

# *Pink* POSITIVE



A stylized illustration of a pregnant woman's profile and hand. The woman's head and neck are in white silhouette against a dark pink background. Her hair is represented by flowing, wavy shapes in shades of pink and magenta. Her hand is shown in a light pink color, resting on her belly. The belly is a large white circle. The text is centered within this circle.

Capitolo 3  
Gravidanza  
e leucemia:  
qualche dato

## Gravidanza e leucemia: qualche dato

Dott. Nicola Stefano Fracchiolla - Medico ematologo presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda-Ospedale Policlinico di Milano

Le donne in gravidanza presentano la medesima incidenza di tumori di quelle non in gravidanza della stessa età; la maggior parte dei casi descritti sono tumori solidi mentre le malattie oncoematologiche rappresentano il 25% di tutti i tumori diagnosticati durante la gravidanza. Si stima che l'incidenza della leucemia durante la gestazione sia compresa tra 1 su 75.000 e 100.000 gravidanze e, quindi, in Italia possiamo stimare 4-6 casi all'anno.

La leucemia mieloide acuta (LMA) rappresenta i due terzi di tutti i casi, mentre raramente sono descritte leucemia linfoide acuta, leucemia cronica o sindrome mielodisplastica. La leucemia acuta compare più frequentemente durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, rappresentando rispettivamente il 37% e il 40% dei casi. Nel primo trimestre l'incidenza è generalmente stimata intorno al 23%, anche se è possibile una sottostima causata da una conclusione prematura spontanea della gravidanza.

*La leucemia acuta associata alla gravidanza è rara. La rarità non ha permesso studi clinici controllati e i dati conosciuti derivano dalla descrizione di esperienza retrospettive, con le relative difficoltà a proporre linee guida di cura. Tuttavia è certo che un appropriato e tempestivo trattamento della leucemia ha migliorato significativamente la possibilità di guarigione e il ruolo centrale della terapia specifica durante la gestazione è sempre più chiaro via via che si accumula l'esperienza clinica.*

## La diagnosi

La diagnosi di leucemia acuta durante la gravidanza è una evenienza sicuramente drammatica, sia per la sua gravità, sia per il fatto che si presenta in un momento emotivo eccezionale, quale è l'attesa di un figlio.

Il quadro clinico che si presenta è simile a quello delle donne non gravide e i criteri diagnostici sono quelli definiti nella classificazione OMS delle neoplasie mieloidi.

La sovrapposizione di alcuni sintomi comuni riportati durante la gravidanza, come il banale affaticamento, o la comparsa dell'anemia e di una riduzione delle piastrine, può a volte ritardare il sospetto diagnostico e la terapia appropriata.

La leucemia acuta può presentarsi con sintomi simil influenzali, incremento o riduzione dei globuli bianchi, riduzione delle piastrine e alterazione della coagulazione del sangue, condizioni che possono danneggiare la irrorazione della placenta, compromettendo la crescita e la sopravvivenza del feto.

Gli esami richiesti per una corretta diagnosi differenziale includono esami di routine, come l'emocromo e la valutazione al microscopio delle cellule del sangue (lo striscio di sangue periferico), il dosaggio della vitamina B12, dei folati e della ferritina (indice dei depositi di ferro dell'organismo), lo screening della coagulazione e la ricerca di una possibile anemia emolitica (cioè di quella condizione per cui i globuli rossi vengono distrutti per via meccanica o autoimmune), i normali test di funzionalità renale ed epatica.

Quando si sospetta in maniera più consistente una diagnosi di leucemia, devono essere ottenuti campioni di midollo osseo, che si prelevano con aghi speciali in anestesia locale

dal bacino, in modo molto semplice e senza rischi significativi, negli ambulatori dei centri di ematologia, su cui vengono eseguite analisi approfondite per consentire una corretta diagnosi e per permettere di fornire la terapia più appropriata.

## La terapia

Le terapie anti-leucemiche durante la gravidanza possono differire da quelle standard, essendo condizionate da diverse variabili, tra cui il periodo della gravidanza in cui si effettua la diagnosi, le caratteristiche cliniche e biologiche della malattia e i potenziali effetti tossici dei farmaci su madre e bambino.

La tossicità sul bambino della chemioterapia è massima durante il primo trimestre, mentre diminuisce drasticamente durante il secondo e il terzo. Durante il primo trimestre la chemioterapia è associata alla perdita del feto fino al 40% dei casi, anche se in studi più recenti questa percentuale è nettamente migliorata, mentre la percentuale è generalmente inferiore al 10% durante il secondo trimestre.

La quasi totalità dei bambini esposti alla chemioterapia nel terzo trimestre sono nati vivi.

La maggior parte delle interruzioni volontarie di gravidanza si sono verificate nelle diagnosi durante il primo trimestre. Tuttavia, due recenti studi condotti su bambini nati dopo essere stati esposti a chemioterapia durante la gravidanza, non hanno evidenziato alterazioni significative per quanto riguarda lo sviluppo neurocognitivo e la fertilità nei successivi 20 anni di vita.

## Come curarsi

*Affidarsi possibilmente a un team multidisciplinare*

Quando viene fatta una diagnosi di leucemia acuta associata alla gravidanza, è necessario creare un team multidisciplinare per coordinare tutte le fasi diagnostiche e terapeutiche, inclusa la pianificazione di un parto cesareo prima o tra i cicli di chemioterapia, quando i parametri del sangue della madre si normalizzano.

*Programmare il parto e la terapia antitumorale*  
Per ridurre al minimo i rischi per madre e feto, un parto cesareo dopo la 35a-37a settimana rimane l'obiettivo principale. La sopravvivenza dopo il parto a una gestazione di almeno 28 settimane è maggiore del 90% nella maggior parte dei centri di grandi dimensioni, ma ancora più elevata (> 95%) se il parto avviene dopo la 32a settimana.

Se è possibile posticipare l'inizio del programma terapeutico, deve essere pianificato un taglio cesareo prima della chemioterapia o al recupero dei valori normali del sangue dopo il ciclo di trattamento. Il monitoraggio ecografico intensivo è essenziale per documentare la crescita fetale, lo sviluppo, la funzione cardiaca e lo stato della placenta, come pure la valutazione tocografica quotidiana.

Quando il parto è necessario prima della 34a settimana, si effettua la terapia con cortisonici per favorire la maturazione polmonare fetale. L'allattamento al seno è controindicato durante il programma anti-leucemico materno.

*Le opportunità terapeutiche nella Leucemia Acuta*

Per quanto riguarda la terapia nello specifico, nei casi con globuli bianchi molto elevati può essere usata prima della chemioterapia la leucoferesi, che consiste nella rimozione fisica dei globuli bianchi facendo passare il sangue in una speciale centrifuga, come si fa per le

donazioni di cellule staminali. Questa procedura consente una rapida riduzione del conteggio dei globuli bianchi nei pazienti sintomatici. I pochi casi descritti hanno dimostrato che si tratta di una misura di emergenza che può essere valutata in casi particolari prima della chemioterapia. La leucoferesi deve essere naturalmente eseguita da personale esperto e deve essere effettuato un attento monitoraggio dei parametri cardiocircolatori della paziente, dell'emocromo, della coagulazione e del bilancio elettrolitico, insieme alla funzione cardiaca del feto (cardiotocografia) durante tutta la procedura.

Per quanto riguarda la chemioterapia la scelta è personalizzata sulla paziente. In generale possiamo dire che l'ideale sarebbe un singolo ciclo con daunorubicina e citarabina per l'induzione (daunorubicina 60 mg / m<sup>2</sup> nei giorni 1-3 e citarabina 100 mg / m<sup>2</sup> infusione continua nei giorni 1-7), analogamente a quanto si effettua nei casi non in gravidanza. L'idarubicina, per le sue caratteristiche lipofile, ha un aumento del trasferimento placentare e una potenziale tossicità fetale più elevata, e quindi la daunorubicina rimane l'antraciclina di scelta.

La funzione cardiaca fetale deve essere monitorata in quanto le antracicline sono associate seppur raramente a tossicità cardiaca fetale. La citarabina è stata associata raramente a malformazione degli arti nel primo trimestre di gravidanza.

La terapia di consolidamento standard con l'uso di citarabina a dose intermedia o alta è l'approccio consigliato, se possibile dopo avere effettuato il parto.

#### *La terapia nella leucemia promielocitica acuta (APL)*

La leucemia promielocitica acuta (APL) rap-

presenta una situazione speciale. E' una leucemia rara, caratterizzata da alterazioni della coagulazione molto gravi, che al di fuori della gravidanza è trattata con un derivato della vitamina A (l'acido all-trans retinoico) e con l'arsenico, oltre che con l'idarubicina, con risultati eccezionali e la guarigione vicina al 90% dei casi.

L'acido all-trans retinoico (ATRA) è la pietra angolare del trattamento APL, ma è potenzialmente teratogeno e deve essere evitato durante il primo trimestre. Allo stesso modo, il triossido di arsenico ha una embriotossicità elevata e non può essere raccomandato in nessuna fase della gravidanza.

Perciò viene raccomandata la terapia con l'antraciclina da sola durante il primo trimestre, mentre viene consigliato il trattamento con ATRA da solo durante il secondo e il terzo trimestre fino alla completa remissione, ritardando la somministrazione di chemioterapia dopo la nascita.

### Le terapie di supporto

Le terapie di supporto devono essere scelte come in tutte le altre gravidanze, facendo attenzione alla loro tossicità fetale. Queste includono soprattutto i farmaci anti-nausea e gli antibiotici, dei quali sono disponibili farmaci sicuri che possono essere usati in gravidanza su indicazione dello specialista ginecologo. Se sono necessarie trasfusioni di globuli rossi, piastrine, plasma, questi devono essere come da normale pratica clinica resi negativi per il citomegalovirus grazie a speciali filtri.

*Sebbene il trattamento della leucemia in gravidanza sia una condizione clinica di eccezionale difficoltà, tuttavia, sulla base dei dati disponibili, le donne in gravidanza, in particolare*

con leucemia mieloide acuta, per le quali si hanno più dati, trattate con regimi appropriati da team di esperti e multidisciplinari, ottengono risultati simili a quelli di donne non in gravidanza della stessa età, riproducendo quelli ottimali osservati negli adolescenti e giovani adulti con leucemia mieloide acuta e sono peggiori solo quando il trattamento appropriato è significativamente ritardato, anche perché le pazienti sono generalmente giovani, senza altre patologie associate e possono quindi supportare la chemioterapia in modo ottimale, mentre generalmente la biologia della leucemia è associata a caratteristiche favorevoli alla risposta ai trattamenti.

## Conclusioni

Nella nostra esperienza i casi di donne in gravidanza che abbiamo trattato hanno rappresentato una sfida clinica corale del team multidisciplinare che ha coinvolto ematologi, ostetrici, anestesisti e pediatri / neonatologi, al fine di gestire correttamente tutte le fasi della diagnosi e del trattamento della leucemia, nonché quelle riguardanti la gravidanza e il benessere del neonato.

Tutte le opzioni terapeutiche disponibili sono state presentate alla paziente ed ai familiari e sono stati discussi i rischi connessi e le alternative dai diversi specialisti coinvolti nel team, sempre collegialmente.

Questo ha permesso la gestione per quanto possibile serena e condivisa tra gli specialisti del team e con la paziente ed i suoi familiari di una situazione clinica e psicologica eccezionale per la sua rarità, per la difficoltà clinica e per l'impatto emotivo naturalmente presente ed inevitabile in tutti gli attori.

La nostra esperienza è stata caratterizzata da esiti particolarmente favorevoli, sia per le

mamme che per i bambini nati: l'80% delle mamme sono attualmente in remissione completa e tutti i bambini nati prima o dopo il trattamento chemioterapico stanno bene, e ci ha confermato quanto riportato nelle esperienze cliniche pubblicate, e cioè che anche la leucemia in gravidanza può essere curata e guarita.

## Bibliografia

Abadi U, Koren G, Lishner M. Leukemia and lymphoma in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25:277–291.

Ali S, Jones GL, Culligan DJ, Marsden PJ, Russell N, Embleton ND, et al. Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy. *Br J Haematol.* 2015;170:487–495.

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.

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.

Azim HA, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: hematological tumors. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:110–121.

Barzilai M, Avivi I, Amit O. Hematological malignancies during pregnancy. *Mol Clin Oncol.* 2019 Jan;10(1):3-9.

Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet.* 2012;379:580–588.

Chang A, Patel S. Treatment of acute myeloid leukemia during pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2015;49:48–68. doi: 10.1177/1060028014552516. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004;5:283–291.

Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E, Huguet F, Pigneux A, Witz B, et al. Acute leukemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer*. 2005;104:110–117.

de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, Van Calster B, Shmakov RG, Mhallem Gziri M, Halaska MJ, Fruscio R, Lok CAR, Boere IA, Zola P, Ottevanger PB, de Groot CJM, Peccatori FA, Dahl Steffensen K, Cardonick EH, Polushkina E, Rob L, Ceppi L, Sukhikh GT, Han SN, Amant F; International Network on Cancer and Infertility Pregnancy (INCIP).

Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):337-346.

Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424–447. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.

Hepner A, Negrini D, Hase EA, Exman P, Testa L, Trinconi AF, Filassi JR, Francisco RPV, Zugaib M, O'Connor TL, Martin MG. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. *World J Oncol*. 2019 Feb;10(1):28-34.

Horowitz NA, Henig I, Henig O, Benyamini N, Vidal L, Avivi I. Acute myeloid leukemia during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2018 Mar;59(3):610-616.

Leslie KK, Koil C, Rayburn WF. Chemotherapeutic drugs in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2005;32:627–640.

Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood*. 2014 Feb 13;123(7):974-84.

Nulman I, Laslo D, Fried S, Uleryk E, Lishner M, Koren G. Neurodevelopment of children exposed in utero to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer*. 2001;85:1611–1618.

Paydas S. Management of hemopoietic neoplasias during pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Aug;104:52-64. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.05.006. Epub 2016 May 22.

Perseghin P. Erythrocyte exchange and leukapheresis in pregnancy. *Transfus Apher Sci*. 2015;53:279–282.

Rizack T, Mega A, Legare R, Castillo J. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol*. 2009;84:830–841.

Sanz MA, Montesinos P, Casale MF, Díaz-Mediavilla J, Jiménez S, Fernández I, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol*. 2015;94:1357–1361.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.

Thomas X. Acute myeloid leukemia in the pregnant patient. *Eur J Haematol*. 2015 Aug;95(2):124-36.

Van Calsteren K, Heyns I, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol*. 2010;28:683–689.

Verma V, Giri S, Manandhar S, Pathak R, Bhatt VR. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: a systematic analysis of outcome. *Leuk Lymphoma*. 2016;57:616–622.

#### Link

[www.siematologia.it](http://www.siematologia.it)

[www.beat-leukemia.org](http://www.beat-leukemia.org)

[www.gimema.it](http://www.gimema.it)

[www.nccn.org](http://www.nccn.org)



***Ematologo presso la Fondazione IRCCS  
Cà Granda-Ospedale Policlinico di Milano***

Nicola Stefano Fracchiolla

*Dal 1999 svolge la sua attività di medico ematologo presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda-Ospedale Policlinico di Milano. Ha effettuato un periodo di ricerca al Dipartimento di Patologia, Divisione di Oncologia della Columbia University di New York. Si occupa della diagnosi e cura delle neoplasie ematologiche, in particolare delle leucemie acute.*

*Pink*  
POSITIVE



Daiichi-Sankyo