

How I treat leukemia during pregnancy

Milojkovic D, Apperley JF, Blood 2014, 974-984

Většina leukémií diagnostikovaných v průběhu těhotenství, jsou leukémie akutní a převážně myeloidní. Díky zvýšenému plazmatickému objemu, plodové vodě tvořící třetí prostor a změnám v jaterním a renálním metabolismu je v těhotenství, v důsledku pozměněné distribuce, často ovlivněn metabolismus léků. Mnoho cytotoxických látek má molekulovou hmotnost <400kDa a mohou procházet placentou.

Akutní myeloidní leukémie (AML)

Existující protokoly k léčbě akutní myeloidní leukémie tradičně zahrnují kombinovanou indukční chemoterapii antimetabolicky působícím cytarabinem s antracyklinem. U obou látek je známo, že způsobují abnormality plodu, antimetabolity mají dokonce v porovnání s ostatními chemoterapeutiky největší teratogenní účinek. Cytarabin způsobuje deformity končetin, daunorubicin i doxorubicin mohou mít kardiotoxický účinek na plod. Zkušenosti s topoisomerázovým inhibítorem etoposidem a monoklonální protilátkou gentuzumab ozogamicinem [Mylotarg] (anti-CD33 protilátka konjugována s kalicheamicinem) jsou omezené a podávání se v průběhu gravidity nedoporučuje. Podávání chemoterapie v průběhu prvního trimestru těhotenství je spojeno s vysokým rizikem spontánního potratu, úmrtí plodu a s kongenitálními malformacemi v 10-20%. Rovněž vlivem chemoterapie dochází k inhibici migrace a proliferace trofoblastu, což přispívá k nízké porodní váze. Díky těmto zkušenostem je při zjištění dg. AML v prvním trimestru doporučováno ukončení těhotenství. Expozice chemoterapii po prvním trimestru vede ke zvýšené incidenci intrauterinní retardace růstu, předčasnému porodu a úmrtí plodu. Léčba v průběhu třetího trimestru většinou nevede k velkým komplikacím, nicméně její zahájení musí být pečlivě naplánováno tak, aby pancytopenie bezprostředně nepředcházela porodu. Při zahájení indukční terapie cytarabinem a daunorubicinem musí být v průběhu třetího trimestru pravidelně monitorována kardiální funkce plodu a pravidelně sledováno, zdali nedochází ke kongenitálním abnormalitám. Pokud se leukémie diagnostikuje v pozdější fázi těhotenství, je na zvážení předčasný porod.

Akutní promyelocytární leukémie (APL)

Léčba APL je v průběhu gravidity a při porodu komplikována koagulopatií, která je pro toto onemocnění charakteristická. Klíčovým lékem zůstává ATRA, jejíž podávání je mezi 3. a 5. týdnem gestace spojeno s vysokou incidencí fetálních malformací (defekty skeletu, abnormality neurální trubice, thymu, srdce a ledvin) a proto není Evropskou leukemickou společností její podávání v průběhu prvního trimestru doporučováno. Při stanovení diagnózy APL v prvním trimestru, může být doporučeno ukončení těhotenství. V případě, že je pro pacientku tato alternativa nepřijatelná, lze zahájit terapii antracykliny a ATRA přidat až v druhém trimestru. Antracyklinem volby je daunorubicin, který je pro plod méně toxický než idarubicin. Léčba po začátku druhého trimestru má mnohem uspokojivější výstupy. Chemoterapie sice nezpůsobuje kongenitální abnormality, ale nepochybně zvyšuje riziko abortu, prematurity, nízké porodní hmotnosti, neonatální neutropenie a sepse. Potenciálně může být podávána samotná ATRA s přidáním antracyklinu až po porodu, což vede k počtu

remisí ekvivalentnímu pro kombinaci ATRY s chemoterapií. Nicméně podávání samotné ATRA zvyšuje riziko ATRA syndromu a i možné rezistence. Ve 32 týdnu gestace a více je vhodnou volbou elektivní předčasný porod. Arsenik trioxid, který se užívá pro léčbu relapsu APL a mnohem častěji i jako first-line terapie, není pro svou vysokou embryotoxicitu doporučován v žádném stádiu gravidity.

Akutní lymfoblastická leukémie (ALL)

Vzhledem k limitovanému počtu dat týkajících se léčby ALL v těhotenství neexistují přesná doporučení. Léčebné režimy, které lze použít v graviditě zahrnují cytarabin, cyklofosamid, L-asparaginázu, antracykliny, vinkristin a kortikosteroidy. V mnoha léčebných protokolech hraje důležitou úlohu vysoce dávkovaný metotrexát, který ale způsobuje aminopterinový syndrom (kraniální dysostóza, deformity uší, mikrognátie) a v průběhu těhotenství může být podán až ve třetím trimestru. Z pohledu terapie lze rozdělit graviditu na období před a po 20. týdnu. Do 20. týdne lze doporučit ukončení těhotenství a následně zahájit konvenční chemoterapii. Před dosažením 20. týdne, od kterého je možné podat intenzivnější chemoterapii, lze v průběhu krátkého období (1 až 2 týdny) podávat samotný prednisolon. Podobně jako při léčbě AML lze zvolit elektivní předčasný porod po 32 týdnu gravidity, kterému ale nesmí předcházet chemoterapií indukovaná pancytopenie.

Podpůrná péče

Z antiemetik je v těhotenství bezpečné užívání ondansetronu a metoklopramidu. Z antibiotik se při léčbě febrilní neutropenie jeví relativně bezpečné peniciliny, cefalosporiny, aminoglykosidy a metronidazol. Užití vankomycinu je povoleno pouze ve druhém a třetím trimestru. V průběhu podávání ale musí být měřeny sérové koncentrace, těhotné ženy mnohdy potřebují vyšší dávky k dosažení terapeutické koncentrace v séru a rovněž se měřením sérových koncentrací minimalizuje toxický účinek na plod. Teikoplanin je spojen se zvýšeným počtem mrtvě narozených ve zvířecích studiích a smí být užit pouze v případě, že benefit převyšuje rizika. Užívání sulfonamidů, tetracyklinů a ciprofloxacinu se v těhotenství nedoporučuje. Užívání růstových faktorů je bez rizika. Antimykotická terapie je obtížná. Azolová antimykotika mohou být teratogenní, užívání flukonazolu v prvním trimestru v dávkách $\geq 400\text{mg}$ denně může vést ke vzniku těžkých neonatálních dysmorfismů (kraniosynostózy, rozštěpy patra, humero-radiální fúzi, šavlovité tibie a femury, hypoplazie nosních kůstek). V pozdějších fázích gravidity by mělo být užívání flukonazolu bezpečné, nicméně jsou doporučeny nízké dávky a krátká doba užívání. U itrakonazolu a posakonazolu byly na zvířecích modelech pozorovány kraniofaciální a skeletální abnormality.

Chronická myeloidní leukémie (CML)

CML představuje 15% leukémií diagnostikovaných v dospělosti, ale pouze malé procento onemocnění je diagnostikováno u žen v plodném věku. Terapeutické přístupy pro CML diagnostikovanou v těhotenství zahrnují podpůrnou péči v podobě leukaferéz, chemoterapie (hydroxyurea), interferonu- α (INF- α) a imatinibu. Pokud je diagnostikována CML v chronické fázi v prvním trimestru, není nezbytné zahájení léčby při počtu bílých krvinek nižším než $100 \times 10^9/\text{L}$ a počtu trombocytů pod $500 \times 10^9/\text{L}$. Pokud přesáhne počet trombocytů

hodnotu $1000 \times 10^9/L$, může být podán aspirin či nízkomolekulární heparin. Pro ženy, které netolerují leukaferézy a nebo v případech, kdy je leukaferéza neúčinná, lze podat od druhého trimestru INF- α , který neinhibuje DNA syntézu, díky molekulové hmotnosti 19kDa nemůže procházet placentou a jeho užívání v těhotenství je považováno za bezpečné. Hydroxyurea se podává až v případě, kdy není jiná alternativa. Vzhledem k výskytu kongenitálních malformací v průběhu užívání TKI v prvním trimestru, se pacientkám doporučuje před plánovaným početím jejich vysazení. Ze studií vyplývá, že pokud je imatinib vysazen po dosažení kompletní molekulární remise, přetrvává u 40% pacientů hluboká odpověď s nedetekovatelnými BCR/ABL1 transkripty po dobu dvou let. Po expozici imatinibu v časném stadiu gravidity byly popsány charakteristické malformace skeletu (předčasné srůstání lebečních švů, kraniosynostózy, anomálie ramen, skolióza), ledvin (zdvojená ledvina, ageneze), respiračního (hypoplazie) a gastrointestinálního ústrojí (exomfalos, omfalocele). Proto, pokud dojde k otěhotnění při užívání imatinibu, je doporučována monitorace vývoje plodu nuchálním skenem. Zatím chybí rozsáhlejší zkušenosti s TKI druhé generace (bosutinib, dasatinib, nilotinib a ponatinib). O dasatinibu je známo, že prochází placentou a při jeho užívání v prvním trimestru byly zaznamenány případy hydropsu plodu, závažné fetální bicytopenie, ale i normálně probíhající gravidity. U žen s blastickým zvratem CML je doporučení obdobné jako u pacientek s akutní myeloidní leukémií.

Chronická lymfatická leukémie

Od roku 1996 bylo popsáno pouze 10 případů chronické lymfatické leukémie diagnostikované v průběhu gravidity. Vzhledem k relativně často indolentnímu průběhu onemocnění, nejsou požadavky na brzké zahájení terapie. Zvyšuje se ale riziko leukostázy, placentární insuficience a prematurity. Terapeutické možnosti zahrnují leukaferézu, chlorambucil a rituximab. Přestože je chlorambucil embryotoxický (defekty neurální trubice, skeletální a renální abnormality), byly v literatuře zaznamenány uspokojivé výsledky i při jeho expozici v prvním trimestru.

Vlasatobuněčná leukémie

Vlasatobuněčná leukémie může být komplikována signifikantní splenomegalií a terapeutické možnosti zahrnují splenektomii a kladribin v monoterapii. Pokud je to možné, preferuje se zahájení terapie až po porodu. Ve druhém trimestru je variantou INF- α , rituximab a splenektomie.

Kojení

V průběhu laktace není doporučeno podání ATRA a arzenik trioxidu pro kardiotoxicitu a riziko vzniku arytmií. Do mateřského je rovněž vylučován INF- α , hydroxyurea a TKI, proto jsou zakázány u kojících žen. Z antibiotik není v období kojení doporučeno užívání ciprofloxacinu.