% dei tumori diagnosticati in gravidanza [94].

In questa serie ci sono stati 12 casi (35.3%) di PACC; il tumore è stato diagnosticato prevalentemente al I Stadio (91.7%) (1 caso di carcinoma in situ, 10 casi di carcinoma al I Stadio, 1 caso di carcinoma allo Stadio IIIB) e l'istologia più frequente è stata quella del carcinoma squamocellulare.

Anche la letteratura mostra che il tumore della cervice uterina in gravidanza più frequentemente è diagnosticato ad uno Stadio più basso (carcinoma microinvasivo IA1-IA2; lesione confinata alla cervice IB1-IB2 secondo la classificazione FIGO) di quello che generalmente viene diagnosticato al di fuori dello stato gravidico (tre volte più frequente la diagnosi al I Stadio in gravidanza rispetto allo stato non gravidico) forse perché la gravidanza diventa un'occasione per lo screening della cervice (PAP-TEST). La diagnosi viene posta più frequentemente nel primo trimestre e l'istologia del tumore più frequente è, concordemente con la nostra casistica, il carcinoma squamocellulare [95].

Anche in questo caso il timing del trattamento e del parto dipendono dall'epoca gestazionale alla diagnosi e dal desiderio della paziente.

La prognosi delle donne con PACC al I Stadio sembra uguale a quella delle pazienti con malattia allo stesso Stadio non gravide [98; 99].

Sebbene i dati riguardo alla conduzione clinica siano limitati, fattori prognostici come la profondità d'invasione, il tipo istologico e l'interessamento linfonodale possono aiutare ad individualizzare l'approccio terapeutico.

Ci sono situazioni in cui la conduzione clinica è più chiara: se la diagnosi è posta prima della 20^asg e la gravidanza non è desiderata, l'interruzione della stessa può essere accolta in accordo con le leggi Italiane vigenti in merito, seguita da terapia adeguata per il tipo di tumore; quando la gravidanza ha raggiunto un'epoca gestazionale di maturità fetale, è inutile attendere, meglio procedere al parto e alla successiva chirurgia radicale. Più complicata è invece la gestione dei casi diagnosticati nella "zona grigia" di vitalità fetale (22-24sg) quando in accordo con il desiderio della paziente la gravidanza deve continuare.

Posticipare la terapia chirurgica di 6-12 settimane nei casi di carcinoma della cervice uterina negli Stadi precoci non peggiora l'overall survival della madre come mostrato dalla letteratura [95; 96; 97].

L'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante nei casi in cui è necessario posporre il parto in attesa della maturità fetale è stato descritto in letteratura anche se gli studi sono limitati [100].

In questa casistica la terapia neoadiuvante con platino è stata effettuata nel 50% dei casi (6 casi).

L'epoca gestazionale media al parto è stata di 35.2sg (range 31.6-38.2sg) con un peso neonatale medio di 2493gr (range 1810-3200gr).

Anche nella nostra serie come descritto in letteratura non ci sono stati casi di malformazioni fetali con il regime chemioterapico basato sull'uso di platino. Non ci sono stati casi di SGA.

Tranne il caso di carcinoma in situ che ha partorito per via vaginale, in tutti gli altri 11 casi il parto è stato espletato mediante taglio cesareo seguito da isterectomia radicale secondo Wertheim.

Anche in letteratura il parto vaginale è relativamente controindicato in presenza di tumore macroscopico (Stadio IB) per l'outcome materno sfavorevole e per la possibilità di metastatizzazione in sede di episiotomia [101].

Per quanto riguarda l'outcome delle pazienti, la sopravvivenza a 3-5 anni è stata dello 83.3% simile a quanto riportato dalla letteratura [98; 102].

I nostri dati sono pertanto simili a quelli della letteratura riguardo alla possibilità di proseguire la gravidanza concordemente al desiderio della paziente quando venga fatta diagnosi incidentale di tumore.

E' evidente che la cura prestata alla paziente deve essere il più possibile concorde con la terapia Standard di cura (chirurgia, chemioterapia adiuvante/neoadiuvante) tenendo conto del compartimento fetale, al fine di garantire la medesima sopravvivenza fra le pazienti che proseguono la gravidanza e quelle che la interrompono.

Grazie al progredire delle cure perinatali è possibile terminare la gravidanza più precocemente senza importanti complicanze neonatali dopo la 32^asg.

Nei casi di malattia con Stadio avanzato evidentemente la gravidanza non interferisce sulla prognosi comunque sfavorevole del tumore stesso.

La frequenza di prematurità è dettata dallo Stadio della malattia al momento della diagnosi e comunque l'outcome neonatale sembra essere favorevole.

Concludendo, è fondamentale che le pazienti con diagnosi di tumore in gravidanza che desiderano proseguire la gestazione siano riferite a Centri Specializzati che abbiano una certa esperienza e casistica in merito, al fine di garantire il miglior outcome materno-fetale.

BIBLIOGRAFIA

1. Cancer and pregnancy; Recent Results in Cancer Research, Vol. 178 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007
2. Keinan-Boker L, Lerner-Geva L, Kaufman B, Meirou D. Pregnancy-associated breast cancer. *Isr Med Assoc J.* 2008 Oct; 10(10): 722-7. Review
3. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 May; 19 Suppl 1: S1-S12
4. European Commission(1999) Guidance for protection of unborn children and infants radiated due to parental medical exposures. *Radiation Protection* 100
5. Dakins DR. US output deliberations hinge on thermal effects. *Diag Imaging* 1991; May: 91
6. Merritt CRB. Ultrasound safety: What are the issue? *Radiology* 1989; 173: 304
7. Maulik D. Biosafety of diagnostic Doppler ultrasonography. In: *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* New York © Springer-Verlag, 1997
8. Miller MW, Brayman AA, Abramowicz JS. Obstetric ultrasonography: a biophysical consideration of patient safety – the “rules” have changed. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 241
9. ICRP Publication 60 (1991) 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 1991; 21: 1–3
10. American College of Radiology: MR Safety and Sedation. In 1998 American College of Radiology Standards, p. 457, 1998
11. Wagner LK, Lester RG, Saldana RL: Exposure of the Pregnant Patient to Diagnostic Radiation. Philadelphia, Medical Physics Publishing, 1997, p26

12. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G: Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnoses of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989; 61: 189
13. Mountford PJ. Risk assessment of the nuclear medicine patient. *Br J Radiol* 1997; 100: 671
14. Green HG, Gareis FJ, Shepard TH, Kelley VC: Cretinism associated with maternal sodium iodine¹³¹ therapy during pregnancy. *Am J Dis Child* 1971; 122: 247
15. DeAngelis GA, Gizienski T, Moore MM: Axillary sentinel node biopsy in breast cancer staging. *Appl Radiol* 1999; 6: 8
16. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1348–1351
17. American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Committee Opinion No. 158, September 1995
18. Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Hall P, Boice JD, Eckbom A. Intrauterine exposure to diagnostic X-rays and risk of childhood leukaemia subtypes. *Radiat Res* 2001; 156: 718–723
19. Wachsmann F, Drexler G (1976) *Graphs and Tables for Use in Radiology*, Springer, Berlin
20. Wilson JG, Brent RL, Jordan HC: Differentiation as a determinant of the reaction of rat embryos on x-irradiation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 82: 67
21. Brent RL The response of the 9 ½ day old rat embryo to variations in exposure rate of 150 R x-irradiation. *Radiat Res* 1971; 45: 127

22. Brent RL: Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and post conception environmental radiation exposures. *Teratology* 1999; 59:182
23. Källén B, Mazze RI: Neural tube defects and first trimester operations. *Teratology* 1990; 41: 717
24. Cohen-Kerem R et al. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surgery* 2005; 190:467-73
25. Ni Mhuireachtaigh R et al. Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery. *J Clin Anesth* 2006; 18:60-6
26. Rizzo A et al. Laparoscopic surgery in pregnancy: long-term follow-up. *J Laparoendosc Adv Surg Technol* 2003; 13:11-5
27. Mathevet P et al. Laparoscopic management of adnexal masses in pregnancy: a case series. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2003; 108: 217-22
28. Yuen P et al. Outcome in laparoscopic management of persistent adnexal mass during the second trimester of pregnancy. *Surg Endosc* 2004; 5: 283-91
29. Reedy MB, Galan HL, Bean-Lijewski JD, Carnes A, Knight AB, Kuehl TJ: Maternal and fetal effects of laparoscopic insufflation in the gravid baboon. *J Am Assoc Gynecol Laparoscop* 1995; 2: 399
30. Reedy MB, Galan HL, Richards WE, Preece CK, Wetter Pa, Kuehl TJ: Laparoscopy during pregnancy. A survey of laparoendoscopic surgeons. *J Reprod Med* 1997a; 42: 33
31. Reedy MB, Källén B, Kuehl TJ. Laparoscopy during pregnancy: A study of five fetal outcome parameters with use of the Swedish Health Registry. *Am J Obstet Gynecol* 1997b; 177: 673

32. Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 235–269
33. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283–291
34. Koren G, Lishner M, Santiago S (2005) *The Motherisk guide to cancer in pregnancy and lactation* (2nd edition). Motherisk program, Toronto, Canada
35. Leslie KK, Koil C, Rayburn WF. Chemotherapeutic drugs in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32: 627–640
36. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 573–576
37. Weisz B, Meirow D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4: 889–902
38. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Management of cancer during pregnancy. *Arch Intern Med* 1998; 148: 2058–2064
39. Sorosky JI, Sood AK, Buekers TE. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 591–599
40. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2: 173–177
41. Bawle EV, Conard JV, Weiss L. Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology* 1998; 7: 51–55
42. Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 971–973
43. Addar MH. Methotrexate embryopathy in a surviving intrauterine fetus after presumed diagnosis of ectopic pregnancy: case report. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26: 1001–1003

- 44.Hahn KM, Johnson PH, Gordon N et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107: 1219–1226
- 45.Peccatori F, Martinelli G, Gentilini O, Goldhirsch A. Chemotherapy during pregnancy: what is really safe? *Lancet Oncol* 2004; 5: 398
- 46.Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol* 2006; 17: 286–288
- 47.Niedermeier DM, Frei-Lahr DA, Hall PD. Treatment of acute myeloid leukemia during the second and third trimesters of pregnancy. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1134–1140
- 48.Siu BL, Alonzo MR, Vargo TA, Fenrich AL. Transient dilated cardiomyopathy in a newborn exposed to idarubicin and all-*trans*-retinoic acid (ATRA) early in the second trimester of pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 399–402
- 49.Achtari C, Hohlfeld P. Cardiotoxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 511–512
- 50.Matsuo K, Shimoya K, Ueda S, Wada K, Koyama M, Murata Y. Idarubicin administered during pregnancy: its effects on the fetus. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 186–188
- 51.Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzman R, Garcia EL. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991; 36: 243–248
- 52.Zemlickis D, Lishner M, Erlich R, Koren G. Teratogenicity and carcinogenicity in a twin exposed in utero to cyclophosphamide. *Teratog Carcinog Mutagen* 1993; 13: 139–143
- 53.Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, Niz J, Morales M, Romero F. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 679–683

- 54.Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA, Farquharson HA, Garvey MB, Baker MA. Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1098–1106
- 55.Sood AK, Shahin MS, Sorosky JI. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 599–600
- 56.Mendez LE, Mueller A, Salom E, Gonzalez-Quintero VH. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1200–1202
- 57.Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ Jr et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 317–319
- 58.Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A et al. Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Anticancer Res* 2003; 23: 5225–5229
- 59.Ojeda-Uribe M, Gilliot C, Jung G, Drenou B, Brunot A. Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. *J Perinatol* 2006; 26: 252–255
- 60.Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol* 2004; 72: 292–295
- 61.Scully M, Starke R, Lee R, Mackie I, Machin S, Cohen H. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17: 459–463
- 62.Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, Verpoort K, Wenger MK, Schmitz N. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 2006; 91: 1426–1427
- 63.Vantroyen B, Vanstraelen D. Management of essential thrombocythemia during pregnancy with aspirin, interferon alpha-2a and no treatment. A comparative analysis of the literature. *Acta Haematol* 2002; 107: 158–169

64. Hiratsuka M, Minakami H, Koshizuka S, Sato I. Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus. *J Perinat Med* 2000; 28: 372–376
65. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1204–1208
66. Choudhary DR, Mishra P, Kumar R, Mahapatra M, Choudhry VP. Pregnancy on imatinib: fatal outcome with meningocele. *Ann Oncol* 2006; 17: 178–179
67. Prabhash K, Sastry PS, Biswas G et al. Pregnancy outcome of two patients treated with imatinib. *Ann Oncol* 2005; 16: 1983–1984
68. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 642–643
69. Fanale MA, Uyei AR, Theriault RL, Adam K. Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 354–356
70. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy—case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 405–408
71. Incerpi MH, Miller DA, Posen R, Byrne JD. All-*trans* retinoic acid for the treatment of acute promyelocytic leukemia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 826–828
72. Delgado-Lamas JL, Garcés-Ruiz OM. Acute promyelocytic leukemia in late pregnancy. Successful treatment with all-*trans*-retinoic acid (ATRA) and chemotherapy. *Hematology* 2000; 4: 415–418
73. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 104(5 pt 1): 1051–1057
74. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol* 2006; 107(5): 1120–1138

75. Antenatal care: Routine care for the healthy woman (2003). NICE Clinical Guideline CG 006
76. Periconceptional folic acid and food fortification in the prevention of neural tube defects (2003). RCOG Scientific advisory committee opinion paper 4
77. Mole RH. Irradiation of the embryo and fetus. *Br J Radiol* 1987; 60: 17–31
78. Partridge AH, Garber JE Long-term outcomes of children exposed to anti-neoplastic agents in utero. *Semin Oncol* 2000; 27: 712–726
79. Leiserowitz GS. Managing ovarian masses in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61(7): 463–470
80. Fattibene P, Mazzei F, Nuccetelli C, Risica S. Prenatal exposure to ionising radiation: sources, effects and regulatory aspects. *Acta Paediatr* 1999; 88: 693–702
81. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome (2004) RCOG Green top guideline No. 7
82. Caesarean Section. Clinical Guideline. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. Bick D et al. *Worldviews Evid Based Nurs.* (2004)
83. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg.* 2003 Jan; 138(1): 91-8; discussion 99. Review
84. Psyrris A, Burtness B. Pregnancy-associated breast cancer. *Cancer J* 2005 Mar-Apr; 11(2): 83-95
85. Legge 22 Maggio 1978 n. 194. Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza. *Gazzetta Ufficiale* n. 140 del 22 Maggio 1978
86. Parazzini F, Cortinovis I, Bortolus R, Fedele L. Standard del peso alla nascita in Italia. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat* 1991; 112: 203–206
87. Davey DA, Macgillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 892-898

88. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855–861
89. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138: 91–99
90. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *EJSO* 2005; 31: 232–236
91. Kuerer H, Gwyn K, Ames F et al. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002; 131: 108–110
92. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107: 1219–1226
93. Ring AE, Smith IE, Jones A et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4192–4197
94. Nguyen C, Montz FJ, Bristow RE. Management of stage 1 cervical cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55(10): 633–643
95. Sood AK, Sorosky JI. Invasive cervical cancer complicating pregnancy: how to manage the dilemma. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25:343–52.
96. Sorosky JI. Cervical cancer complicating pregnancy: two patients with three clinical objectives. *Obstet Gynecol* 2004;104(5 Pt 2):1127–8.
97. Sorosky JI, Squatrito R, Ndubisi BU, et al. Stage I squamous cell cervical carcinoma in pregnancy: planned delay in therapy awaiting fetal maturity. *Gynecol Oncol* 1995;59:207– 10.
98. Jones WB, Shingleton HM, Russell A, Fremgen AM, Clive RE, Winchester DP, Chmiel JS. Cervical carcinoma and pregnancy. A national patterns of care study of the American College of Surgeons. *Cancer* 1996; 77(8): 1479–1488

99. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe S, Koren G. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol* 1991; 9(11): 1956–1961
100. Caluwaerts S, van Calsteren K, Mertens L, Lagae L, Moerman P, Hanssens M, Wuyts K, Vergote I, Amant F. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy for invasive cervical cancer diagnosed during pregnancy: report of a case and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(2): 905–908
101. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, Anderson B, Buller RE, Niebyl J. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol* 2000; 95(6 Pt 1): 832–838
102. Germann N, Haie-Meder C, Morice P, Lhomme C, Duvillard P, Hacene K, Gerbaulet A. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(3): 397–402