

## Λευχαιμία στην κύηση

Η λευχαιμία είναι η δεύτερη σε συχνότητα κακοήθης νόσος που προσβάλλει τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η κύηση δεν επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση της λευχαιμίας, παρά μόνο εάν καθυστερήσει η κατάλληλη αγωγή. Τα ανάλογα των πουρινών, των πυριμιδινών και οι ανταγωνιστές του φυλλινικού οξέος συνοδεύονται από υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συγγενούς διαμαρτίας, ιδιαίτερα πριν από τη 12η εβδομάδα. Η διακοπή της κύησης επιβάλλεται κατά το πρώτο τρίμηνο, ώστε να είναι δυνατή η εντατική αντιλευχαιμική αγωγή. Στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, η έκθεση του εμβρύου στην αντινεοπλασματική θεραπεία δεν αυξάνει τη συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών, αλλά συνοδεύεται από προωρότητα, χαμηλό βάρος γέννησης και αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα. Η απώτερη βρεφική ανάπτυξη είναι φυσιολογική.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διάγνωση της λευχαιμίας σε έγκυο γυναίκα προκαλεί αφενός φόβο στην ασθενή και αφετέρου δέος στον ιατρό. Η λευχαιμία εμφανίζεται συνήθως ως επείγουσα κατάσταση και η έναρξη της κατάλληλης αγωγής πρέπει να είναι άμεση. Ευτυχώς, οι ανεπιθύμητες επιπτώσεις της αντινεοπλασματικής θεραπείας μπορούν να αποφευχθούν με τους κατάλληλους χειρισμούς. Παρά τη φυσική καταπόνηση από τη θεραπεία, γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας έχουν γεννήσει υγιή νεογνά, τα οποία συνέλαβαν πριν, μετά ή ταυτόχρονα με την αντιλευχαιμική χημειοθεραπευτική αγωγή.<sup>1</sup>

Θεωρητικά, η θεραπευτική προσέγγιση της εγκύου ασθενούς με λευχαιμία οφείλει να είναι βασισμένη στα αποτελέσματα προοπτικών κλινικών μελετών, που θα σκιαγραφήσουν την καλύτερη δυνατή θεραπεία. Δυστυχώς, οι απαραίτητες πληροφορίες στη βιβλιογραφία προέρχονται κυρίως από περιγραφή περιπτώσεων ασθενών ή μικρών ομάδων ασθενών, οι περισσότερες από τις οποίες έχουν δημοσιευτεί πριν από μία δεκαετία. Σήμερα, όμως, νέες εξελίξεις έχουν σημειωθεί στη θεραπεία της λευχαιμίας και στην υποστηρικτική αγωγή κατά τη διάρκεια της ουδετεροπενίας, καθιστώντας δύσκολη την αξιολόγηση των προγενέστερων βιβλιογραφικών αναφορών. Για παράδειγμα, οι αντιμεταβολίτες δεν συμπεριλαμβάνονται τόσο συχνά όσο στο παρελθόν στη χημειοθεραπεία εφόδου και έτσι η εξαίρεση τερατογόνων

A.X. Βάσσου,  
Κ.Λ. Μπουραντάς

Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό  
Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

### Leukemia in pregnancy

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Κύηση  
Λευχαιμία

Υποβλήθηκε 4.2.2005  
Εγκρίθηκε 8.2.2005

φαρμάκων ενδεχομένως μείωσε τη συχνότητα των εμβρυϊκών ανωμαλιών.

Η ανάπτυξη νέων φαρμάκων, όπως τα νεότερα αντιεμμετικά, τα αντιβιοτικά, τα αντιμυκητιασικά νεότερων γενεών και οι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες, βελτίωσε την υποστηρικτική αγωγή της οξείας λευχαιμίας κατά την τελευταία δεκαετία. Επίσης, η πρόοδος στις τεχνικές της κατεργασίας των προϊόντων αίματος και κυρίως της αιμοπεταλιαφαίρεσης έχουν συμβάλει στη μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών. Ο δυνητικός κίνδυνος όλοι οι παραπάνω παράγοντες –ανεξάρτητα από τη χημειοθεραπεία– να εμπλέκονται στην πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών στο έμβρυο δεν έχει μελετηθεί.

### 2. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Για να κατανοηθεί το αποτέλεσμα των χημειοθεραπευτικών παραγόντων κατά την κύηση πρέπει να ληφθούν υπόψη τρεις παράμετροι: η επίδραση της κύησης στη φαρμακοκινητική τους, η προκαλούμενη βλάβη στο έμβρυο, εξαρτώμενη και από το στάδιο της κύησης, και οι απώτερες επιπλοκές στην ανάπτυξη του παιδιού που εκτέθηκε σε χημειοθεραπευτική αγωγή κατά την κύηση.

Οι φυσιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της κύησης έχουν τη δυνατότητα να μεταβά-

λουν την αποτελεσματικότητα των χημειοθεραπευτικών, αλλάζοντας το μεταβολισμό ή την κάθαρσή τους. Ο όγκος πλάσματος αυξάνει στην εγκυμοσύνη, μειώνοντας τη συγκέντρωση του φαρμάκου στην κυκλοφορία.<sup>2</sup> Η συγκέντρωση της λευκωματίνης μειώνεται, με αποτέλεσμα την αύξηση του ελεύθερου, μη συνδεδεμένου με λευκωματίνη κλάσματος του φαρμάκου και, συνακόλουθα, την επαύξηση του φαρμακολογικού αποτελέσματος.<sup>2</sup> Η διόγκωση της μήτρας εμποδίζει την κένωση του στομάχου, μεταβάλλοντας την απορρόφηση και τη βιοδιαθεσιμότητα των από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων. Άλλη παράμετρος είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αμνιακό υγρό, που δρα ως τρίτος χώρος παρατεταμένης απελευθέρωσής του, με συνέπεια αυξημένη τοξικότητα των χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών.<sup>3</sup> Μολονότι ο πλακούντας δρα ως φραγμός για τους φαρμακευτικούς παράγοντες της μητρικής κυκλοφορίας, λιποδιαλυτά φάρμακα με μικρό μοριακό βάρος και χαλαρή πρωτεϊνική σύνδεση μπορούν να εισέλθουν στην εμβρυϊκή κυκλοφορία.<sup>4</sup> Ο μεταβολισμός και η απέκκρισή τους από το έμβryo είναι απρόβλεπτος λόγω της ανωριμότητας του εμβρυϊκού ήπατος και των νεφρών, με αποτέλεσμα τον κίνδυνο σοβαρής τοξικότητας.<sup>3</sup> Επίσης, ο πλακούντας διευκολύνει την αποβολή των φαρμάκων, επειδή αποτελεί την κύρια οδό απομάκρυνσης των τοξικών παραγόντων.<sup>3</sup>

Η επίδραση της χημειοθεραπείας στο έμβryo εξαρτάται από το στάδιο της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Κατά την εμφύτευση, η οποία συμβαίνει τις δύο πρώτες εβδομάδες από τη σύλληψη, η χορήγηση χημειοθεραπείας πιθανότατα θα οδηγήσει σε αυτόματη αποβολή. Στην επόμενη περίοδο έως την όγδοη εβδομάδα (πρώτο τρίμηνο), οπότε συντελείται η οργανογένεση, το αναπτυσσόμενο έμβryo είναι ευάλωτο στις τερατογόνες συνέπειες της χημειοθεραπείας. Οι περισσότερες γενετικές ανωμαλίες που εμφανίζονται κατά τη γέννηση δημιουργούνται σε αυτή την ευαίσθητη περίοδο. Στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο λαμβάνει χώρα η ωρίμανση των ιστών και η αύξηση του σωματικού βάρους. Η έκθεση σε αντινεοπλασματική αγωγή κατά την περίοδο αυτή μπορεί να προκαλέσει καθυστέρηση της ανάπτυξης και μειωμένο βάρος κύησης. Γενικά, οι επιπτώσεις των χημειοθεραπευτικών σχετίζονται με τη φαρμακευτική δόση, την εμβρυϊκή ηλικία, τον τρόπο δράσης των φαρμάκων, το χορηγούμενο συνδυασμό και τη διάρκεια της αγωγής.<sup>3</sup> Επίσης, άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την αντιλευχαιμική θεραπεία είναι δυνατόν να επηρεάσουν την εμβρυϊκή ανάπτυξη, όπως οι ευκαιριακές λοιμώξεις εξαιτίας της συνυπάρχουσας ανοσοκαταστολής και οι διαταραχές της θρέψης λόγω της ανορεξίας και της προκα-

λούμενης από τη χημειοθεραπεία βλεννογονίτιδας. Η αλληλεπίδραση όλων αυτών των παραγόντων είναι πολύπλοκη και είναι δύσκολο να ενοχοποιηθεί ένας από αυτούς ως αιτία πρόκλησης γενετικής ανωμαλίας μετά από την αντιλευχαιμική θεραπεία.

Τα περισσότερα αντινεοπλασματικά φάρμακα αναστέλλουν την κυτταρική διαίρεση με διάφορους μηχανισμούς και βλάπτουν τους ταχέως διαιρούμενους ιστούς. Οι δυσμενείς επιπτώσεις τους στο έμβryo δεν έχουν πλήρως περιγραφεί και η εμφάνισή τους εξαρτάται κυρίως από την εμβρυϊκή ηλικία κατά την έκθεση<sup>3</sup> (πίν. 1). Μολονότι οι τερατογόνες επιπτώσεις της αντινεοπλασματικής θεραπείας έχουν καταδειχθεί στα πειραματόζωα, η συναγωγή ανάλογων συμπερασμάτων για τους ανθρώπους δεν είναι αξιόπιστη.<sup>5</sup>

Η ακριβής φύση και η επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών που εμφανίζονται μετά την έκθεση της εγκύου σε χημειοθεραπευτικά δεν είναι απόλυτα γνωστές. Πολλές περιπτώσεις ασθενών σε κύηση που έλαβαν χημειοθεραπεία έχουν δημοσιευτεί, άλλες από τις οποίες περιγράφουν δυσμενείς επιπτώσεις στο έμβryo και άλλες την απουσία αυτών. Από τις δημοσιευμένες ανασκοπήσεις και τις σειρές ασθενών μπορούν να εξαχθούν μερικά συμπεράσματα. Γενικά, η χρήση των αντιμεταβολιτών ενέχει σημαντικό κίνδυνο για το έμβryo. Η αμινοπτερίνη, ένας ανταγωνιστής του φυλλινικού οξέος, προκαλεί αυτόματη έκτρωση εάν χορηγηθεί στο πρώτο τρίμηνο και σε χαρακτηριστικό γενετικό σύνδρομο αν η έκθεση γίνει αργότερα.<sup>6</sup> Οι κίνδυνοι ποικίλλουν από τη χορήγηση των υπολοίπων αντιμεταβολιτών. Ο Maloney μελέτησε 21 εγκύους με οξεία λευχαιμία, οι οποίες έλαβαν θεραπεία με 6-μερκαπτοπουρίνη, χωρίς να παρατηρήσει εμφάνιση ανωμαλιών.<sup>7</sup> Σε ανασκόπηση 185 εγκύων ασθενών αναφέρεται ότι το 8% των νεογνών εμφάνισαν γενετικές ανωμαλίες όταν η αντινεοπλασματική θεραπεία είχε δοθεί στο πρώτο τρίμηνο, ενώ η έκθεση στο δεύτερο ή στο τρίτο τρίμηνο δεν σχετιζόταν με αυξη-

**Πίνακας 1.** Επιπλοκές των χημειοθεραπευτικών.

Έκθεση κατά το πρώτο τρίμηνο

- Αυτόματη αποβολή
- Συγγενείς ανωμαλίες
- Πρόωρος τοκετός

Έκθεση κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο

- Στειρότητα
- Χαμηλό βάρος γέννησης
- Παγκυτταροπενία

μένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών, συνοδεύεται όμως με χαμηλό βάρος γέννησης σε ποσοστό 40%.<sup>8</sup> Οι Sweet και Kinzie αναφέρουν ότι ο κίνδυνος εμβρυϊκών ανωμαλιών είναι 5%, εάν εξαιρεθούν οι περιπτώσεις έκθεσης σε αντιμεταβολίτες.<sup>9</sup>

Το ποσοστό κινδύνου εμφάνισης εμβρυϊκής δυσπλασίας ποικίλλει μεταξύ των κατηγοριών των αντινεοπλασματικών φαρμάκων. Για τους αλκυλιούντες παράγοντες, όπως η βουσουλφάνη, η κυκλοφωσφαμίδη και η χλωραμβουκίλη, το ποσοστό ανέρχεται σε 13% και 4%, εάν τα φάρμακα αυτά δοθούν στο πρώτο ή στα επόμενα τρίμηνα, αντίστοιχα.<sup>10</sup> Από τους αντιμεταβολίτες, η μεθοτρεξάτη συνδέεται με υψηλό κίνδυνο απώλειας του εμβρύου ή εμφάνισης διαμαρτίας, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο, και, συνεπώς, πρέπει να αποφεύγεται η χρήση της. Άλλοι αντιμεταβολίτες, όπως η κυταραβίνη, προκαλούν σπανιότερα εμβρυϊκές ανωμαλίες.<sup>11</sup> Για τα αντινεοπλασματικά αντιβιοτικά, όπως η δοξορουβικίνη, η δαουνορουβικίνη και η βλεομυκίνη, δεν έχει αναφερθεί η πρόκληση επιπλοκών στο έμβρυο.<sup>12</sup> Τα αλκαλοειδή της βίνκα, βινβλαστίνη και βινκριστίνη, προκαλούν εμβρυϊκή βλάβη στα πειραματόζωα, αλλά δεν έχει αναφερθεί παρόμοιο αποτέλεσμα και στους ανθρώπους.<sup>13</sup>

Ο χρόνος της χορήγησης της χημειοθεραπείας σε σχέση με τον τοκετό αποτελεί σημαντική παράμετρο για την ασφάλεια τόσο της μητέρας όσο και του νεογνού. Η μυελοκαταστολή της μητέρας κατά τον τοκετό πρέπει να αποφεύγεται, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος των αιμορραγικών επιπλοκών και των λοιμώξεων. Το νεογνό μπορεί επίσης να εμφανίσει παγκυτταροπενία, συνήθως παροδική, η οποία όμως ενδέχεται να αποβεί επικίνδυνη αν είναι παρούσα κατά τον τοκετό. Επιπρόσθετα, επειδή ο πλακούντας είναι και οδός αποβολής των φαρμάκων, η χημειοθεραπεία χρονικά κοντά στον τοκετό προκαλεί βαρύτερη τοξικότητα στο νεογνό, το οποίο –λόγω ανωριμότητας του ήπατος και των νεφρών– δεν είναι ικανό να μεταβολίσει το χορηγούμενο φάρμακο μετά την αποκοπή του ομφάλιου λώρου.<sup>3</sup> Θηλάζουσες μητέρες που λαμβάνουν χημειοθεραπεία πρέπει να διακόπτουν το θηλασμό, γιατί δεν έχει μελετηθεί η παρουσία των χημειοθεραπευτικών στο μητρικό γάλα.

Πολλές επιφυλάξεις εκφράζονται σχετικά με τη διανοητική και τη σωματική ανάπτυξη των παιδιών που εκτέθηκαν σε αντιλευχαιμική αγωγή στην εμβρυϊκή ζωή, δεν υπάρχουν ωστόσο οι αντίστοιχες αποδείξεις. Αντίθετα, οι Aniels και Niz αναφέρουν μελέτη 11 βρεφών, τα οποία εκτέθηκαν σε αντιλευχαιμική αγωγή κατά τη διάρκεια της κύησης, η μακροχρόνια παρακολούθηση των οποίων έδειξε ότι η σωματική και η διανοητική

διάπλασή τους ήταν φυσιολογική.<sup>14</sup> Επίσης, φόβοι έχουν εκφραστεί για την επιρρέπεια των παιδιών στην ανάπτυξη κακοήθων νοσημάτων, παρά το γεγονός ότι δεν έχει αποδειχθεί μια τέτοια συσχέτιση. Σε έρευνα των Aniels και Neri για τις απώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας στη φυσική, νοητική, ψυχολογική, μαθησιακή και νευρολογική ανάπτυξη 84 παιδιών που εκτέθηκαν σε αντινεοπλασματική αγωγή, λόγω αιματολογικής κακοήθειας των μητέρων, τα αποτελέσματα ήταν απολύτως ενθαρρυντικά. Όλα τα παιδιά που μελετήθηκαν, ακόμα και 12 απόγονοι δεύτερης γενιάς, παρουσίασαν φυσιολογική γνωσιακή, νευρολογική και ψυχολογική λειτουργία και καμιά διαταραχή στην ικανότητα μάθησης και στην ανάπτυξή τους. Με μέσο διάστημα παρακολούθησης τα 18,7 έτη, δεν καταγράφηκε κάποια περίπτωση αιματολογικής ή άλλης κακοήθειας.<sup>15</sup>

Γενικά, δεν υπάρχει απολύτως «ασφαλής» κυτταροτοξική αγωγή ή περίοδος χορήγησής της για το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Σε ανασκόπηση του Doll αναφέρεται ότι η συχνότητα των ανωμαλιών στη διάπλαση είναι 15%, όταν η έκθεση στην αντινεοπλασματική θεραπεία συμβαίνει κατά το πρώτο τρίμηνο, και 3% όταν συμβαίνει στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης, ποσοστό ίδιο με το αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού.<sup>16</sup> Οι αντιμεταβολίτες και ειδικά οι ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος προκαλούν συχνότερα εμβρυϊκές βλάβες και πρέπει να αποφεύγονται.

### 3. ΟΞΕΙΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Από το 1856, όταν ο Virchow περιέγραψε έγκυο ασθενή με οξεία λευχαιμία, έχουν περιγραφεί περισσότερες από 500 περιπτώσεις ασθενών.<sup>17</sup> Επειδή δεν υπάρχει επίσημη καταγραφή, η ακριβής επίπτωση της οξείας λευχαιμίας κατά την κύηση δεν είναι γνωστή. Οι πληροφορίες αντλούνται κυρίως από αναδρομικές αναλύσεις μικρών ομάδων ασθενών ή περιγραφές περιπτώσεων ασθενών, οι οποίες αναφέρουν κυρίως ασυνήθεις ή επιτυχώς θεραπευθείσες περιπτώσεις. Υπολογίζεται ότι η επίπτωση της οξείας λευχαιμίας κατά την κύηση είναι 1 ανά 75.000–100.000 κύσεις.<sup>17</sup> Το ποσοστό αυτό είναι 3,5 φορές χαμηλότερο από το ποσοστό επίπτωσης της οξείας λευχαιμίας στο γενικό πληθυσμό. Η διαφορά αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία απαντάται συχνότερα στην παιδική-εφηβική ηλικία και η οξεία μυελογενής στην απώτερη ενήλικη ζωή. Αναφέρεται ότι, κατά την κύηση, η οξεία μυελογενής λευχαιμία εμφανίζεται συχνότερα από την οξεία λεμφοβλαστική. Επίσης, το 23% των οξείων λευχαιμιών που

διαγιγνώσκονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εντοπίζονται στο πρώτο τρίμηνο, το 37% στο δεύτερο και το 40% στο τρίτο τρίμηνο.<sup>18</sup>

Η αρχική διάγνωση της οξείας λευχαιμίας μπορεί να καθυστερήσει, επειδή οι εγκυμονούσες αναφέρουν συχνά ποικίλα, μη ειδικά συμπτώματα, όπως η εύκολη κόπωση. Η αναιμία, συχνό εύρημα της κύησης, συνοδεύεται από θρομβοπενία, αιμορραγική διάθεση και ουδετεροπενία. Η διαγνωστική προσέγγιση είναι ίδια όπως και στον ενήλικο πληθυσμό. Είναι απαραίτητη η μορφολογική εκτίμηση μυελικών παρασκευασμάτων, η κυτταροχημική και η ανοσοφαινοτυπική μελέτη. Ο κυτταρογενετικός έλεγχος είναι καθοριστικός για την πρόγνωση και απαραίτητος, σύμφωνα με την πρόσφατη ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τις αιματολογικές νεοπλασίες<sup>19</sup> (πίνακες 2 και 3).

Μολονότι δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να συγκρίνουν τα αποτελέσματα της θεραπείας μεταξύ εγκύων και μη εγκύων γυναικών με οξεία λευχαιμία, δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η κύηση καθαυτή επηρεάζει την πορεία και την πρόγνωση της οξείας λευχαιμίας, εφόσον δεν καθυστερήσει η απαραίτητη αγωγή. Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από το 1943–1956, ο Yahia αναφέρει ότι σχεδόν 80% των εγκύων με οξεία λευχαιμία επιβίωσαν κατά τον τοκετό και αυτό σε μια εποχή όπου τα κορτικοστεροειδή και οι αντιμεταβολίτες αποτελούσαν τη μόνη διαθέσιμη θεραπεία.<sup>20</sup> Σήμερα, με τη συνδυασμένη χημειοθεραπεία και την εξελιγμένη υποστηρικτική αγωγή, η επιβίωση μπτέρας-εμβρύου φθάνει το 90%. Τα ποσοστά ύφεσης που επιτυγχάνονται δεν διαφέρουν από αυτά των μη εγκύων ασθενών και ανέρχονται σε 70–75%.<sup>1</sup>

**Πίνακας 2.** Ταξινόμηση της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ) κατά WHO.

ΟΛΛ από πρόδρομο Β-κύτταρο (precursor B lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma)

Κυτταρογενετικές ομάδες

- t(9;22)(q34;q11) BCR/ABL
- t(v;11q23) MLL αναδιάταξη
- t(1;19)(q23;p13) E2A/PBX
- t(12;21)(p13;q22) TEL/AML1
- Υποδιπλοειδία
- Υπερδιπλοειδία >50

ΟΛΛ από πρόδρομο Τ-κύτταρο (precursor T lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma)

ΟΛΛ από κύτταρα Burkitt

Όπως και στο γενικό πληθυσμό, η διάγνωση της οξείας λευχαιμίας σε έγκυο γυναίκα απαιτεί επείγουσα έναρξη θεραπείας. Γενικά, όσο πιο πρόωγη είναι η ηλικία της κύησης κατά τη διάγνωση της λευχαιμίας τόσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος για την εμφάνιση επιπλοκών στο έμβρυο. Εάν η κύηση βρίσκεται στο πρώτο τρίμηνο, η έγκυος πρέπει να πληροφορηθεί με σαφήνεια τους αυξημένους κινδύνους αποβολής και τερατογένεσης και να κατανοήσει την αναγκαιότητα του τερματισμού της εγκυμοσύνης, απόφαση που μπορεί να ληφθεί μόνο από την ίδια και την οικογένειά της.

**Πίνακας 3.** Ταξινόμηση οξείας μυελοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΜΛ) κατά WHO.

*Οξείες μυελοβλαστικές λευχαιμίες με μη τυχαίες γενετικές ανωμαλίες*  
ΟΜΛ με t(8;21)(q22;22) (AML1/ETO)

ΟΜΛ με ανώμαλα πωσινόφιλα μυελού και t(16;16)(p13;q22),  
inv(16)(p13;q22) (CBFβ/MYH 11)

Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία με t(15;17)(q22;q12) (PML/RARα)  
και ποικιλίες

ΟΜΛ με 11q23 (MLL) ανωμαλίες

*Οξείες μυελοβλαστικές λευχαιμίες με δυσπλασία πολλών σειρών*

Με προηγηθέν ΜΔΣ ή ΜΔΣ/ΜΥΣ

Χωρίς προηγηθέν ΜΔΣ ή ΜΔΣ/ΜΥΣ, αλλά με δυσπλασία σε τουλάχιστον 50% των κυττάρων σε δύο ή περισσότερες μυελικές σειρές

*Οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα σχετιζόμενα με θεραπεία*

Αλκυλιούντες παράγοντες/ακτινοβολία

Αναστολείς τοποϊσομεράσης II

Άλλοι τύποι

*Οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία μη διαφορετικά κατηγοριοποιημένη*

ΟΜΛ με ελάχιστη διαφοροποίηση (M0)

ΟΜΛ χωρίς ωρίμανση (M1)

ΟΜΛ με ωρίμανση (M2)

Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (M4)

Οξεία μονοβλαστική/μονοκυτταρική λευχαιμία (M5)

Οξεία ερυθροβλαστική λευχαιμία (ερυθροβλαστική/μυελοβλαστική και αμιγώς ερυθροβλαστική, M6)

Οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία (M7)

Οξεία βασεοφιλική λευχαιμία

Οξεία πανμυέλωση με μυελοϊνωση

Μυελοβλαστικό σάρκωμα

*Οξεία λευχαιμία ακαθόριστης γραμμής*

Οξεία αδιαφοροποίητη λευχαιμία

Οξεία δικλωνική λευχαιμία

Οξεία διφαινοτυπική λευχαιμία

ΜΔΣ: Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, ΜΥΣ: Μυελοϊπερπλαστικό σύνδρομο

Κατά τη χημειοθεραπεία εφόδου της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας δύο είναι τα κλασικά χορηγούμενα φάρμακα, η κυταραβίνη και οι ανθρακυκλίνες (δαουνορουβικίνη ή ιδारουβικίνη). Σε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, στη θεραπεία εφόδου περιλαμβάνονται επίσης η κυταραβίνη και οι ανθρακυκλίνες σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή και βινκριστίνη. Διαφορές υπάρχουν στη δοσολογία, στον τρόπο και στη διάρκεια χορήγησης.

Είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η τερατογόνος δράση της κυταραβίνης, γιατί υπάρχουν λιγοστές αναφορές χορήγησης της σε έγκυο ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ανθρακυκλίνη. Ο Wagner αναφέρει ασθενή με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία που συνέλαβε ενώ ελάμβανε κυταραβίνη ως χημειοθεραπεία συντήρησης και το νεογνό εμφάνισε διαμαρτίες των κάτω άκρων αμφοτερόπλευρα, της άκρας χειρός μονόπλευρα και του έξω ωτός.<sup>21</sup>

Σε άλλη περίπτωση ασθενούς με οξεία μυελογενή λευχαιμία, η σύλληψη έγινε κατά τη διάρκεια αγωγής με κυταραβίνη υποδόρια και θειογουανίνης από το στόμα. Το ίδιο θεραπευτικό σχήμα συνεχίστηκε έως τον τοκετό και το νεογνό είχε ανωμαλίες της διάπλασης των άκρων χειρών. Η ίδια ασθενής, ενώ συνέχισε την ίδια αγωγή, συνέλαβε ξανά 2-4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση κυταραβίνης. Το δεύτερο νεογνό ήταν απολύτως φυσιολογικό. Η απώτερη ανάπτυξη και των δύο παιδιών ήταν φυσιολογική.<sup>1</sup>

Οι Caligiuri και Mayer αναφέρουν ότι από 30 εγκυμονούσες με λευχαιμία, που έλαβαν κυταραβίνη ως μονοθεραπεία ή ως μέρος συνδυασμένης χημειοθεραπείας, οι 18 γέννησαν φυσιολογικά νεογνά, ενώ 5 διέκοψαν οικειοθελώς την κύηση.<sup>22</sup>

Οι Turchi και Villasis εκτίμησαν τη δράση των ανθρακυκλινών σε 20 εγκυμονούσες με λευχαιμία. Υπήρξαν ένας θάνατος μητέρας-εμβρύου, μία διακοπή κύησης, μία αυτόματη έκτρωση και 4 περιπτώσεις νεογνών με παροδικά προβλήματα (μυελική υποπλασία, πνευμοθώρακας, σήψη, πολυερυθραιμία), τα οποία αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς. Οι συγγραφείς δεν αναφέρουν κάποια διαμαρτία στη διάπλαση.<sup>23</sup>

Ο Ebert κατέγραψε τις 96 περιπτώσεις χορήγησης συνδυασμένης κυταροστατικής αγωγής για θεραπεία λευχαιμίας κατά την εγκυμοσύνη, που ανακοινώθηκαν από το 1983-1995.<sup>24</sup> Δύο εγκυμονούσες απεβίωσαν κατά την περίοδο της χημειοθεραπευτικής αγωγής, δύο υποβλήθηκαν σε θεραπευτική και μία σε αυτόματη έκτρωση. Σε σύνολο 12 περιπτώσεων, που παρουσίασαν πα-

λίνδρομη κύηση ή γέννησαν νεογνά με χρωμοσωμική βλάβη ή συγγενείς ανωμαλίες, κυταραβίνη είχε δοθεί στο 75% (9 από τις 12), ανάλογα πουργινών στο 66%, ανθρακυκλίνες στο 50% και κυκλοφωσφάμιδη στο 25%. Οκτώ νεογνά εμφάνισαν διαμαρτίες στη διάπλαση ποικίλης βαρύτητας, από τα οποία τα 7 είχαν εκτεθεί στα κυταροστατικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Από τα 88 νεογνά που γεννήθηκαν ζώντα, 9 φυσιολογικά φαινοτυπικά νεογνά παρουσίασαν αιματολογικές διαταραχές ή υποπλασία του μυελού των οστών. Οι μητέρες αυτών είχαν λάβει συνδυασμένη χημειοθεραπεία, που περιλάμβανε κυταραβίνη (σε ποσοστό 77,8%, 7 από τις 9), βινκριστίνη (66%) και ανάλογα πουργινών (66%). Σε 8 από τα 9 προαναφερθέντα νεογνά οι μητέρες είχαν λάβει τη χημειοθεραπεία στο τρίτο τρίμηνο και 2 από τα 9 κατέληξαν από λοίμωξη 4 εβδομάδες μετά από τον τοκετό. Στο ίδιο σύνολο των 88 νεογνών, 39 ήταν πρόωρα, αν και η διάρκεια της κύησης δεν ήταν πάντα πλήρως καταγεγραμμένη. Πλήρη στοιχεία για την ηλικία της κύησης υπήρχαν για 77 ζώντα νεογνά, από τα οποία τα 33 (42,9%) ήταν υγιέστατα τελειόμνηνα βρέφη. Μολονότι στις περιγραφείσες περιπτώσεις χορηγήθηκε συνδυασμός κυταροτοξικών και είναι δύσκολο να ενοχοποιηθεί ένας παράγοντας για πρόκληση βλάβης στο έμβρυο, οι συγγραφείς υποσημαίνουν την αυξημένη επίπτωση συγγενών ανωμαλιών μετά από τη χορήγηση κυταραβίνης, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Είναι γνωστό ότι ο πλακούντας δεν αντιπροσωπεύει έναν απόλυτο φραγμό ανάμεσα στο έμβρυο και τη μητέρα, αλλά ότι κύτταρα μπορούν να μετακινηθούν από τη μητέρα στο έμβρυο και αντίστροφα. Μολονότι η κάθετη μετάδοση της κακοήθειας είναι σπανιότατη, τα μητρικά κακοήθη κύτταρα μπορούν να διηθήσουν τον πλακούντα. Οι αιματολογικές κακοήθειες, η λευχαιμία και το λέμφωμα είναι δεύτερες σε συχνότητα, με παρουσία βλαστικών κυττάρων στον πλακούντα.<sup>25</sup> Σε ανασκόπηση των Dildy και Moise αναφέρονται 8 περιπτώσεις παρουσίας λευχαιμικών κυττάρων στον πλακούντα και σε 4 από αυτές υπήρξε και εμβρυϊκή προσβολή.<sup>26</sup> Οι Read και Platzner περιέγραψαν 6 περιπτώσεις διήθησης του πλακούντα από λευχαιμικά κύτταρα, από τις οποίες 3 αφορούσαν σε οξεία μυελογενή λευχαιμία, όπου δεν παρατηρήθηκε νόσος στο έμβρυο, και 3 σε οξεία λεμφοβλαστική, όπου παρουσία βλαστικών κυττάρων στο έμβρυο διαπιστώθηκε στις δύο περιπτώσεις.<sup>27</sup>

Η σπανιότητα της κάθετης μετάδοσης οφείλεται τόσο στον πλακουντιακό φραγμό όσο και στο ανοσιακό εμβρυϊκό σύστημα. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα κάθε-

της μετάδοσης λευχαιμίας περιγράφηκε από τους Osada και Horibe.<sup>28</sup> Εγκυμονούσα 32 ετών γέννησε υγιές άρρεν νεογνό και μία ημέρα αργότερα έγινε η διάγνωση μητρικής οξείας μονοκυτταρικής λευχαιμίας. Μετά από διάστημα 20 μηνών στο βρέφος διαγνώστηκε οξεία μονοκυτταρική λευχαιμία με ανοσοφαινότυπο ταυτόσημο με αυτόν της μητρικής λευχαιμίας. Ο καρύοτυπος του μυελού των οστών του βρέφους ήταν κατά 40% 46XY και κατά 60% 46XX, λευχαιμικός κλώνος ο οποίος προήλθε από τη μητέρα. Οι συγγραφείς πιστεύουν ότι, λόγω της έκφρασης των ίδιων αντιγόνων ιστοσυμβατότητας (HLA) μεταξύ μητέρας και εμβρύου, το ανώριμο ανοσιακό εμβρυϊκό σύστημα δεν μπόρεσε να αναγνωρίσει ως ξένα τα παθολογικά μητρικά κύτταρα και να τα απορρίψει. Σε πρόσφατη αναφορά γυναίκας σε κύηση 36 εβδομάδων διαγνώστηκε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και η έγκυος υποβλήθηκε σε πρόκληση τοκετού πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.<sup>29</sup> Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος από τον ομφάλιο λώρο και από το νεογνό στις 6 εβδομάδες, στους 3 και στους 6 μήνες. Η ανάλυση των δειγμάτων με τη χρήση τεχνικών μοριακής βιολογίας ανέδειξε την παρουσία μητρικών βλαστικών κυττάρων στο αίμα του ομφάλιου λώρου, με φορτίο όγκου  $10^3$ . Τα υπόλοιπα δείγματα ήταν αρνητικά. Στην περίπτωση αυτή, τα μητρικά βλαστικά κύτταρα διήλθαν τον πλακουντιακό φραγμό αλλά δεν εγκαταστάθηκαν στο έμβρυο, γιατί πιθανώς εκριζώθηκαν από το ανοσιακό του σύστημα.

#### 4. ΟΞΕΙΑ ΠΡΟΜΥΕΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Πριν από την εισαγωγή του all-trans retinoic acid (ATRA) στην αγωγή της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (ΟΠΛ), η θεραπευτική προσέγγιση περιελάμβανε μόνο κυτταροστατικά.

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τον Hoffman, το 1995, αναφέρθηκαν 24 περιπτώσεις ΟΠΛ κατά την κύηση.<sup>30</sup> Δέκα από αυτές έλαβαν ανθρακυκλίνη με ή χωρίς κυταραβίνη ως χημειοθεραπεία εφόδου. Σε 3 από τις 10 περιπτώσεις η αντινεοπλασματική αγωγή δόθηκε στο πρώτο τρίμηνο και σημειώθηκε μία αυτόματη αποβολή. Στις υπόλοιπες 7 ασθενείς η χημειοθεραπευτική αγωγή δόθηκε στο δεύτερο ή στο τρίτο τρίμηνο και υπήρξε ένας ενδομήτριος θάνατος την 29η εβδομάδα. Συνολικά, 7 νεογνά ήταν φυσιολογικά.

Ο Requena περιέγραψε δύο ασθενείς με ΟΠΛ, οι οποίες έλαβαν κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου κυταραβίνη, θειογουανίνη και ανθρακυκλίνη. Αμφότερες γέννησαν υγιή φυσιολογικά βρέφνη.<sup>31</sup>

Δύο ενδιαφέρουσες περιπτώσεις εγκύων ασθενών που έπασχαν από ΟΠΛ αναφέρονται από τον Takatsuki.<sup>32</sup> Οι ασθενείς έλαβαν θεραπευτικό σχήμα χωρίς ATRA και η συνολική δόση δαουνορουβικίνης για την καθημέρα ήταν 440 mg. Στην πρώτη ασθενή, η χημειοθεραπεία χορηγήθηκε τη 14η εβδομάδα της κύησης, όταν λόγω διάχυτης ενδαγγειακής πήξης διαγνώστηκε η λευχαιμία. Τη 19η εβδομάδα διαπιστώθηκε ο ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου. Ομοίως, στη δεύτερη περίπτωση, κατά τη διάγνωση υπήρχε η συμπτωματολογία της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης και η έναρξη της αντινεοπλασματικής αγωγής έγινε στην 29η εβδομάδα της κύησης. Γεννήθηκε υγιές νεογνό στις 35 εβδομάδες. Οι δύο περιπτώσεις έχουν ομοιότητες, όμως το αποτέλεσμα είναι διαφορετικό. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει τις ποικίλες μεταβλητές που επηρεάζουν την εμφάνιση της εμβρυϊκής βλάβης.

Η εισαγωγή του ATRA στη θεραπεία της ΟΠΛ έφερε στην επιφάνεια άγνωστους κινδύνους για τη χρήση του κατά την κύηση. Ένα άλλο παράγωγο της βιταμίνης A, το 13-cis-retinoic acid, προκαλεί ειδικές βλάβες στο έμβρυο όταν δοθεί στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.<sup>33</sup> Χορήγηση ATRA έχει περιγραφεί σε όλα τα στάδια της κύησης, αλλά θεωρείται ασφαλής και ανεκτή, εκτός από το πρώτο τρίμηνο.<sup>34</sup>

Από τις συνολικά 46 περιπτώσεις ΟΠΛ κατά την κύηση, που έχουν καταγραφεί, 17 έλαβαν μόνο ATRA και 5 συνδυασμό ATRA και χημειοθεραπείας.<sup>35</sup>

Στην ομάδα όπου χορηγήθηκε μονοθεραπεία με ATRA, η δόση κυμαινόταν από 45–70 mg/m<sup>2</sup> και η μέγιστη διάρκεια της αγωγής ήταν 200 ημέρες. Η ηλικία των μητέρων κυμαινόταν από 18–37 έτη και ο τοκετός έλαβε χώρα από την 29η–40ή εβδομάδα. Τρεις από τις μητέρες εμφάνισαν σύνδρομο ρετινοϊκού οξέος και υποβλήθηκαν σε επείγουσα καισαρική τομή. Σε μία περίπτωση, η αγωγή με ATRA πιθανόν προκάλεσε τον τοκετό και το έμβρυο ήταν θνησιγενές. Στο έμβρυο αυτό είχε διαγνωστεί σύνδρομο Potter πριν από την έναρξη χορήγησης του ATRA. Τα υπόλοιπα βρέφη δεν παρουσίαζαν κάποια διαμαρτία. Δύο νεογνά εμφάνισαν καρδιακά προβλήματα κατά τον τοκετό, ένα κολπική αρρυθμία και ένα ανακοπή. Αμφότερα αντιμετωπίστηκαν με επιτυχία. Σε μία περίπτωση, όπου η έγκυος έπασχε από ΟΠΛ σε υποτροπή, η αγωγή με ATRA άρχισε από την 3η εβδομάδα της κύησης και συνεχίστηκε αδιαλείπτως έως τον τοκετό, την 32η εβδομάδα. Γεννήθηκε ένα πρόωρο νεογνό χαμηλού σωματικού βάρους, χωρίς συγγενείς ανωμαλίες.<sup>36</sup>

Τα αποτελέσματα από προοπτικές μελέτες κατέδειξαν ότι ο ταυτόχρονος συνδυασμός ATRA και χημειοθερα-

πείας προσφέρει τα καλύτερα ποσοστά μακροχρόνιας επιβίωσης και μοριακής ύφεσης της νόσου.<sup>37</sup> Οι 5 ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό χημειοθεραπείας και ρετινοϊκού διένυαν το δεύτερο τρίμηνο της κύησης όταν διαγιγνώστηκε η ΟΠΛ.<sup>36,38-41</sup> Η χημειοθεραπεία περιλάμβανε ανθρακυκλίνη και κυταραβίνη. Σε όλες τις μητέρες επιτεύχθηκε μοριακή ύφεση της πρωτοπαθούς νόσου και όλα τα νεογνά γεννήθηκαν ζώντα, χωρίς συγγενείς διαμαρτίες. Τρία γεννήθηκαν πρόωρα. Στην περίπτωση που περιγράφεται από τον Carradice, η κλινική πορεία της δεκαεξάχρονης μητέρας επιπλέχθηκε με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, αναπνευστική δυσχέρεια, πιθανόν από σύνδρομο ρετινοϊκού οξέος, και παρατεταμένη εμπύρετη ουδετεροπενία. Καισαρική τομή διενεργήθηκε την 28η εβδομάδα, μετά από τη διαπίστωση καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης και την παρουσία ενδείξεων αυτόματης ρήξης μεμβρανών. Το νεογνό εμφάνισε σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια και ήταν εξαρτώμενο από χορήγηση οξυγόνου έως την ηλικία των 6 μηνών, με υπολειπόμενη γενική ανάπτυξη.

Συμπερασματικά, η σύγχρονη αγωγή με ATRA και χημειοθεραπεία αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία της ΟΠΛ κατά την κύηση. Το ATRA συμβάλλει στη βελτίωση των αιμορραγικών εκδηλώσεων και σε συνδυασμό με την υποστηρικτική αγωγή μειώνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Η συνέργεια με χημειοθεραπεία επιταχύνει την επίτευξη μοριακής ύφεσης χωρίς έκπτωση των πιθανοτήτων τοκετού υγιούς νεογνού.

## 5. ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Η διαγνωστική προσέγγιση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (ΧΜΛ) κατά την κύηση είναι όμοια με αυτή του γενικού πληθυσμού. Είναι απαραίτητος ο έλεγχος του καρυότυπου για την ανεύρεση του χρωμοσώματος Φιλαδέλφειας και την ανίχνευση πιθανών επιπρόσθετων χρωμοσωμικών ανωμαλιών, όπως και ο μοριακός έλεγχος για την παρουσία του χιμαιρικού γονιδίου *bcr-abl*. Η έναρξη της θεραπευτικής αγωγής πρέπει να είναι άμεση, ώστε να ελεγχθούν τα συμπτώματα και τα σημεία της νόσου, όπως η θρομβοκυττάρωση, που μπορεί να προκαλέσει θρόμβωση στην πλακουντιακή κυκλοφορία.

Η πρώτη αναφορά ασθενούς με ΧΜΛ, που υπό θεραπεία με ιντερφερόνη-α (INFα) συνέλαβε και γέννησε υγιές νεογνό, δημοσιεύτηκε το 1991.<sup>42</sup> Αργότερα, ο ίδιος συγγραφέας περιέγραψε δύο περιπτώσεις ασθενών με ΧΜΛ υπό αγωγή με INFα.<sup>43</sup> Η πρώτη ελάμβανε την αγωγή από τη σύλληψη και η δεύτερη από την 9η εβδο-

μάδα της κύησης. Αμφότερες συνέχισαν τη θεραπεία έως την ολοκλήρωση της κύησης και γέννησαν υγιή τελειόμνη νεογνά.

Ο Haggstrom αναφέρει δύο περιπτώσεις ασθενών που διαγιγνώστηκαν με ΧΜΛ κατά τη διάρκεια της 13ης εβδομάδας της κύησης.<sup>44</sup> Η θεραπεία με INFα σε δόση 8 MIU τρεις φορές την εβδομάδα έλεγξε τη λευκοκυττάρωση και τη θρομβοκυττάρωση. Δύο τελειόμνη υγιή βρέφη γεννήθηκαν χωρίς επιπλοκές. Στον ορό των νεογνών τα επίπεδα της INFα ήταν <1 U/mL, ενώ, αντίθετα, στον ορό των μητέρων τους ανέρχονταν σε 20,8 και 58 U/mL, αντίστοιχα. Η συγκέντρωση της INFα στο μητρικό γάλα ήταν υψηλότερη από αυτή που ανιχνεύθηκε στον ορό των νεογνών, της τάξης των 1,4 και 1,6 U/mL, αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν αναφορές για βρέφη θηλάζοντα από μητέρες υπό αγωγή με INFα.

Δεκαπέντε περιπτώσεις ασθενών με ΧΜΛ, οι οποίες έλαβαν θεραπεία με INFα κατά την περίοδο της κύησης ή συνέχισαν την αγωγή που ελάμβαναν πριν από τη σύλληψη, αναφέρονται στη βιβλιογραφία από το 1991–2004<sup>42-51</sup> (πίν. 4). Όλα τα νεογνά γεννήθηκαν υγιή και τελειόμνη. Η θεραπευτική δόση κυμαινόταν από 3 MIU τρεις φορές την εβδομάδα έως 9 MIU καθημερινά Σε 10 από τις προαναφερθείσες ασθενείς η INFα χορηγήθηκε κατά το πρώτο τρίμηνο και σε 7 από αυτές η

Πίνακας 4. Κύηση και ιντερφερόνη-α (INFα).

| Βιβλιογραφική αναφορά | Έναρξη αγωγής (εβδομάδα κύησης) | Δόση INFα | Τοκετός (εβδομάδα κύησης) |
|-----------------------|---------------------------------|-----------|---------------------------|
| 42                    | 1n                              | 4 MIU ad  | 40ή, υγιές νεογνό         |
| 43                    | 1n                              | 6 MIU ad  | 40ή, υγιές νεογνό         |
| 43                    | 8n                              | 1 MIU od  | 40ή, υγιές νεογνό         |
| 45                    | 1n                              | 3 MIU od  | 40ή, υγιές νεογνό         |
| 46                    | 1n                              | 3 MIU ad  | 40ή, υγιές νεογνό         |
| 44                    | 13n                             | 8 MIU ad  | 40ή, υγιές νεογνό         |
| 44                    | 13n                             | 8 MIU od  | 40ή, υγιές νεογνό         |
| 47                    | 1n                              | 3 MIU ad  | 39n, υγιές νεογνό         |
| 48                    | 25n                             | 6 MIU od  | 37n, υγιές νεογνό         |
| 49                    | 1n                              | 3 MIU od  | 40ή, υγιές νεογνό         |
| 50                    | 1n                              | 3 MIU ad  | 40ή, υγιές νεογνό         |
| 50                    | 7n                              | 6 MIU od  | 40ή, υγιές νεογνό         |
| 50                    | 8n                              | 5 MIU od  | 35n, υγιές νεογνό         |
| 51                    | 16n                             | 9 MIU od  | 40ή, υγιές νεογνό         |
| 51                    | 7n                              | 6 MIU od  | 40ή, υγιές νεογνό         |

ad: Ημέρα παρ' ημέρα, od: Ημερησίως

σύλληψη έγινε ενώ ελάμβαναν INFα. Το τελευταίο αυτό εύρημα υποδεικνύει ότι η INFα δεν επηρεάζει τη γυναικεία γονιμότητα. Η INFα αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω δράσης στην πρωτεϊνοσύνθεση και στην αποδόμηση του RNA και μέσω ανοσορρυθμιστικών μηχανισμών. Έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης σε σχέση με τα κυτταροστατικά, γιατί δεν αναστέλλει τη σύνθεση του DNA. Λόγω του μεγάλου μοριακού της βάρους (19.000 Da) δεν διέρχεται εκτενώς τον πλακουντιακό φραγμό.<sup>52</sup> Χαμηλά επίπεδα του φαρμάκου ανιχνεύονται στον πλακούντα, στο αμνιακό υγρό και στο έμβρυο και η παρουσία τους πιθανόν δεν επηρεάζει την εμβρυϊκή ανάπτυξη.<sup>53</sup> Σε ζωικά πειραματικά μοντέλα δεν έχει αποδειχθεί μεταλλαξιόγonos ή τερατογόνος δράση της INFα. Σε πθήκους Rhesus η INFα προκαλεί αυτόματη έκτρωση, αλλά μόνο σε δόσεις πολλών λογαρίθμων μεγαλύτερες από τις χορηγούμενες κατά τη θεραπεία της ΧΜΛ.<sup>50</sup>

Οι υπόλοιπες συμβατικές θεραπευτικές στρατηγικές κατά τη χρονία φάση της ΧΜΛ είναι η imatinib και η υδροξουρία. Η μόνη μέθοδος που επιφέρει ίαση της νόσου, η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών, είναι προφανές ότι μπορεί να λάβει χώρα μόνο μετά από το πέρας της κύησης. Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για χορήγηση της imatinib, που είναι αναστολέας της bcr-abl τυροσινοκινάσης, κατά την κύηση.

Υπάρχουν μερικές αναφορές χορήγησης υδροξουρίας σε χρονία φάση ΧΜΛ κατά την εγκυμοσύνη. Οι περισσότερες ασθενείς συνέλαβαν ενώ ελάμβαναν υδροξουρία και το έμβρυο εκτέθηκε στο φάρμακο καθόλη την κύηση. Σε 8 περιπτώσεις που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, όλα τα νεογνά ήταν φαινοτυπικά φυσιολογικά αλλά με αυξημένο ποσοστό προωρότητας.<sup>45,54-59</sup> Άλλες 6 ασθενείς με ΧΜΛ και αγωγή με υδροξουρία περιγράφει ο Thauvin-Robinet, στις οποίες η επίπτωση της καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης, του εμβρυϊκού θανάτου και της προωρότητας ήταν αυξημένη.<sup>60</sup> Κατά τις δοκιμές στα πειραματόζωα, η υδροξουρία προκάλεσε πλήθος γενετικών ανωμαλιών. Εκτός από τη διαταραχή στη σύνθεση του DNA, ο σχηματισμός από την υδροξουρία τοξικών ελεύθερων ριζών συμβάλλει στην εμβρυϊκή τοξικότητα. Επίσης, πρέπει να τονιστεί ότι οι δόσεις που δόθηκαν στα πειραματόζωα ήταν 10-100 φορές μεγαλύτερες από τις θεραπευτικά χορηγούμενες. Η τερατογόνα ικανότητα του φαρμάκου στους

ανθρώπους εξαρτάται από τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης.<sup>60</sup>

Η λευκαφαίρεση δεν αντιπροσωπεύει θεραπευτική μέθοδο, αλλά προσφέρει μόνο προσωρινό έλεγχο των συμπτωμάτων. Έχει αναφερθεί η χρήση της κατά την εγκυμοσύνη, υπάρχει ωστόσο ο κίνδυνος της αιμοδυναμικής αστάθειας και της δυσμενούς επίπτωσης στην πρόγνωση της νόσου, γιατί καθυστερεί ο έλεγχος του ανεξέλεγκτου κυτταρικού πολλαπλασιασμού.<sup>61</sup>

Συμπερασματικά, η έναρξη αγωγής σε εγκυμονούσα ασθενή με ΧΜΛ είναι επιτακτική, προκειμένου να ελεγχθεί η λευκοκυττάρωση και η θρομβοκυττάρωση, που επηρεάζουν δυσμενώς την πορεία της κύησης. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η INFα είναι η ασφαλέστερη διαθέσιμη αγωγή και σε σύγκριση με την υδροξουρία μπορεί να επάγει όχι μόνο αιματολογική αλλά και κυτταρογενετική ύφεση της νόσου.

## 6. ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΤΡΙΧΩΤΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ

Η χρονία λεμφογενής λευχαιμία (ΧΛΛ) είναι σπανιότατη κατά την αναπαραγωγική περίοδο και μόνο 5 περιπτώσεις εγκύων με ΧΛΛ αναφέρονται στη βιβλιογραφία από το 1968-2004.<sup>62-66</sup> Εξαιτίας της βραδείας εξέλιξης της νόσου, στις 4 από τις προαναφερθείσες περιπτώσεις δεν ήταν αναγκαία η έναρξη ειδικής αντινεοπλασματικής αγωγής, αν και χορηγήθηκαν αντιβιοτικά λόγω λοιμώξεων. Στην ασθενή που περιγράφει ο Chrisomalis, τα πλακουντιακά διαστήματα μεταξύ των λαχνών ήταν πλήρη από το νεοπλασματικό λεμφοκυτταρικό κλώνο. Ο Ali<sup>66</sup> αναφέρει τριαντάχρονη εγκυμονούσα με ΧΛΛ σταδίου IV, η οποία υποβλήθηκε σε τρεις συνεδρίες λευκαφαίρεσης, καθόλη τη διάρκεια της κύησης, για έλεγχο της λευκοκυττάρωσης. Σε όλες τις περιπτώσεις γεννήθηκαν υγιή τελειόμνηνα νεογνά.

Τυπικά, η λευχαιμία από τριχωτά λεμφοκύτταρα (HCL) προσβάλλει μεσήλικες άνδρες. Σπάνια έχει περιγραφεί κατά την εγκυμοσύνη. Στις περιγραφείσες περιπτώσεις, η συχνότερα χορηγούμενη αγωγή ήταν η ιντερφερόνη.<sup>1</sup> Η θεραπεία εκλογής της HCL, η 2-χλωροαδεοξυαδενοσίνη (cladribine, 2-CdA), δεν έχει χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Έχει περιγραφεί όμως επιτυχής εγκυμοσύνη 10 μήνες μετά από το πέρας της αγωγής με 2-CdA.<sup>67</sup>



## ABSTRACT

**Leukemia in pregnancy**

A.C. VASSOU, K.L. BOURANTAS

*Department of Hematology, Ioannina University Hospital, Ioannina, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(1):30–40*

Leukemia is the second most common malignancy affecting women of reproductive age. Recent studies confirm that pregnancy does not have an adverse impact on the prognosis of acute leukemia, provided there is no delay in diagnosis and treatment. Purine and pyrimidine analogs and folic acid antagonists are associated with a high risk of development of congenital malformations, especially when administered before the 12th gestational week. Termination of pregnancy is advised when diagnosis is made during the first trimester of pregnancy in order to allow prompt intensive antileukemic therapy. During the second and third trimesters of pregnancy, fetal exposure to antineoplastic treatment does not carry a risk of congenital anomalies higher than that seen in the general population, although it is associated with preterm delivery, low birth weight and increased perinatal mortality. Long-term somatic and neurocognitive development of the babies appears to be normal.

**Key words:** Leukemia, Pregnancy

**Βιβλιογραφία**

- BRELL J, KALATCLO M. Leukemia in pregnancy. *Semin Oncol* 2000, 27:667–677
- REDMOND GP. Physiologic changes during pregnancy and their implications for pharmacologic treatment. *Clin Invest Med* 1985, 8:317–322
- WILLIAMS SF, SCHILSKY RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol* 2000, 27:618–622
- MUCHLOW IC. The fate of drugs in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1986, 13:161–175
- BRENT RL. Evaluating the alleged teratogenicity of environmental agents. *Clin Perinatol* 1986, 13:609–613
- SHAW EB, STEINBACH HL. Aminopterin-induced fetal malformation. *Am J Dis Child* 1968, 115:477–482
- MALONEY WC. Management of leukemia in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 1964, 114:857–867
- NICHOLSON HO. Cytotoxic drugs in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1968, 75:307–312
- SWEET DL Jr, KINZIE J. Consequences of radiotherapy and antineoplastic therapy for fetus. *J Reprod Med* 1976, 17:241–246
- GLANT JC. Reproductive toxicity of alkylating agents. *Obstet Gynecol Surv* 1994, 49:709–715
- DOLL DC, RINGENBERG QS, YARBO JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Arch Intern Med* 1988, 148:2058–2064
- TURCHI JJ, VILLASIS C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988, 61:425–440
- GILLILAND J, WEINSTEIN L. The effects of cancer chemotherapeutic agents in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1983, 38:6–13
- AVIELS A, NIZ J. Long-term follow-up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. *Med Pediatr Oncol* 1998, 16:3–6
- AVILES A, NERI N. Hematological malignancies and pregnancy: A final report of 84 children who receive chemotherapy *in utero*. *Clin Lymphoma* 2001, 2:173–177
- DOLL DC. Chemotherapy in pregnancy. In: Perry MC (ed) *The chemotherapy source book*. Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 1996
- SADURAI E, SMITH LG. Hematologic malignancies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1995, 38:535–546
- GALIGIURI MA. Leukemia and pregnancy: Effects of treatment on mother and child. *Adv Oncol* 1992, 8:10–17
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) CLASSIFICATION OF TUMORS. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2001
- YAHIA C, HYMAN GA, PHILLIPS LL. Acute leukemia and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1958, 13:1–4
- WAGNER VM, HILL JS, WEAVER D, BAEHNER RL. Congenital abnormalities in baby born to cytarabine treated mother. *Lancet* 1980, ii:98–99
- GALIGIURI MA, MAYER RJ. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol* 1989, 16:388–396
- TURCHI JJ, VILLASIS C. Anthracyclines in treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988, 61:435–440
- EBERT U, LOFFLER H, KIRCH W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997, 74:207–220
- PAVLIDIS N. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002, 7:279–287
- DILDY GA, MOISE KJ, CARPENTER RJ, KLIMA T. Maternal malignancy metastatic to the products of conception: A review. *Obstet Gynecol Surv* 1989, 44:535–540
- READ EJ, PLATZER PB. Placental metastasis from maternal carcinoma of the lung. *Obstet Gynecol* 1981, 58:387–391

28. OSADA S, HORIBE K, OIWA K. A case of infantile acute monocytic leukemia caused by vertical transmission of the mother's leukemic cells. *Cancer* 1990, 65:1146–1149
29. VAN DER VELDEN VHJ, WILLEMSE MJ, MULDER MF, SZCZEPANSKI T, LANGERAK AW, WIJKHUIJS JM ET AL. Clearance of maternal leukemic cells in neonate. *Br J Haematol* 2001, 114:104–106
30. HOFFMAN MA, WIERNIK PH, KLEINER GJ. Acute promyelocytic leukemia and pregnancy: A case report and review of the literature. *Cancer* 1995, 76:2237–2241
31. REQUENA A, VELASCO JG, PINILLA J, GONZALEZ-GONZALEZ A. Acute leukemia during pregnancy: Obstetric management and perinatal outcome of two cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995, 63:139–141
32. TAKATSUKI H, ABE Y, GOTO T, SADAMURA S, TAGUCHI F, MUTA K ET AL. Two cases of acute promyelocytic leukemia in pregnancy and the effect of anthracyclines on fetal development (abstract). *Rinsho Ketsueki* 1992, 33:1736–1740
33. LAMMER EJ, CHEN DT, HOAR RM, ANGISH ND, BENKE PJ, BRAUN JT. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985, 313:837–841
34. HARRISON P, CHIPPING P, FOTHERGILL GA. Successful use of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia presenting during the second trimester of pregnancy. *Br J Haematol* 1994, 86:681–682
35. CONSOLI U, FIGUERA A, MILONE G. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: Report of three cases. *Int J Hematol* 2004, 79:31–36
36. GIAGOUNIDIS AAN, BECKEMANN MW, GIAGOUNIDIS AS, AIVADO M, EMDE T, GERMING U ET AL. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Eur J Haematol* 2000, 64:267–271
37. MANDELLI F, DIVERIO D, AVVISATI G, LUCIANO A, BARBUI T, BERNASCONI ET AL. Molecular remission in PML-RARA positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. *Blood* 1997, 90:1041–1121
38. CARRADICE D, AUSTIN N, BAYSTON K, GANIY PS. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Clin Lab Haematol* 2002, 24:307–311
39. BRECCIA M, CLIMINO G, ALIMENA G. AIDA treatment for high risk acute promyelocytic leukemia in a pregnant woman at 21 weeks of gestation. *Haematologica* 2002, 87:02 ETL12
40. FADILAH SA, HATTA AZ, KENG CS, JAMIL MA, SINGH S. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia in pregnancy with all-trans retinoic acid. *Leukemia* 2001, 15:1665–1666
41. DELGANO-LAMAS JL, GARCES-RUIZ OM. Malignancy: Case report: Acute promyelocytic leukemia in late pregnancy. Successful treatment with all-trans retinoic acid (ATRA) and chemotherapy. *Hematol J* 2000, 4:415–418
42. BAER MR. Normal full-term pregnancy in a patient with chronic myelogenous leukemia treated with alpha-interferon. *Am J Hematol* 1991, 37:66
43. BAER MR, OZER H, FOON KA. Interferon-alpha therapy during pregnancy in chronic myelogenous leukemia. *Br J Haematol* 1992, 81:167–169
44. HAGGSTROM J, ADRIANSSON T, HYBBINETE T, HARNBY E, THORBERT G. Two cases of CML treated with alpha-interferon during second and third trimester of pregnancy with analysis of the drug in the newborn immediately postpartum. *Eur J Haematol* 1996, 57:101–102
45. DELMER A, RIO B, BAUDER F, AJCHENBAUM F, MARIE JP, ZITTOUN R. Pregnancy during myelosuppressive treatment for chronic myelogenous leukemia. *Br J Haematol* 1992, 82:738–784
46. REICHEL RP, LINSKESCH W, SCHETITSKA D. Therapy with recombinant interferon-alpha during unexpected pregnancy in a patient with chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1992, 82:472–473
47. LIPTON JH, DERZKO CM, CARTIS J. INF- $\alpha$  and pregnancy in a patient with CML. *Hematol Oncol* 1996, 14:119–122
48. KUROIWA M, GUNDO H, ASHIDA K, KAMIMURA T, MIYAMOTO T, NIHO Y ET AL. INF- $\alpha$  therapy for chronic myelogenous leukemia during pregnancy. *Am J Hematol* 1998, 59:101–102
49. CRUMP M, WANG XH, SERMER M, KEATING A. Successful pregnancy and delivery during  $\alpha$ -interferon therapy for chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 1992, 40:238–239
50. MUBARAK AA, KAKIL IR, AWIDI A. Normal outcome of pregnancy in chronic myeloid leukemia treated with interferon-alpha in 1st trimester: Report of 3 cases and review of the literature. *Am J Hematol* 2002, 69:115–118
51. AL BAHAR S, PANDITA R, NATH SV. Pregnancy in chronic myeloid leukemia patients treated with alpha-interferon. *Int J Gynaecol Obstet* 2004, 85:281–282
52. ROTH MS, FOON KA. Alpha-interferon in the treatment of hematologic malignancies. *Am J Med* 1986, 81:871–882
53. BULMER JN, MORRISON L, JOHNSON PM, MEAGER A. Immunohistochemical localization of interferons in human placenta tissues in normal, ectopic and molar pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1990, 22:109–116
54. PATEL M, DUKES IA, HULL JC. Use of hydroxyurea in chronic myeloid leukemia during pregnancy. A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165:565–566
55. JACKSON N, SHUKRI A, ALI K. Hydroxyurea treatment for chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Br J Haematol* 1993, 85:203–204
56. TERTIAN G, TCHERNIA G, PAPIERNIK E, ELEFANT E. Hydroxyurea and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 166:1868
57. FITZGERALD JM, McCANN SR. The combination of hydroxyurea and leucapheresis in the treatment of chronic myeloid leukemia in pregnancy. *Clin Lab Haematol* 1993, 15:63–65
58. CELILOGLU M, AL TUNYURT S, UNLAR B. Hydroxyurea treatment for chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000, 79:803–804
59. FABILAH SA, AHMAD-ZAILANI H, SOON-KENG C. Successful treatment of chronic myeloid leukemia during pregnancy with hydroxyurea. *Leukemia* 2002, 16:1202–1203
60. THAUVIN-ROBINET C, MAINGUENEAU C, ROBERT, EIFANT E, GUY H, CALLOT D ET AL. Exposure to hydroxyurea during pregnancy: A case series. *Leukemia* 2001, 15:1309–1312

61. ALI R, OZKALEMKAS F, OZKOCAMAN V, OZCELIK T, OZAN U, KIMYA Y ET AL. Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML), and management of CML with leukapheresis during pregnancy: A case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 2004, 34:215–217
62. CHRISOMALIS L, BAXI LV, HELLER D. Chronic lymphocytic leukemia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 175:1381–1382
63. BAYNES TL, CRICKMAY GF, JONES RV. Pregnancy in a case of CLL. *J Obstet Gynecol Br Comm* 1968, 75:1165–1168
64. WELSH TM, THOMPSON J, LIM S. Chronic lymphocytic leukemia in pregnancy. *Leukemia* 2000, 14:1155–1156
65. GURMAN G. Pregnancy and successful labor in the course of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2002, 71:208–210
66. ALI R, OZKALEMKAS F, OZKOCAMAN V, BULBUL-BASKAN E, OZCELIK T, OZAN U ET AL. Successful labor in the course of chronic lymphocytic leukemia (CLL) and management of CLL during pregnancy with leukapheresis. *Ann Hematol* 2004, 83:61–63
67. ORLOWSKI RZ. Successful pregnancy after cladribine therapy for hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2004, 45:187–188

*Corresponding author:*

A. Vassou, Department of Hematology, Ioannina University Hospital, Panepistimiou Ave., GR-451 10 Ioannina, Greece  
e-mail: gpenher@cc.uoi.gr