

MANAGEMENTUL AFECȚIUNILOR HEMATOPOIETICE ÎN TIMPUL SĂRCINII**MANAGEMENT OF HEMATOPOIETIC DISORDERS DURING PREGNANCY**

Dr. Antoanela Sebestyen, asist. univ. dr. Dan Ciurescu, dr. Silvia Moga
Prof. univ. dr. Victoria Burtea, șef lucr. dr. Rodica Onofrei,
șef lucr. dr. Bianca Popovici, Dr. Oana Dimienescu,
Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania” din Brașov
Autor corespondent: **Oana Dimienescu**, dimienescu.oana@gmail.com

Abstract:

In recent decades, the incidence of malignancy has greatly increased and continues to grow among women of childbearing age. The diagnosis of onco-haematological diseases during pregnancy is made difficult. The most common disorders are: lymphoma and acute leukaemia. Adverse foetal effects of chemotherapy include: foetal death, birth defects, foetal neoplasia, intrauterine growth disorders and mental retardation. Maternal negative effects are those encountered in the general population. The exposure to chemotherapy in the first trimester of pregnancy increases the teratogenic risk between 10-25%.

The therapies applied on pregnant women are adapting taking into account the physiological changes produced by the presence of a pregnancy. Most therapeutic schemes need the abortion if the treatment is initiated in the first trimester of pregnancy. In the 2nd or 3rd trimesters of pregnancy, the antineoplastic therapy is initiated using less aggressive therapeutic options.

Key-words: pregnancy, lymphoma, leukaemia, teratogenic, organogenesis, chemotherapy, radiotherapy

Introducere

În ultimele decenii incidența patologiilor maligne a crescut foarte mult și continuă să crească în rândul femeilor aflate la vârsta fertilă [59]. Diagnosticarea afecțiunilor onco-hematologice pe parcursul sarcinii se face cu dificultate în condițiile în care anumite simptome sunt comune, iar posibilitățile de investigare imagistică sunt limitate. Acestor bariere li se adaugă lipsa datelor privind toxicitatea și eficacitatea chimioterapicelor antineoplazice [12]. Scopul esențial al studiilor clinice este găsirea unei terapii cu șanse curative și de supraviețuire mari, iar pe de altă parte, cu toxicitate minimă asupra fătului și pentru posibilele sarcini viitoare [57]. Astfel, în primul trimestru de sarcină, dacă este diagnosticată o afecțiune onco-hematologică, este recomandat avortul în vederea efectuării în întregime a curei chimioterapice, pe când în trimestrele al doilea și al treilea, se recomandă păstrarea sarcinii cu asumarea riscurilor aferente chimioterapiei [12, 63].

Incidență, etiologie, epidemiologie

Aproximativ 0,1% dintre sarcini prezintă neoplazii asociate și reprezintă a doua cauză de deces după evenimentele vasculare. Se crede că, în viitor, incidența cancerelor asociate sarcinilor

va crește mai ales în țările civilizate unde vârsta pacientelor în momentul concepției este tot mai înaintată. Tumorile solide sunt mult mai frecvente decât afecțiunile onco-hematologice. Cele mai frecvente cancere cu tumori solide la gravide sunt: cancerul mamar, cancerul de col uterin, melanomul malign, iar dintre afecțiunile onco-hematologice limfoamele și leucemiile acute. În urmă cu 30 de ani limfomul non-Hodgkin era întâlnit cu o frecvență de aproximativ 0,8 cazuri la 100.000 de sarcini. Actualmente statisticile indică o incidență de 1-5 cazuri de limfom non-Hodgkin la 100.000 de sarcini [20,63].

Epidemiologia nu a indicat nici o legătură între afecțiunile onco-hematologice și sarcină [75]. Totuși alegerea momentului concepției la vârste înaintate și infecția HIV cresc riscul de apariție a limfomului non-Hodgkin în sarcină. Creșterea exprimării anumitor receptori hormonalți în sarcină, de asemenea crește riscul de apariție a limfomului non-Hodgkin în perioada sarcinii [12, 32, 54, 69, 75]. Totodată neoplazmele mielo-proliferative și mielomul multiplu, afecțiuni care apar mai frecvent la vârste înaintate, au fost întâlnite mai frecvent în asociere cu sarcina datorită alegerii momentului concepției la vârste tot mai înaintate [2, 33].

Management intrapartum și postpartum

Nașterea trebuie planificată ținând cont de gradul de maturitate fetală și de valorile parametrilor hematologici. Nu a fost stabilită o perioadă exactă a nașterii dar se consideră că momentul cel mai potrivit este la aproximativ 2-3 săptămâni după cura de citostatice pentru a facilita excreția fetală prin placentă a acestora și pentru a evita mielosupresia neonatală. Este problematică asocierea prematurității cu administrarea recentă a chimioterapicelor. Având în vedere perioada de recuperare mai scurtă și riscurile mai mici este preferată nașterea pe cale naturală. După naștere este necesară continuarea chimioterapiei, administrarea anticoagulantelor în vederea evitării apariției trombozei venoase și alimentarea artificială a nou-născutului [3].

Preparate chimioterapice recomandate în timpul sarcinii

Chimioterapia pare acceptabilă în sarcină dacă este luată în calcul rata de filtrare glomerulară și volemia crescute. Efectele secundare sunt cele întâlnite în populația generală [3]. Totuși nu trebuie uitat că lichidul amniotic constituie al treilea compartiment pentru methotrexat și cisplatin [57, 63]. Majoritatea moleculelor chimioterapicelor au molecule cu greutate cuprinse în intervalul 240-400kDa și pot traversa placentă [47]. Chimioterapicele liposolubile traversează placentă mult mai ușor. Expunerea la chimioterapie în primul trimestru de sarcină creează riscuri teratogene de 10-25% [15, 38, 70, 72].

Teratogenicitatea se referă la malformațiile congenitale apărute ca urmare a acțiunii negative a citostaticelor în procesele de organogeneză. Fetotoxicitatea datorate tulburărilor induse de chimioterapie după săptămâna a 10-a de gestație, când procesul de organogeneză s-a încheiat [22, 63]. Susceptibilitatea teratogenică probabil are legătură cu predispoziția genetică întrucât nu toți feții dezvoltă malformații ca urmare a expunerii la chimioterapie în primul trimestru de sarcină. Au fost raportate până la 50% cazuri de prematuritate, 40% cazuri de greutate scăzută la naștere și până la 13% cazuri de anomalii congenitale în rândurile pacientelor care au

primit chimioterapie în primul trimestru de sarcină pentru afecțiuni onco-hematologice [38].

În studiul efectuat de Aviles, urmărind până la 19 ani dezvoltarea neurologică, performanțele școlare, maturitatea sexuală și funcțiile reproducătoare la copiii născuți din sarcini în timpul cărora mamele au primit chimioterapie în trimestrele 2 și 3, a descoperit că acestea erau normale, cea mai întâlnită modificare fiind greutatea mică la naștere [6]. Într-un studiu ulterior în care a urmărit timp de 22 ani 54 de copii născuți din mame care au primit chimioterapie în primul trimestru de sarcină, a descoperit de asemenea că funcțiile neurologice, psihologice, dezvoltarea fizică și sexuală au fost normale, cea mai întâlnită modificare fiind din nou greutatea scăzută la naștere [7].

Experiențe și toxicitatea chimioterapicelor

Anthracyclinele: constituie substratul pentru glicoproteinele P placentare [65]. Malformațiile fetale sunt întâlnite expunerea s-a efectuat în perioada organogenetică a ochilor și ficatului [56]. Doxorubicina și Daunorubicina ar trebui preferate față de Idarubicina, un preparat mult mai lipofilic decât primele două. Studiile americane au indicat un risc crescut cardiotoxic asociat tratamentului cu anthracycline [14]. Brenner și colab. au indicat Doxorubicina ca având un efect cardiotoxic crescut în comparație cu celelalte anthracycline [12].

Agenții alchilanți: sunt cei mai frecvent folosiți agenți chimioterapici pentru afecțiunile onco-hematologice. În cazul tratamentului cu Cyclophosphamida administrată în primul trimestru de sarcină, malformațiile descrise cel mai frecvent au fost: atrezie falagiană, anomalii oculare, urechi jos implantate, palato-schizis, atrezie esofagiană, malformații ale brațelor și malformații ale venei cave inferioare. Tratamentul cu Busulfan în primul trimestru de sarcină a evidențiat apariția unor malformații precum: stenoza de pilor și agenezia renală unilaterală. Se consideră că tratamentul cu agenți alchilanți este mult mai sigur în trimestrele următoare. Riscul de malformații și mortalitate fetală este mult mai mare dacă se asociază radioterapia agenților alchilanți [22, 56].

Antimetabolii: se recomandă evitarea Methotrexatului, acesta fiind cunoscut pentru riscul crescut de producere a malformațiilor

dacă este administrat în primul sau al doilea trimestru de sarcină, riscul scăzând pe măsură ce sarcina înaintază în vârstă [14]. S-a observat asocierea dozelor mari de methotrexat cu sindromul aminopterinic constând în: disostoza craniană, procese de osificare tardive, hipertelorism, piramidă nazală hipertrofică și anomalii auriculare [12]. Citarabina este un alt antimetabolit care generează malformații atunci când este administrat în sarcină. Datele clinice sunt puține dar, cel mai frecvent, au fost întâlnite malformații ale membrilor dacă este administrat în primul trimestru de sarcină. Au mai fost raportate fenomene de întârziere de creștere fetală, deces fetal, citopenii tranzitorii sau deces perinatal secundar sepsisului [4, 14, 19].

Bleomicina: este cunoscută toxicitatea pulmonară, iar dacă este administrată mamei pe parcursul sarcinii, la naștere nu ar trebui să primească oxigenoterapie [67]. Pe de altă parte nu au fost identificate cazuri de toxicitate pulmonară fetală în contextul administrării de Bleomicină [38].

Hidroxicarbamida: se recomandă evitarea acesteia în sarcină cu excepția cazurilor în care parametrii leucocitari sunt mari (WBC > 100 x 10⁹/L) necesitând un control urgent al leucostazei [3].

Psoralen: este folosit adesea în cazul cancerelor dermatologice. Este contraindicat și se recomandă alegerea altui agent chimioterapic în sarcină [48].

Profilaxia trombozei

Sarcina în sine creează o stare de hipercoagulabilitate. Aceasta este amplificată de existența malignităților concomitent sarcinii. Astfel cele mai frecvente complicații vasculare în sarcină sunt: tromboza placentară, întârziere de creștere fetală sau chiar regres, risc matern de tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară [25, 49].

Mecanismele trombogene gestaționale asociate bolilor onco-hematologice cuprind următoarele: limfocitele T exprimă proteine hemostatice, producția citokinelor proinflamatorii, adeziunea la endoteliu a limfocitelor T iar prezența microparticulelor purtând factori tisulari hemostatici, existența mutației JAK2Val 612 [25, 49].

Riscul este crescut dacă sarcina este gemelară sau numeric mai mare datorită

hipoperfuziei placentare conducând la întârzieri de creștere intrauterină. Aceste complicații posibile necesită profilaxie antitrombotică [12, 43]. Heparinele cu greutate moleculară mică constituie medicația de elecție în sarcină pentru efectuarea profilaxiei antitrombotice datorită eficienței și siguranței oferite [28].

Radioterapia

Expunerea la radiații cu scop terapeutic în primul trimestru implică un risc teratogenic crescut dar și malignități pediatrice frecvente. Incidența acestor fenomene este dependentă de doza de radiații la care fătul a fost expus [40].

Valoarea dozei de expunere la 10-20 Gy este considerată valoarea prag pentru apariția malformațiilor severe în perioada organogenetică. Dacă se folosesc doze radioterapeutice standard, iar zonele anatomice maternelor iradiate sunt la cel puțin 30 cm distanță față de făt, atunci dozele nu sunt teratogene [23]. Administrată în trimestrele al doilea și al treilea, radioterapia poate induce apariția leucemiilor sau a tumorilor solide în prima decadă de viață extrauterină și crește riscul de apariție a tulburărilor de dezvoltare neuro-comportamentală [34, 54]. Din aceste motive radioterapia ar trebui evitată ori de câte ori este posibil. Totuși, în anumite cazuri atent selectate, când nu sunt alte posibilități, pentru limfoame în stadiile I și II cu adenopatii limitate la gât și axilă se poate recurge la tratament radioterapeutic [38]. Pentru determinările mediastinale incipiente, în trimestrele 2 și 3, se poate folosi radioterapia cu câmp limitat [74].

Managementul individualizat al afecțiunilor hemato-oncologice

Limfoamele: este necesară confirmare histo-patologică. În plus sunt necesare investigații care să indice valorile vitezei de sedimentare a sângelui (VSH), parametrii hepatici și renali, lactat-dehidrogenaza (LDH), albumina, electroforeza proteinelor serice, serologia HIV. Trebuie avute în vedere particularitățile biologice ale sarcinii care implică valori crescute în mod fiziologic ale VSH și LDH [22]. Metode imagistice cum sunt CT, PET-CT sunt contraindicate în sarcină datorită riscului crescut de iradiere [5]. Sunt recomandate metoda ultrasonografică și radiografia toracică având protecție abdominală

[2] în timp ce rezonanța magnetică nucleară trebuie folosită cu precauție în primul trimestru de sarcină [46]. Studiile pe animale au indicat apariția malformațiilor scheletale și întâzieri de creștere dacă se folosesc substanțe de contrast conținând Gadolinu [44,46]. De asemenea Gadoliniul se acumulează și se excretă renal în lichidul amniotic. Au fost identificate de asemenea cazuri de deficit al auzului [68].

Limfomul Hodgkin: este adesea întâlnit la tineri. Comparativ cu limfoamele non-Hodgkin este mai frecvent întâlnit la gravide [10, 71], aproximativ 3% dintre cazuri fiind diagnosticate în timpul sarcinii. Subtipul specific este scleroza nodoasă, adesea întâlnită la pacienții cu vârste sub 40 ani, iar stadializarea este aceeași pentru toți pacienții, cu sau fără sarcină [24]. Există numeroase dezbateri legate de alegerea momentului terapiei chimioterapice, scopul terapiei (curativ sau paliativ) și alegerea momentului nașterii. Se iau în calcul mai multe criterii în funcție de care se va face evaluarea pacientei gravide cu Limfom Hodgkin: stadiul bolii onco-hematologice, vârsta gestațională, particularități anatomice, statusul de performanță al gravidei [22].

Este evident că anumite gravide, în special cele apropiate de termen, pot fi temporizate în privința tratamentului [8, 21, 26]. Managementul limfomului Hodgkin diagnosticat în primul trimestru este controversat. Sunt propuse două opțiuni:

- dacă gravida este asimptomatică va fi încadrată în stadiu incipient / lent progresiv de boală. În acest caz se alege temporizarea tratamentului până în al doilea trimestru de sarcină.
- întreruperea sarcinii și începerea tratamentului. În funcție de stadiul bolii dar și de riscurile existente se va iniția tratamentul cu ABVD sau BEACOPP și ESC BEACOPP [8, 21]. În cazul infecției HIV este necesară începerea terapiei antivirale.

Nu este pus la punct un protocol exact de tratament chimioterapic pentru astfel de situații dar ABVD este de primă intenție și cel mai sigur atât pentru pacientele gravide cât și pentru restul pacientelor care nu sunt gravide. Totuși pentru că nu sunt suficiente date clinice legate de tratamentul cu ABVD în primul trimestru de

sarcină, se recomandă folosirea acestuia în următoarele două trimestre [54]. Au fost raportate câteva cazuri de sindactilie în cazul tratamentului cu ABVD [14, 15, 26]. Conform unui studiu, 177 din 216 cazuri tratate cu chimioterapie combinată (82%) au dat rezultate satisfăcătoare [6]. Altă opțiune este administrarea chimioterapiei cu un singur agent (agent alchilant sau antracycline) dar siguranța și eficiența în acest caz sunt mai puțin înțelese [53, 72].

Vinblastina administrată singură are o eficiență de 75% în timp ce Dacarbazina are un rol crucial în tratamentul limfomului Hodgkin [45]. Schemele de tratament BEACOPP și Stanford V sunt insuficient studiate clinic. Din acest motiv se recomandă evitarea lor în sarcină.

Limfoamele Hodgkin recidivante necesită evitarea sarcinilor viitoare pentru cel puțin doi ani, timp în care mama va efectua tratament, întrucât recidiva probabil se va produce în perioada sarcinii, dacă aceasta va apărea. Datele clinice fiind limitate pentru astfel de situații, deciziile terapeutice se vor face prin analogie cu pacientele neînsărcinate. Totuși se va ține cont de riscul malformativ al Cyclophosphamidei și de lipsa informațiilor legate de efectele fetale ale Gemcitabinei [73]. Etoposidul expune la risc stabilitatea genetică a fătului în timp ce Brentuximab are moleculă mare și nu inhibă glicoproteina P dar prezintă risc letal asupra fătului în studiile pe animale [22].

Limfomul non-Hodgkin: este al 4-lea cel mai frecvent cancer în sarcină cu o prevalență estimată la 1 din 6000 sarcini [54]. Femeile cauziene dezvoltă mai frecvent limfoame non-Hodgkin în sarcină, iar segmentul de vârstă în care se încadrează majoritatea cazurilor este 25-34 ani [20]. Se așteaptă o creștere a prevalenței datorită vârstei tot mai înaintate la care pacientele aleg să rămână însărcinate, la aceasta adăugându-se infecția HIV [54]. Cel mai des întâlnit subtip în sarcină este limfomul cu celule B gigant [60]. Limfoamele agresive pot avea o evoluție fulminantă în contextul evoluției naturale a bolii și a terapiei insuficiente pentru a întârzia diagnosticul. Cele mai frecvente organe afectate de limfoamele non-Hodgkin la femeile gravide, în afară de ganglionii limfatici, sunt organele reproducătoare (glande mamare, ovare, uter, col uterin) [35, 62].

Câteva studii au evidențiat pre-eclampsia ca eveniment mai frecvent la pacientele gravide

cu limfom non-Hodgkin. De aceea trebuie urmărite pentru eventuala apariție a edemelor, hipertensiunii arteriale sau a proteinuriei [51]. Mecanismele exacte nu sunt cunoscute dar se presupune că disfuncția endotelială joacă un rol hotărâtor în acest caz. O altă ipoteză indică implicarea anumitor receptori hormono-dependenți în unele tipuri de limfom [27]. Se consideră că unele complicații cum sunt nașterea înainte de termen și prematuritatea, într-un procent de până la 54%, sunt crescute în cazul tratamentului cu chimioterapice. Acestea probabil se produc datorită scăderii rezistenței structurilor corio-amniotice în contextul tratamentului chimioterapic. Se presupune că nașterea prematură se produce datorită hiperactivității lanțului hipotalamo-hipofizo-adrenal indusă de stresul matern în cazul diagnosticării unei boli maligne în timpul sarcinii [21, 66]. Imunitatea scăzută implică apariția infecțiilor post-partum .

Limfoamele lent-progresive: datorită evoluției lente, tratamentul se poate amâna până în trimestrul al doilea sau chiar după naștere. Terapia simplă cu Rituximab se va folosi la pacientele simptomatice. Tratamentele cu R-CHOP, R-CVP se pot aplica în trimestrele al doilea și al treilea. În schimb Fludarabina trebuie evitată în timpul sarcinii [12].

Limfoamele agresive: datorită evoluției rapide necesită intervenție imediată cu terapie antineoplazică agresivă. Pacientele simptomatice sunt tratate conform ghidurilor: chimioterapie + imunoterapie cu scop curativ [12]. Există rapoarte despre terapia CHOP aplicată în primul trimestru fără a fi urmată de malformații. Totuși recomandarea R-CHOP este de a fi efectuată în trimestrele al doilea și al treilea [6]. Pentru stadiile avansate, în primul trimestru, se indică întreruperea sarcinii cu începerea imediată a terapiei antineoplazice. Terapia cu Rituximab este de primă intenție în cazul prezenței CD20, sub rezerva aplicării în trimestrele 2 sau 3 de sarcină pentru a evita efectul teratogen [1, 16]. Dacă radioterapia este necesară ca parte din terapia combinată, este bine a fi efectuată după naștere. În trimestrele al doilea și al treilea de sarcină, radioterapia poate fi aplicată în zona capului, gâtului sau axilei.

Limfoamele foarte agresive: au o evoluție fulminantă. Din acest motiv necesită în mod obligatoriu începerea imediată a terapiei. Dozele

mari de Methotrexat pot avea efect teratogen în primul trimestru de sarcină, fiind urgentă întreruperea imediată a sarcinii. În celelalte două trimestre de sarcină aceleași doze de Methotrexat nu mai au efect teratogen dar pot induce mielosupresie fetală.

Leucemiile: prevalența leucemiilor în sarcină este mică și variabilă. A fost raportat 1 caz la 10.000-100.000 sarcini [50]. Majoritatea cazurilor au leucemii acute cu 2/3 leucemii acute mieloblastice și 1/3 leucemii acute limfoblastice. Leucemiile cronice sunt rare la gravide, acestea fiind cel mai adesea întâlnite la vârstnici. Sunt puține date clinice bazate pe dovezi care să coordoneze managementul leucemiilor în sarcină. Decizia începerii sau a neînceperii terapiei trebuie să țină cont de morbiditatea materno-fetală, mortalitatea și supraviețuirea [42].

Leucemiile acute: În general au fost raportate în trimestrele 2 sau 3 de sarcină. Diagnosticul se bazează pe examinarea frotiului din sânge periferic și analiza anticorpilor de suprafață prin metoda flow-citometrie. Dacă este necesar se va efectua și puncție medulară [17]. Leucemiile acute cresc riscul de avort, mortalitate perinatală, restricții de creștere intrauterină sau naștere prematură [17]. Acestea vor afecta atât mama, cât și fătul și necesită chimioterapie intensivă. Nu este recomandată temporizarea sau modificarea schemei terapeutice, însă este necesară întreruperea sarcinii [3,42]. Începând cu trimestrul al doilea de sarcină se recomandă tratament standard [3, 12]. Cei mai importanți factori de prognostic negativ sunt leucocitoza, tromboza și coagularea intravascular-diseminată, agravate de mediul procoagulant al sarcinii. Celulele leucemice pot infiltra placenta cu reducerea fluxului sangvin și hipoxie fetală .Afereza, bine tolerată în sarcină, poate fi utilă în cazul semnelor de leucocitoză cu leucostază [3, 10]. Este foarte important de menționat că nevoia de transplant de celule stem este contraindicată în sarcină [12].

Leucemia acută mieloblastică: ghidurile recente specifică declanșarea nașterii dacă diagnosticarea și indicația de tratament sunt stabilite după vârsta gestațională de 32 săptămâni, apoi va începe terapia antineoplazică. Pentru vârsta gestațională de 24-32 săptămâni, riscul expunerii fătului la antineoplazice se va pune în balanță cu riscurile

prematurității. Schema de elecție este constituită din Anthracycline plus Cytosin Arabinosid. Dozele vor fi administrate în funcție de greutatea corporală și adaptate pe parcurs în funcție de variațiile ponderale maternelor. Sunt utile simptomaticele și derivatele din sânge pentru tratamentul suportiv. Antibioterapia este recomandată profilactic dacă membranele se rup prematur. Se vor evita Quinolonele, Tetracyclinele și Sulfonamidele, iar Amfotericina B este antimicoticul preferat în sarcină. Sunt recomandați corticosteroizii dacă nașterea este anticipată în intervalul 24-35 săptămâni, iar Sulfatul de Magneziu se va administra cu 24 ore înainte de naștere dacă aceasta este planificată a fi declanșată înainte de 30 săptămâni de gestație. Pentru a minimaliza riscurile mielosupresiei perinatale, nașterea trebuie să se producă la cel puțin 3 săptămâni după administrarea antineoplazicelor. Dacă gravida este trombocitopenică sau neutropenică nu se va efectua analgezie epidurală, iar nașterea prin intervenție cezariană va fi rezervată doar situațiilor cu indicație obstetricală [3]. Daunorubicina este frecvent administrată pacientelor având cancer mamar. Anthracyclina este preferată a fi administrată femeilor însărcinate [14], în perioada administrării anthracyclinelor fiind necesară monitorizarea funcțiilor cardiace fetale.

Leucemia acută promielocitică: tratamentul standard este constituit din combinația Tretinoin plus Anthracycline. Administrarea de ATRA conduce la un risc teratogen crescut (85%), astfel că nu este recomandat a fi administrat în primul trimestru. În schimb se poate administra cu mai multă siguranță în celelalte două trimestre cu riscul apariției prematurității sau a unor evenimente cardiace reversibile [60, 64]. Administrați în primul trimestru de sarcină, Retinoizii pot produce embriopatia retinoidiană caracterizată de apariția malformațiilor cardio-vasculare și ale sistemului nervos central [76]. Astfel, expunerea la retinoizi în primul trimestru de sarcină, necesită întreruperea sarcinii [60]. Trioxidul de Arsenic trebuie evitat în sarcină datorită efectului său teratogen [64].

Leucemia limfoblastică acută: datele clinice sugerează un prognostic similar atât pentru femeile însărcinate cât și pentru restul pacientelor neînsărcinate, însă efectele neonatale sunt negative [12, 31]. Sarcina trebuie

întreruptă înainte de 20 săptămâni și se va începe imediat terapia antineoplazică [64].

Leucemia limfocitară cronică: este o afecțiune a persoanelor mai înaintate în vârstă. 2% dintre pacienți sunt femei la vârsta fertilă. Cu toate că vârstnicii pot să nu necesite tratament, tinerii vor avea nevoie. Afereza poate fi o opțiune pentru pacientele însărcinate cu leucocitoză foarte mare. Pentru pacientele luate în studiu, o complicație frecventă a fost infecția placentară [29].

Leucemia mieloidă cronică: chiar dacă este lent progresivă se poate complica prin leucostază sau alte evenimente cardio-vasculare negative pentru mamă și făt [12]. Imatinib, primul inhibitor al tirozin-kinazei, este considerat medicamentul de primă intenție în tratamentul leucemiilor limfocitare cronice. Acesta poate cauza malformații congenitale și nu este recomandat a fi administrat pacientelor însărcinate. Dacă totuși va fi folosit, cele mai frecvente anomalii apar dacă este administrat în primul trimestru și implică rinichii, scheletul, inima, creierul și intestinul [55]. A doua generație de inhibitori ai tirozin-kinazei are de asemenea efect teratogen. Totodată, pacientele cu leucemie limfocitară cronică, nu trebuie să alăpteze în perioada de administrare a tratamentului [58].

Neoplaziile mieloproliferative Philadelphia negative: constituie un risc crescut de tromboză maternă, tromboză placentară, întârziere de creștere fetală sau chiar avort [7]. Trombocitele scad fiziologic în timpul sarcinii și cresc postpartum expunând mama unui risc ridicat de trombembolism. Din acest motiv este necesară examinarea ecografică Doppler a arterelor uterine [9].

Recomandările de management în astfel de situații sunt: tratament cu Aspirină, recoltare de sânge în scop terapeutic dacă hematocritul este mai mare de 45%, tratament cu heparine cu greutate moleculară mică timp de cel puțin 6 săptămâni după naștere. Pacientele cu istoric de evenimente trombotice sau complicații la sarcinile anterioare ar trebui să primească heparine cu greutate moleculară mică și aspirină începând din primul trimestru. Dacă apar evenimente hemoragice administrarea Aspirinei se va întrerupe iar α -interferon va fi administrat pacientelor cu valori ale trombocitelor mai mari de $1500 \times 10^9/l$. Terapia citoreductivă în sarcină

este controversată. Hydroxiureea, Busulphan și Anagrelid se vor evita în sarcină datorită efectului lor teratogen [30]

Trombocitoza esențială: aproximativ 20% dintre pacientele însărcinate au vârste sub 40 ani, vârsta de concepție fiind tot mai mare în ultimii ani și posibilitățile de diagnostic tot mai numeroase, va crește incidența acestei afecțiuni în sarcină. Utilizarea Aspirinei singure este controversată, în acest caz fiind indicată combinația: Aspirină plus Heparine cu greutate moleculară mică [61]. Dacă au existat evenimente în timpul sarcinilor precedente, este recomandat Interferonul ca terapie cu scop curativ [61]. Alternativă la tratamentul cu Interferon este Hydroxiureea, însă va fi folosită doar dacă nu există alternativă [18].

Mielofibroza: este cea mai rară afecțiune neoplazică mieloproliferativă întâlnită la femeile aflate la vârsta fertilă. Complicațiile materno-fetale sunt severe, iar datele clinice sunt insuficiente [41].

Mielomul multiplu: doar 3% dintre paciente au vârste mai mici de 40 ani în momentul diagnosticării mielomului multiplu. Este foarte rar întâlnit la femeile însărcinate [37]. Cele mai frecvente simptome la gravide sunt durerile osoase și anemia, de altfel frecvent întâlnite la gravidele fără afecțiuni hematologice. Monitorizarea se recomandă a fi efectuată prin efectuarea o dată la 2 săptămâni a hemogramei și electroforezei proteinelor serice. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este utilă în detectarea leziunilor osoase, în special a leziunilor compresive spinale [13]. Imunomodulatele, terapia de primă intenție a mielomului multiplu, sunt contraindicate în sarcină [11]. Dacă apare sarcina în perioada de tratament cu imunomodulate, aceasta trebuie întreruptă. Datele despre Bortezomib sunt puține. Poate fi folosit în cazurile simptomatice [12]. Dacă se ajunge în momentul nașterii, din cauza riscului de leziuni osoase, se recomandă cezariana [11]. Terapia este dependentă de simptomele specifice dar și de leziunile de organ. Terapia suportivă, tratamentul cu Dexametazonă sunt opțiuni demne de luat în seamă pentru temporizarea terapiei cu scop curativ până după naștere dacă este posibil [13].

Conservarea fertilității

Majoritatea terapiilor antioncologice, printre alte efecte secundare, produc infertilitate. Rata de maturizare a oocitelor variază mult de la un cancer la altul. Aceasta este mai scăzută în cazul afecțiunilor hemato-oncologice în comparație cu neoplasmul mamar sau genital. Valorile serice ale hormonului anti-mullerian pot prezice rezerva ovariană dar pot de asemenea să indice colapsul ovarian prematur. În funcție de acest parametru se iau deciziile în ceea ce privește păstrarea fertilității înainte și după tratamentul oncologic [52]. Utilizarea analogilor de GNRH este o metodă cunoscută de protejare a fertilității.

Concluzii

Managementul afecțiunilor hemato-oncologice în timpul sarcinii este departe de a fi simplu. Începând de la obstacole de ordin etic / moral și continuând la cele de ordin biologic, terapiile aplicate gravidelor se adaptează ținând cont de modificările fiziologice produse de prezența unei sarcini. Multe variante terapeutice se aplică prin extrapolare în raport cu aceeași categorie de paciente dar neînsărcinate.

Majoritatea schemelor terapeutice necesită întreruperea sarcinii dacă tratamentul se inițiază în primul trimestru. Din punct de vedere medical primează interesul mamei. Pentru sarcinile aflate în trimestrele al 2-lea sau al 3-lea terapia antineoplazică se temporizează ori, acolo unde nu există o altă posibilitate, se inițiază utilizând variantele terapeutice cele mai puțin agresive

Bibliografie:

- [1] Aazim H.A., Pavlidis N., Peccatori F.A., Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of 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, 2010a, 36, 110–121.
- [2] Abadi U., Koren G., Lishner M., Leukemia and lymphoma in pregnancy Hematol. Oncol. North Am, 2011, 25, 277–291.
- [3] Ali S., et al., 2015. Guidelines for the diagnosis of acute myeloid leukemia in pregnancy. Br. J. Haematol.
- [4] Artlich A., et al., Teratogenic effects in a case of maternal treatment for acute myelocytic leukemia-neonatal and infantile course, Eur. J.

- Pediatrics, 1994, 153, 488–491
- [5] Austin L.M., Frush D.P. Compendium of national guidelines for imaging the pregnant patient, *Am. J. Roentgenol*, 2012, 197, 737–746.
- [6] 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
- [7] Aviles A., Neri N., Nambo M.J., Hematological malignancies and pregnancy: treat or not treat during first trimester, *Int J. Cancer*, 2010, 131, 2678–2683
- [8] Bachanova V., Connors J.M., Hodgkin lymphoma in pregnancy, *Curr. Hematol. Malig. Rep.*, 2013, 8, 211–217
- [9] Barbui T., et al., Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia: a statement from the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for bone marrow transplantation, *Haematologica*, 2004, 89, 215–232.
- [10] Bazarbashi M.S., et al., Successful management of Ph chromosome chronic myelogenous leukemia with leukapheresis during pregnancy, *Am. J. Hematol.*, 1991, 38, 235–237.
- [11] Borja de Mozota, D. et al., Multiple myeloma and literature review, *Arch. Gynecol. Obstet* 2011, 284, 945–950
- [12] Brenner B., Avivi I., Lishner M., Malignancies in pregnancy, *Lancet*, 2012, 379, 580–587
- [13] Cabaras-Perianes V., et al., Management multiple myeloma during pregnancy: a case report and review. *Hematol. Oncol.*, 2014., 10
- [14] Cardonick E., Iacobucci A., Use of chemotehrapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.*, 2004. 5, 283–291
- [15] Cardonick E., Usmani A., Ghaffar S., Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry, *Am. J. Clin. Oncol*, 2010, 33, 221–228
- [16] Chakravarty E.F., et al., Pregnancy outcomes during pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*, 2011,117, 1499–1506
- [17] Chelghoum Y., et al., Thomas X. Acute leukemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer*, 2005, 104, 110–117
- [18] Cinkotai K.I., et al., Pregnancy after treatment with hydroxurea in a patient with primary thrombocythemia and history of recurrent abortion. *J. Clin. Pathol*, 1994, 47, 769–770
- [19] Doll D.C., Ringenberg, Q.S., Yarbrow, J.W., Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin. Oncol*, 1989, 16, 337–346
- [20] El-Messidi A., Patenaude V., Abenhaim, H.A., Incidence and outcome of women with non-Hodgkin's Lymphoma in pregnancy: a population-based study on 7.9 million births. *J. Obstet. Gynaecol. Res*, 2015, 41, 582–589
- [21] Evens et al, Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J. Clin. Oncol.*, 2013a, 31, 4132–4139
- [22] Eyre T.A. et al., Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Br. J. Haematol*, 2015, <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13327>
- [23] Fenig E. et al., Pregnancy and radiation. *Cancer Treat. Rev*, 2001, 27, 1–7
- [24] Foresch P., Belisario-Filho V., Zucca E., Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas during pregnancy. *Recent Results Cancer Res*, 2008, 178, 111–121
- [25] Gangat N., et al., Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur. J. Haematol*, 2009, 82, 350–353
- [26] Gelb A.B., et al., Pregnancy-associated lymphomas: a clinicopathological study. *Cancer*, 1996, 78, 304–310
- [27] Giovannini M., et al., Can pregnancy aggravate the course of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur. J. Gynecol. Oncol* 1989, 10, 287–289
- [28] Greer I.A., Nelson-Piercy C., Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*, 2005, 106, 401–407
- [29] Hamad N., et al., Chronic lymphocytic leukemia, monoclonal B-lymphocytosis and pregnancy: five cases and literature review and discussion of management. *Br. J. Haematol*, 2015, 168, 350–360
- [30] Harrison C., Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br. J. Haematol.*, 2005, 129, 293–306
- [31] Hassan I.B., et al., Outcome of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) following induction therapy with a modified (pulsed dexamethasone rather than continuous prednisone) UKALL XII/ECOG E2993 protocol at Tawam Hospital, United Arab Emirates (UAE). *Med. Oncol*, 2013, 30,519

- [32] Horowitz N.A., et al., Reproductive organ involvement in non-Hodgkin's lymphoma during pregnancy: a systematic review. *Lancet Oncol*, 2013, 14, 276–282
- [33] Hurley T.J., McKinnell J.V., Irani M.S., Hematologic malignancies in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 2005, 32, 595–614
- [34] Kal H.B., Struikmans H., Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol*, 1992, 6, 328–333
- [35] Kitawaki T., et al., Non-Hodgkin's lymphoma involving bilateral breasts. *Intern. Med*, 1998, 37, 311–315
- [36] Klepfish A., et al., Advanced Hodgkin's disease in a pregnant HIV seropositive woman: favorable mother and baby outcome following combined anticancer and antiretroviral therapy. *Am. J. Hematol.*, 2000, 63, 57–58
- [37] Kosova L.A., Schwartz S.O., Multiple myeloma and normal pregnancy report of a case. *Blood*, 1966, 28, 102–111
- [38] Lavi N., Horowitz N.A., Brenner B., An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. *Women's Health*, 2014, 10, 255–266
- [39] Lishner M., et al., Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br. J. Cancer*, 1992, 65, 114–117
- [40] Martin D.D., 2011. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin. Obstet. Gynecol.* 54, 591–601
- [41] McNally R.J., Roman, E., Cartwright, R.A. Leukemias and lymphomas: time trends in the UK, 1984-93. *Cancer Causes Control*, 1999, 10, 35–42
- [42] Milojkovic D., Apperley J.F., How I., Treatment leukemia during pregnancy. *Blood*, 2014, 123, 974–984
- [43] Mougdal V.V., Sobel J.D., Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin. Drug Saf* 2003, 2, 475–483
- [44] Muhler M.R., et al., Maternofetal pharmacokinetics of a gadolinium chelate contrast agent in mice. *Radiology*, 2011, 258, 455–460
- [45] Ogura et al, study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9705). *Leuk. Lymphoma*, 2013, 54, 46–52
- [46] Oto A., et al., Magnetic resonance imaging of the chest, abdomen, and pelvis in the evaluation of pregnant patients with neoplasms. *Am. J. Perinatol*, 2007, 24, 243–250
- [47] Pacifici G.M., Nottoli R., Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin. Pharmacokinet.*, 1995, 28, 235–269
- [48] Pardnani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol*, 2015, 90, 251–262
- [49] Passamonti F., et al., Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V > F) mutation. *Blood*, 2007, 110, 485–489
- [50] Pavlidis N.A., Coexistence of pregnancy. *Oncologist*, 2002, 7, 279–287
- [51] Paydas S., Seyrek E., Sahin B. Haematopoietic malignancy accompanying pregnancy. *Ann. Med. Sci.*, 1996, 5, 23–27
- [52] Peigne M., Decanter C., Serum, A.M.H., level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014, 12.
- [53] Pentheroudakis G., Pavlidis N., Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur. J. Cancer*, 2006, 42, 126–140
- [54] Pereg D., Koren G., Lishner M., The treatment of Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica*, 2007, 92, 1230–1237
- [55] Pye S.M., et al, The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood*, 2008, 111, 5505–5508
- [56] Reynoso E.E., et al., 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
- [57] Rizack T., Mega, A., Legare, R., Castillo, J., Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am. J. Hematol.*, 2009, 84, 830–841
- [58] Rousselot P., et al., Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*, 2007, 109, 58–60
- [59] Sagan D., Semczuk A. and Lampka E. Combination chemotherapy for Hodgkin's lymphoma during pregnancy: Favorable outcome for mother and child. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2010, Vol. 36, No. 4: 882–886
- [60] Sanz M.A., et al., Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the

- European LeukemiaNet. *Blood*, 2009, 113, 1875–1891
- [61] Schmidt H.H., et al., Treatment of essential thrombocythemia during pregnancy: antiabortive effect of interferon-alpha. *Ann. Hematol*, 1998, 77, 291–292
- [62] Schulman L.N., Hitt, R.A., Ferry, J.A., Cas records of the Massachusetts General Hospital. Case 4-2008. A 33-year-old pregnant woman with swelling of the breast and shortness of breath. *N. Eng. J. Med.*, 2008, 358, 513–523
- [63] Semra Paydas. Management of hemopoietic neoplasias during pregnancy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2016,104 ,52–64
- [64] Shapira T., et al., Treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev.* 2008b, 22, 247–259
- [65] Smit J.W. et al., Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *J. Clin. Invest*, 1999, 104, 1441–1447
- [66] Smith, L.H., et al., Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, 189, 1128–1135
- [67] Sorosky, J.I., Sood, A.K., Buekers, T.E., 1997. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 24, 591–599
- [68] Sundgren, P.C., Leander, P., Is administration of gadolinium-based contrast media to pregnant women and small children justified? *J. Magn. Reson. Imaging*, 2011, 34, 750–757
- [69] Van Calsteren, K., et al., Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and neonatal outcomes. *J. Clin. Oncol.*, 2010a., 28, 683–689
- [70] Van Calsteren, K., et al., Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Gynecol. Scand*, 2010b., 89, 1338–1345
- [71] Vasilaski T., et al., Bilateral primary breast lymphoma-case report. *Eur. J. Gynecol*, 2006, 27, 623–624
- [72] Weisz B., et al. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev. Anticancer Ther*, 2004, 4, 889–902
- [73] Wiesweg Aydin S., et al., Administration of gemcitabine for metastatic adenocarcinoma during pregnancy: a case report and review of the literature. *AJP Rep*, 2014, 4, 17–22
- [74] Woo S.Y., et al., Radiotherapy during pregnancy for clinical stages IA-IIA Hodgkin's disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phy* 1992, 23, 407–412
- [75] Yamasaki M., et al., Genistein induced apoptotic cell death in adult T cell leukemia cells through estrogen receptors. *Biosci. Biotechnol. Biochem*, 2010, 74, 2113–2115
- [76] Yang D., Hladnik I., Treatment of acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Pharmacotherapy*, 2009, 29, 709–724