Przebieg ciąży i porodu u pacjentki z ostrą białaczką szpikową. Opis przypadku

The course of pregnancy and delivery in a patient with acute myeloid leukemia. A case report

Michał Krekora[1], Lidia Biesiada[1], Anna Kędzierska[1], Agnieszka Pluta[2], Piotr Krajewski[1], Tadeusz Robak[2], Grzegorz Krasomski[1]

[1]Klinika Położnictwa i Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi,
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Krasomski
[2]Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak

Przegląd Menopauzalny 2011; 6: 500–503

Streszczenie

Szacuje się, że ok. 1/1000 ciąż jest powikłana występowaniem nowotworu złośliwego, z czego największy odsetek dotyczy zachorowalności na raka szyjki macicy. Rozpoznanie białaczki przypada na ok. 1/100 000 ciężarnych i do dziś nie ma wystarczających doniesień na temat postępowania leczniczego w trakcie ciąży, jak i odległego wpływu ewentualnych terapii na dzieci urodzone z ciąż objętych leczeniem jeszcze za życia płodowego.

Leczenie białaczek podczas ciąży jest o wiele trudniejsze z uwagi na fakt konieczności doboru terapii do każdej ciąży z osobna, uwzględniając zaawansowanie ciąży oraz stan zdrowia zarówno matki, jak i dziecka. Mimo kontrowersji, jakie wzbudza zastosowanie chemioterapii u kobiet ciężarnych, to dziś takie postępowanie wydaje się najlepszym sposobem leczenia, a negatywne skutki terapii zmniejszają się wraz z wiekiem ciąży.

Słowa kluczowe: ostra białaczka szpikowa, ciąża, chemioterapia.

Summary

It is estimated that approximately 1/1000 pregnancies is complicated by the occurrence of cancer of which the cervical cancer accounts for the majority of cases. As leukemia affects approximately 1/100,000 pregnant women, currently there are few reports on treatment during gestation and further consequences of any therapy for children born from such pregnancies.

Treatment of leukemia during pregnancy is much more difficult due to the fact that the therapy has to be chosen individually depending on the advancement of pregnancy as well as the health condition of both the mother and the child.

Despite the controversy of applying chemotherapy in pregnant women, this procedure seems to be presently the best solution as the adverse effects of treatment decrease with advancement of pregnancy.

Key words: acute myeloid leukemia, pregnancy, chemotherapy.

Wstęp

Szacuje się, że ok. 1/1000 ciąż jest powikłana występowaniem nowotworu złośliwego, z czego największy odsetek dotyczy zachorowalności na raka szyjki macicy. Rozpoznanie białaczki przypada na ok. 1/100 000 ciężarnych i do dziś nie ma wystarczających doniesień na temat postępowania leczniczego w trakcie ciąży, jak i odległego wpływu ewentualnych terapii na dzieci urodzone z ciąż objętych leczeniem jeszcze za życia płodowego [1, 2].

Rozpoznanie i leczenie ostrych białaczek podczas ciąży jest o wiele trudniejsze z uwagi na konieczność doboru rodzaju terapii z uwzględnieniem zaawansowania ciąży, stanu ogólnego zarówno matki, jak i dziecka. Mimo kontrowersji, jakie wzbudza zastosowanie chemioterapii u kobiet ciężarnych, dziś to postępowanie wydaje się najlepszym rozwiązaniem w ich leczeniu, a negatywne skutki terapii zmniejszają się wraz z wiekiem ciąży [3–6].

Cel pracy

Celem pracy jest zwrócenie uwagi na problem współistnienia zaawansowanej ciąży u 43-letniej kobie-

Adres do korespondencji:
Michał Krekora, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel./faks +48 42 271 13 41, +48 601 319 672, e-mail: krekoram@poczta.onet.pl

ty ze zdiagnozowaną podczas jej trwania ostrą białaczką szpikową (*acute myelogenous leukemia* – AML).

Opis przypadku

Pacjentka, lat 43, w CIV, PIV, w 23. tygodniu ciąży została przyjęta do Kliniki Położnictwa i Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi z powodu znacznej niedokrwistości, małopłytkowości oraz cech krwawienia z pęcherza moczowego. Z wywiadu wynikało, że 2 razy rodziła drogami i siłami natury oraz wykonano cięcie cesarskie z powodu zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej. Przy przyjęciu w badaniu klinicznym stwierdzono macicę wielkością odpowiadającą 23-tygodniowej ciąży, zachowany pęcherz płodowy, sformowaną część pochwową szyjki macicy z zamkniętym ujściem zewnętrznym oraz czynność serca płodu ok. 140/min. Pacjentka przy przyjęciu manifestowała objawy infekcji górnych dróg oddechowych, duszność, bladość skóry i błon śluzowych, uczucie osłabienia, bóle głowy.

W badaniach laboratoryjnych zleconych przy przyjęciu stwierdzono ciężką niedokrwistość normocytową, normochromiczną [liczba erytrocytów (*red blood cells* – RBC) – 1,93 × 10^6/µl; średnia objętość erytrocytów (*mean corpuscular volume* – MCV) – 88,1 f; średnie stężenie hemoglobiny w erytrocycie (*mean corpuscular hemoglobin concentration* – MCHC) – 34,1 g/dl; hemoglobina (HGB) – 5,8 g/dl, hematokryt (HCT) – 17,0% oraz ciężką małopłytkowość (płytki krwi; *platelets* – PLT) – 8 × 10^3/µl]. Krwinki białe (*white blood cells* – WBC) stanowiły łącznie – 7,03 × 10^3/µl, a w rozmazie krwi obwodowej stwierdzono obecność promielocytów – 3%, mielocytów – 8%, metamielocytów – 4%, pałeczkowatych – 5%, podzielonych – 43%, limfocytów – 19%, monocytów – 6%, komórek niezróżnicowanych – 12%. Retikulocyty stanowiły 5,8‰, żelazo – 153 µg/dl, całkowita zdolność wiązania żelaza (*total iron binding capacity* – TIBC) – 428 µg/dl, wskaźnik wysycenia żelazem – 35,7%. W badaniu ogólnym moczu uwagę zwróciła obecność świeżych RBC gęsto zalegających w polu widzenia, w osadzie 24/µl leukocyty, obecność białka w moczu oraz liczne nabłonki płaskie. Ze względu na głęboką niedokrwistość u chorej natychmiast włączono leczenie koncentratem RBC – 3 jednostki, a następnie 5 jednostek koncentratu krwinek płytkowych oraz włączono dożylną antybiotykoterapię.

W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej uwidoczniono powiększoną, niejednorodną, wystającą 5 cm spod prawego łuku żebrowego wątrobę oraz powiększoną śledzionę w osi długiej do ok. 130 mm, o prawidłowej echogeniczności i jednorodnej strukturze.

Badanie USG ciąży uwidoczniło pojedynczy, żywy, prawidłowo rozwijający się płód w jamie macicy, w położeniu poprzecznym o szacunkowej masie ciała wg Hadlocka 589 g oraz prawidłową ilość płynu owodniowego. Łożysko znajdujące się na ścianie tylnej i w dnie o I stopniu dojrzałości wg Grannuma.

Ze względu na obraz krwi obwodowej budzący podejrzenie AML, pacjentkę przeniesiono w trybie pilnym do Kliniki Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Na podstawie obrazu cytologicznego szpiku kostnego rozpoznano AML o podtypie M4 wg klasyfikacji francusko-amerykańsko-brytyjskiej (FAB), a badaniem cytogenetycznym obecność fuzji genów *AML* i *ETO*, odpowiadającej translokacji t(8; 21).

Pacjentka w 25. tygodniu ciąży otrzymała standardową chemioterapię indukującą wg schematu „3+7" [cytozar podawany przez 7 dni w dawce 200 mg/m^2 powierzchni ciała (p.c.) oraz daunorubicyna w dawce 60 mg/kg m.c. [podawana przez 3 dni]. Cykl indukujący podany był bez stosowania standardowych leków przeciwwymiotnych i moczopędnych z uwagi na ich teratogenne działania. Okres polekowej aplazji szpiku przebiegał bez powikłań. W czasie hospitalizacji u chorej utrzymywano stężenie hemoglobiny powyżej 9 g/dl i liczbę płytek powyżej 30 × 10^3/µl, co wiązało się z przetoczeniem 6 jednostek ubogoleukocytarnego i filtrowanego koncentratu RBC oraz 45 jednostek ubogoleukocytarnego i filtrowanego koncentratu krwinek płytkowych. U chorej zastosowano jednocześnie steroidoterapię (deksametazon 24 mg w 2 dawkach podzielonych) w celu stymulacji dojrzewania płuc płodu. W okresie wczesnej regeneracji morfologii, w 16. dobie po chemioterapii chorą przeniesiono do Kliniki Położnictwa i Ginekologii w celu oceny dobrostanu płodu. W kontrolnym badaniu USG uwidoczniono eutroficzny płód płci żeńskiej 28,4/28,5 hbd, wydolny krążeniowo, u którego stwierdzono poszerzenie miedniczki nerki lewej oraz wielowodzie.

Wobec zaistniałej sytuacji klinicznej podjęto decyzję o odroczeniu kolejnego cyklu chemioterapii do czasu rozwiązania ciąży. Po uzyskaniu dojrzałości płodu i uprzedniej steroidoterapii ciężarną zakwalifikowano do próby indukcji porodu drogami i siłami natury w 31. tygodniu ciąży. Jednak ze względu na objawy zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej płodu w postaci deceleracji późnych w zapisie kardiotokografii (KTG) zdecydowano o rozwiązaniu ciąży drogą cięcia cesarskiego. Noworodek płci żeńskiej, żywy o masie 1550 g, z 5 punktami w skali Apgar, został przyjęty na Oddział Intensywnej Terapii Noworodka Kliniki Neonatologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w stanie ogólnym średnio ciężkim z zespołem zaburzeń oddychania. Radiologicznie potwierdzono zmiany zapalne w płucach. Badania laboratoryjne wykazały hiperbilirubinemię oraz anemizację wymagającą przetoczenia ubogoleukocytarnego i napromieniowanego koncentratu krwinek czerwonych, zaś w badaniu echokardiograficznym serca uwidoczniono przetrwały przewód tętniczy o znaczeniu hemodynamicznym. Wyniki pozostałych badań nie wykazywały odchyleń od stanu prawidłowego.

W wyniku zastosowanego leczenia stan dziecka uległ poprawie. Noworodka wypisano na oddział

preadopcyjny w 37. dobie życia w stanie ogólnym dobrym.

Matkę dziecka przeniesiono w 10. dobie po zabiegu cesarskiego cięcia w stanie położniczym dobrym z wyrównanymi parametrami morfologii krwi – WBC 8,48 × 10^3/µl; RBC 3,53 × 10^6/µl; HGB 10,8 g/dl; HCT 31,0%; PLT 388 × 10^3/µl – do Kliniki Hematologii w celu oceny odpowiedzi na leczenie i jego dalszej kontynuacji. Powtórne badanie szpiku oraz obraz krwi obwodowej wskazały na remisję choroby. Jednakże z uwagi na wczesny okres poporodowy odroczono decyzję o włączeniu I cyklu chemioterapii konsolidującej do czasu zagojenia się rany pooperacyjnej oraz zahamowania laktacji. Następnie chora została zakwalifikowana do leczenia konsolidującego wg schematu HAM (cytozar i mitoksantron). Chemioterapię podano bez odstępstw w 18. dobie po porodzie. W okresie aplazji polekowej wystąpiła gorączka do 39°C, której towarzyszyła bakteriemia (*Escherichia coli*). Po zastosowaniu celowanej antybiotykoterapii nastąpiła poprawa stanu zdrowia chorej. Pacjentkę wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym w 23. dobie po chemioterapii.

Cztery tygodnie później chorą ponownie przyjęto do Kliniki Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w celu oceny odpowiedzi na leczenie i jego kontynuacji. Wynik mielogramu wskazywał na remisję hematologiczną, co pozwoliło na zakwalifikowanie pacjentki do II cyklu leczenia konsolidującego wg schematu HD-Ara-C (cytozar). Chemioterapię podano bez odstępstw. Okres aplazji polekowej powikłany był stanami gorączkowymi oraz naciekiem zapalnym okolicy wkłucia centralnego. W okresie regeneracji rozwinęła się ropowica tkanek miękkich prawej okolicy podobojczykowej wymagająca interwencji chirurgicznej. Naciek zapalny nacięto, założono dreny i włączono szeroko widmową antybiotykoterapię, uzyskując w dość krótkim czasie poprawę kliniczną stanu zdrowia chorej. Pacjentka została wypisana w stanie ogólnym dobrym w 24. dobie po zastosowanym leczeniu.

Aktualnie pacjentka pozostaje pod opieką poradni hematologicznej.

Dyskusja

W ostatnich latach znacznie wzrósł problem zachorowalności na choroby nowotworowe wśród kobiet ciężarnych. Przyczyny nie są do końca poznane, aczkolwiek dużą rolę odgrywa sposób życia oraz coraz późniejszy wiek kobiet planujących macierzyństwo. Na chwilę obecną nie opracowano wytycznych dotyczących sposobu leczenia kobiet ciężarnych chorych na ostrą białaczkę. Jednakże eksperci w dziedzinie hematologii są zgodni, że leczenie należy wdrożyć jak najszybciej od rozpoznania. Niejednokrotnie wiąże się to z trudnymi dla lekarza i jego pacjentki decyzjami. Ze względu na szybki postęp choroby w pierwszym trymestrze ciąży, zaleca się terapeutyczną terminację, a następnie włączenie typowego dla danej białaczki leczenia. Zastosowanie chemioterapii w pierwszym trymestrze ciąży, czyli w momencie organogenezy, wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia poważnych wad rozwojowych płodu i może sięgnąć nawet 20% [7–10]. Lepsze rokowanie dla płodu jest w sytuacji, gdy białaczka jest rozpoznana w drugim lub trzecim trymestrze ciąży. Wtedy w myśl zasady *primum non nocere* należy stosować leki jak najmniej teratogenne. Z tego właśnie względu leczenie takich pacjentek jest szczególnie trudne i wymaga ścisłej współpracy zespołu specjalistów z dziedzin hematologii, położnictwa i ginekologii oraz neonatologii.

Wraz ze zwiększającym się stopniem zaawansowania ciąży należy myśleć o włączaniu leków, jakie stosuje się w standardowym leczeniu AML [11, 12].

Tezę tę potwierdza fakt, że w piśmiennictwie dostępne są prace opisujące zdrowe noworodki matek, u których stosowano standardową chemioterapię pod koniec drugiego lub w trzecim trymestrze ciąży [13–16].

Według danych z piśmiennictwa u chorych z tym typem białaczki [z wyjątkiem białaczki promielocytowej z t(15; 17)] stosowane są różne warianty leczenia polegającego na polichemioterapii indukującej remisję opartej na kombinacji antracykliny (daunorubicyna 45–60 mg/m^2 p.c. lub idarubicyna < 12 mg/m^2/dobę) podawanej przez 3 dni i arabinozydu cytozyny (Ara-C; 100–200 mg/m^2 p.c./dobę *c.i.*) stosowanego przez 7 dni [17, 18].

Należy podkreślić, że AML wymaga intensywnej i natychmiastowej chemioterapii, która powinna być wdrożona niezwłocznie po rozpoznaniu choroby.

Z uwagi na ewentualne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po zastosowanych cytostatykach, w czasie i po chemioterapii, szczególnie ważna jest kontrola wzrostu i rozwoju płodu [11]. A planowanie rozwiązania ciąży powinno uwzględniać czas potrzebny na regenerację zarówno szpiku matki, jak i płodu [7].

W opisywanym przypadku AML rozpoznano w 23. tygodniu ciąży. Po potwierdzeniu diagnozy, pacjentka otrzymała standardową chemioterapię indukującą wg schematu „3+7", w skład której w chodził cytozar i daunorubicyna. Jednak u opisywanej ciężarnej cykl indukujący został podany bez standardowo stosowanych leków przeciwwymiotnych i moczopędnych z uwagi na ich teratogenne działanie.

Ponadto uważa się, że termin porodu u ciężarnej z rozpoznaną AML ustala się tak, aby przypadał on zarówno na okres regeneracji szpiku po chemioterapii u matki, jak i na moment uzyskania dojrzałości przez płód [19, 20]. Ciążę prezentowanej pacjentki rozwiązano drogą cięcia cesarskiego w 31. tygodniu, po uprzednim wdrożeniu u chorej steroidoterapii, w celu stymulacji dojrzewania płuc płodu oraz w momencie regeneracji parametrów krwi obwodowej, co również jest pośrednim wykładnikiem regeneracji szpiku płodu.

Przypadek tej pacjentki potwierdza, jak wiele trudności terapeutycznych towarzyszy leczeniu kobiet ciężarnych, u których rozpoznano AML.

Wnioski

1. Leczenie ciężarnych z rozpoznaną AML wymaga indywidualnego i wielodyscyplinarnego podejścia do każdej pacjentki z tej grupy.
2. Okres ciąży, w którym zastosowano chemioterapię, jest najważniejszym czynnikiem ryzyka uszkodzenia płodu.
3. Brak ścisłych wytycznych prowadzenia ciąży i porodu u kobiet z AML ilustruje potrzebę prowadzenia dalszych obserwacji w tym kierunku.

Piśmiennictwo

1. Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E, et al. Acute leukemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. Cancer 2005; 104: 110-7.
2. Adamowicz K, Goszczyńska-Matysiak E, Adamowicz J i wsp. Diagnostyka i leczenie systemowe nowotworów złośliwych u ciężarnych kobiet. Onkol Prak Klin 2008; 5: 165-71.
3. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. Blood Rev 2008; 22: 247-59.
4. Peleg D, Ben-Ami M. Lymphoma and leukemia complicating pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25: 365-83.
5. Feliu J, Suarez S, Ordonez A, et al. Acute leukemia and pregnancy. Cancer 1988; 61: 580-4.
6. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Management of cancer during pregnancy. Arch Intern Med 1988; 148: 2058-64.
7. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004; 5: 283-91.
8. Leslie KK, Koil C, Rayburn WF. Chemotherapeutic drugs in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2005; 32: 627-40.
9. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. Arch Intern Med 1992; 152: 573-6.
10. Weisz B, Meirow D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. Expert Rev Anticancer Ther 2004; 4: 889-902.
11. Yang D, Hladnik L. Treatment of acute promyelocytic leukemia during pregnancy. Pharmacotherapy 2009; 29: 709-24.
12. 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: 139-41.
13. Giagounidis AA, Beckmann MW, Giagounidis AS, et al. Acute promyelocytic leukemia and pregnancy. Eur J Haematol 2000; 64: 267-71.
14. Avilés A, Niz J. Long-term follow-up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. Med Pediatr Oncol 1988; 16: 3-6.
15. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Talavera A, et al. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. Am J Hematol 1991; 36: 243-8.
16. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. Ann Oncol 2004; 15: 146-50.
17. Holowiecki J, Grosicki S, Robak T, et al. Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. Leukemia 2004; 18: 989-97.
18. Hołowiecki J, Grosicki S, Kyrcz-Krzemień S, et al. Addition of cladribine to the standard daunorubicine – cytarabine (DA 3+7) remission induction protocol (DAC) contrary to adjunct of fludarabine (DAF) improves the overall survival in untreated adults with acute myeloid leukemia aged up to 60 y: a multicenter, randomized, phase III PALG AML 1/2004 DAF/DAC/DA Study in 673 patients. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2008; 112: 133.
19. Catanzarite VA, Ferguson JE 2nd. Acute leukemia and pregnancy: a review of management and outcome, 1972-1982. Obstet Gynecol Surv 1984; 39: 663-78.
20. Ganzitti L, Fachechi G, Driul L, Marchesoni D. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy. Fertil Steril 2010; 94: 2330.e5-6.