

©Borgis

*Dariusz Kata¹, Ewelina Lieber², Katarzyna Duda², Tomasz Goc², Anna Waclawik¹, Sławomira Kyrzcz-Krzemień¹, Andrzej Witek³

Ostra białaczka szpikowa w przebiegu ciąży. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Acute myeloid leukemia during pregnancy. A case report and review of the literature

¹Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Sławomira Kyrzcz-Krzemień

²Studenckie Towarzystwo Naukowe, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Opiekun Towarzystwa: prof. dr hab. med. Grzegorz Helbig

³Katedra Ginekologii i Położnictwa, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Andrzej Witek

Słowa kluczowe

ciężka zagrożona, ostra białaczka szpikowa, chemioterapia

Key words

threatened pregnancy, acute myeloid leukemia, chemotherapy

Streszczenie

Nowotwory złośliwe u ciężarnych występują z częstością ok. 1/1000 przypadków, przy czym białaczki wnikają przebieg ok. 1/75 000-100 000 ciąży. Wśród białaczek dominuje ostra białaczka szpikowa, która ze względu na swój agresywny przebieg wymaga niezwłocznego zastosowania intensywnego leczenia cytostatycznego, co w przypadku pacjentek ciężarnych wiąże się z istotnymi problemami terapeutycznymi.

W pracy przedstawiono przypadek 21-letniej chorej z rozpoznaną w 21. tygodniu ciąży ostrą białaczką szpikową. W początkowym etapie leczenia białaczki zastosowano sterydoterapię, z zamierzeniem odroczenia wdrożenia chemioterapii indukującej do czasu porodu. W 29. tygodniu ciąży doszło do pogorszenia stanu pacjentki, związanego z wystąpieniem zapalenia płuc, i ze wskazań życiowych wykonano cesarskie cięcie, zakończone urodzeniem żywego dziecka. Następnie przeprowadzono indywidualizowane cytostatyczne leczenie indukujące, powikłane niestety obustronnym zapaleniem płuc i wstrząsem septycznym, wśród objawów którego pacjentka zmarła.

Z uwagi na rzadkość występowania ostrych białaczek w przebiegu ciąży, wciąż brak jest jednolitych standardów postępowania, którymi powinni kierować się lekarze w trakcie ich leczenia. W doborze właściwej, indywidualizowanej terapii powinno uwzględnić się zarówno stopień zaawansowania ciąży, jak i stan kliniczny matki i dziecka.

Summary

Malignant neoplasms are estimated to occur in about 1 of 1000 pregnancies and leukemias complicate as many as 1 of every 75 000-100 000 pregnancies. Among leukemias, acute myeloid leukemia predominates and due to its aggressive course requires immediate implementation of intensive cytostatic treatment, what in obstetric patients is associated with substantial therapeutic and ethical dilemmas.

We report a case of a 21-year-old woman in which acute myeloid leukemia was diagnosed at 21 weeks of gestation. At the initial stage of the treatment steroidotherapy was used, with an intent to postpone induction chemotherapy until delivery. In the 29th week of gestation, deterioration of patient's condition was observed, associated with the occurrence of pneumonia and due to this life-threatening condition Caesarean section delivery was conducted, resulting in a live birth. Then individualized cytostatic induction therapy was performed, complicated unfortunately by bilateral pneumonia and septic shock that was the cause of patient's death.

Due to the low incidence of acute leukemias during pregnancy there are still no guidelines for their management, according to which physicians should proceed. The stage of pregnancy, mother's and child's condition must be considered during the selection of an appropriate individualized treatment.

Adres/address:

*Dariusz Kata
Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku SUM
ul. Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice
tel. +48 691-735-156
dkata@wp.pl

WSTĘP

Występowanie nowotworu złośliwego podczas ciąży jest zjawiskiem rzadkim. Ocenia się, że u 1/1000 ciążnych diagnozuje się nowotwór złośliwy, z czego najczęściej są to guzy łagodne, wśród których dominuje rak szyjki macicy, natomiast u 1/75 000-100 000 rozpoznawane są białaczki (1, 2). W większości są to białaczki ostre, zarówno szpikowe (OBS), diagnozowane w 2/3 przypadków, jak i limfoblastyczne, rozpoznawane zazwyczaj w drugim i trzecim trymestrze ciąży (3).

Białaczka występująca w tym okresie jest dużym wyzwaniem terapeutycznym dla hematologów i położników – stanowi istotny kliniczny problem interdyscyplinarny oraz niesie z sobą wiele dylematów etycznych. W trakcie ciąży dochodzi do zmian w metabolizmie stosowanych leków, co może przekładać się na zmniejszony efekt terapeutyczny wprowadzonego leczenia (4). Odroczenie lub modyfikacja terapii mogą ponadto znacząco wpłynąć na rokowanie pacjentki (5).

Biorąc z kolei pod uwagę aspekt dobrostanu płodu, należy stwierdzić, że większość chemioterapeutyków jako substancji o niskich masach molekularnych może przekraczać barierę łożyskową i znacząco oddziaływać na rozwijający się płód, prowadząc do wystąpienia u niego poważnych wad rozwojowych (6-8).

OPIS PRZYPADKU

21-letnia pacjentka, będąca w 21. tygodniu II ciąży została przyjęta do Oddziału Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Samodzielnego Publicznego Szpitala im. A. Mielęckiego w Katowicach z powodu występujących od kilkunastu dni objawów skazy krwotocznej w formie drobnoplamistych wybroczyn na skórze całego ciała i śluzówce jamy ustnej, okresowych krwawień z nosa i dziąseł, z towarzyszącym osłabieniem, bez cech infekcji.

Badania laboratoryjne zlecone przy przyjęciu wykazały umiarkowaną niedokrwistość normocytową: liczba erytrocytów (ang. *red blood cells* – RBC) – 3,09 T/l, hemoglobina (HGB) – 9,4 g/dl; średnia objętość erytrocytów (ang. *mean corpuscular volume* – MCV) – 94,2 fl; hematokryt (HCT) – 29,3% oraz małopłytkowość (płytki krwi; ang. *platelets* – PLT) – 4 G/l. Liczba białych krwinek (ang. *white blood cells* – WBC) wynosiła 16,11 G/l, a w rozmazie krwi obwodowej stwierdzono obecność komórek blastycznych – 50%, limfocytów – 30%, neutrofilów – 6% oraz monocytów – 14%. W ocenie cytomorfologicznej szpiku stwierdzono 63% pulę komórek mieloblastycznych. Przeprowadzono typizację, na podstawie której ustalono fenotyp komórek blastycznych: CD 45+/-, CD34+, CD7+, MPO+, CD117+, CD13+, CD33+, CD15+, CD65+, HLA-Dr+, potwierdzający rozpoznanie OBS. Wykonane badania biomolekularne wykluczyły obecność mutacji FLT3, genu fuzyjnego CBF/MYH11 oraz rearanżacji RUNX1/RUNX1T1.

W badaniu ginekologicznym stwierdzono dno macicy na wysokości pępka, wody płodowe zachowane, utrzymaną część pochwową szyjki macicy oraz zamknięte ujście zewnętrzne. Badanie USG uwidocznilo

żywy, prawidłowo rozwijający się płód w położeniu podłużnym miednicowym, ustawieniu II, masie ciała wg Sheparda 525 g. Łożysko położone w dnie i ścięciu tylnej macicy, stopień dojrzałości wg Grannuma I. Płyn owodniowy wypełniał całą jamę macicy.

U pacjentki rozpoczęto sterydoterapię w celu stymulacji dojrzewania płuc u płodu oraz uzyskania efektu cytotoredukcyjnego w odniesieniu do komórek białaczkowych, podając deksametazon dożylnie w dawce 6 mg/dz. Leczenie kontynuowano przez 40 dni pobytu chorej. W trakcie terapii liczba białych krwinek wzrosła początkowo do $36,57 \times 10^3/\mu\text{l}$, natomiast w 36. dobie leczenia liczba ta obniżyła się do wartości ok. $7 \times 10^3/\mu\text{l}$. Ze względu na dobry stan ogólny pacjentki, stabilizację choroby przy sterydoterapii oraz korzystny wpływ deksametazonu na stan płodu zdecydowano po konsultacji ginekologicznej o odroczeniu leczenia cytostaticznego i rozwiązaniu ciąży po jej 30. tygodniu.

U chorej w leczeniu wspomagającym stosowano przetoczenia 2 jednostek ubogoleukocytarnych i filtrowanych koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) i 7 jednostek koncentratów krwinek płytkowych (KKP), uzyskując stabilizację stężenia HGB w granicach 10-10,5 g/dl i liczby PLT około 25-50 G/l.

W 29. tygodniu ciąży u pacjentki nastąpiło nagłe pogorszenie stanu klinicznego. Wystąpiła gorączka oraz dyskomfort oddechowy z okresowo nasilającą się dusznością, osłuchowo stwierdzono rzężenia u podstawy obu płuc oraz trzeszczenia w górnych płatach obu płuc. Wykonane badanie RTG klatki piersiowej wykazało masywne zlewające się zagęszczenia o charakterze naciekowym w obu płucach, najbardziej nasilone w płatach dolnych i środkowych. Rozpoznano obustronne zapalenie płuc z szybko rozwijającą się niewydolnością oddechową. Rozpoczęto szerokospektralną antybiotykoterapię (teikoplanina, imipenem z cylastyną), leczenie p/grzybicze (worykonazol, flukonazol) oraz tlenoterapię.

Wobec zaistniałej sytuacji zdecydowano o przekazaniu pacjentki do Oddziału Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego im. prof. Kornela Gibińskiego w Katowicach celem rozwiązania ciąży ze wskazań życiowych. Pacjentce przetoczono jedną jednostkę ubogoleukocytarnego i filtrowanego koncentratu krwinek płytkowych oraz zabezpieczono dodatkowe 2 jednostki celem przetoczenia tuż przed samym zabiegiem. Przy wypisie parametry hematologiczne chorej wynosiły: RBC – 3,30 T/l, HGB – 9,7 g/dl, HCT – 29,2%, MCV – 88,5 fl, WBC – 7,35 G/l oraz PLT – 11 G/l.

Na Oddziale Ginekologii przed przystąpieniem do cięcia cesarskiego wykonano badanie palpacyjne macicy, diagnostykę USG macicy, wzienikowanie pochwy oraz kardiokografię. Pod nadzorem anestezjologa przetoczono 2 jednostki KKP i jedną jednostkę świeżo mrożonego osocza (FFP), odstąpiono od podania oksytocyny oraz wykonano cięcie cesarskie nadłonowe, przezotrzewnowe z pozostawieniem drenażu

z zatoki Douglasa (po stronie prawej) oraz podpowięziowego (po stronie lewej). Urodzony noworodek ważył 1300 g, długość ciała wynosiła 43 cm, otrzymał 2/3/4 pkt w skali Apgar.

Bezpośrednio po wykonanym cięciu cesarskim pacjentkę przekazano do Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii. Przy przyjęciu chora była nieprzytomna, wentylowana mechanicznie respiratorem transportowym, ciśnienie tętnicze krwi wydolne, diureza wymuszana. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono ciężką niedokrwistość normocytową: RBC – 1,56 T/l, HGB – 4,6 g/dl, HCT – 14,3%, MCV – 91,7 fl, WBC – 4,97 G/l oraz PLT – 132 G/l. Kontynuowano sterydoterapię, podając deksametazon w dawce 2 x 4 mg. Zastosowano antybiotykoterapię o szerokim spektrum (teikoplana, imipenem z cylastatyną), leczenie przeciwbólowe, przeciwwzkrzepowe, żywienie pozajelitowe, płynoterapię oraz przetoczenia KKCz i KKP.

Stan chorej stopniowo poprawiał się, w 4. dobie chorą rozintubowano, a w kolejnych dniach pacjentkę w pełnym kontakcie logicznym, wydolną krążeniowo, przekazano do macierzystego Oddziału Hematologii. Wykonano badanie szpiku w celu oceny stadium choroby, które wykazało obecność 8% komórek blastycznych. Na jego podstawie stwierdzono częściową remisję choroby z pulą komórek resztkowych w ocenie immunofenotypowej (CD7+34+, CD15+117+34+) rzędu 2,8%.

Podjęto decyzję o zastosowaniu u pacjentki indywidualizowanego leczenia indukującego remisję. Chora otrzymała terapię z zastosowaniem cytarabiny w dawce 2 x 200 mg/dz. przez 7 dni oraz idarubicyny w dawce 10 mg/dz. przez 2 dni. Kontynuowano podawanie deksametazonu w dawce 6 mg, którą po 5 dniach zredukowano do dawki 4 mg.

Po przeprowadzonej chemioterapii u pacjentki obserwowano nasiloną pancytopenię: WBC – 0,22 G/l, RBC – 2,55 T/l, HCT – 23,2% oraz PLT – 14 G/l. Wobec podejrzenia krwawienia z przewodu pokarmowego odstawiono glikokortykoid.

W 5. dobie po zakończonym leczeniu cytostatycznym nastąpiło nagłe pogorszenie stanu klinicznego. Pojawiły się: duszność, uogólnione bóle kostno-stawowe, osłabienie, gorączka oraz objawy wstrząsu septycznego. Badanie RTG klatki piersiowej uwidocznilo obraz obustronnego zapalenia płuc. W wykonanym posiewie krwi wyhodowano bakterię – *Pseudomonas aeruginosa*. Zastosowano intensywne leczenie przeciwniektymiczne w postaci antybiotykoterapii (meropenem, teikoplana, tigecyklina), podawania leków przeciwwgrzybiczych (worykonazol w infuzjach dożylnych), ponadto wdrożono tlenoterapię bierną oraz aminy presyjne.

Wobec braku poprawy stanu pacjentki zdecydowano przekazać ją do Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii, gdzie pomimo intensywnego leczenia wspomagającego chora wkrótce zmarła.

DYSKUSJA

Nowotwory w trakcie ciąży, w tym ostre białaczki szpikowe, nie są zjawiskiem częstym, dlatego też

wciąż brak jest jasnych wytycznych postępowania terapeutycznego, którymi powinni posilkować się lekarze prowadzący pacjentki obarczone taką diagnozą (8). Stwarzają one wiele dylematów zarówno terapeutycznych, jak i etycznych, wymagają interdyscyplinarnego podejścia i współpracy lekarzy różnych specjalności.

Każdy przypadek należy traktować indywidualnie, uwzględniając stopień zaawansowania ciąży (3). W pierwszym trymestrze ciąży stosowanie chemioterapeutyków związane jest ze zwiększonym, wynoszącym 10-20% ryzykiem samoistnych poronień oraz wad rozwojowych, co wynika z upośledzonej możliwości detoksykacji metabolitów przez niedojrzałą wątrobę oraz nerki płodu (9-11). W tym okresie z uwagi na szybki rozwój choroby i duże ryzyko zgonu matki w przypadku odroczenia leczenia, zalecana jest terminacja ciąży i zastosowanie leczenia zgodnego ze standardami (3, 12).

W praktyce zastosowanie chemioterapii ogranicza się do drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Leczenie z użyciem cytostatyków po zakończeniu procesu organogenezy połączone jest z nieznacznie podwyższonym ryzykiem śmierci płodu lub noworodka, wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu oraz niską masą urodzeniową (13). Doniesienia na temat odległego wpływu leczenia na dzieci urodzone przez kobiety poddane chemioterapii są nadal nieliczne i niewystarczające. Standardem postępowania w leczeniu indukującym remisję jest protokół z zastosowaniem daunorubicyny przez 3 dni oraz ciągłym wlewem dożylnym arabinozydu cytozyny przez 7 dni (14, 15).

W piśmiennictwie prezentowane są zarówno przypadki pomyślnego przebiegu ostrej białaczki szpikowej, jak i te zakończone śmiercią matki czy też noworodka (16-18). Ticku i wsp. opisali przypadek ciężarnej z ostrą białaczką limfoblastyczną, leczonej w trzecim trymestrze za pomocą programu Hyper-CVAD (wieloskładnikowa chemioterapia, w skład której wchodzi następujące cytostatyki: winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna oraz deksametazon). Urodzony noworodek nie wykazywał nieprawidłowości w zakresie cech morfologicznych (19). Hoxha i wsp. przedstawili przypadek kobiety, u której stwierdzono nawrót ostrej białaczki szpikowej podczas ciąży (20). Pacjentka odmówiła kategorycznie poddania się leczeniu cytostatycznemu i ostatecznie urodziła w 35. tygodniu ciąży zdrowe dziecko poprzez cięcie cesarskie, które musiało być wykonane z uwagi na nasilone, zagrażające życiu chorej objawy skazy krwotocznej, związane z postępującym rozwojem białaczki. Zastosowane następnie u pacjentki leczenie reindukujące z użyciem cytarabiny – 200 mg/m² przez okres 7 dni, oraz doksorubicyny w dawce 60 mg/m² przez 3 dni pozwoliło na uzyskanie kilkuletniej remisji. W opinii tych autorów odwołanie chemioterapii jest niezasadne i ryzykowne. W doniesieniu Roychowdhury'ego i wsp. opisano podobny przypadek ciężarnej chorej z ostrą białaczką, która pomimo niepodjęcia leczenia w trakcie ciąży urodziła zdrowego noworodka (21).

W przedstawionym przez nas przypadku choroba została zdiagnozowana w 21. tygodniu ciąży. Z uwagi na niedojrzałość płodu zdecydowano o zastosowaniu sterydoterapii celem stymulacji rozwoju płuc płodu, licząc jednocześnie na jej efekt cytoredukcyjny w odniesieniu do populacji komórek białaczkowych – ostatecznie osiągnięto stan częściowej remisji choroby zasadniczej po prawie 6 tygodniach podawania deksametazonu.

W trakcie leczenia doszło do pogorszenia stanu zdrowia chorej, związanego z objawami obustronnego zapalenia płuc, przez co zdecydowano o rozwiązaniu ciąży drogą cesarskiego cięcia. Przeprowadzone działania medyczne zaowocowały urodzeniem żywego noworodka, mogącego samodzielnie podjąć funk-

cje życiowe przy pomocy specjalistycznej aparatury. Po ustabilizowaniu stanu chorej rozpoczęto indywidualizowaną chemioterapię indukującą, powikłaną niestety nasiloną pancytopenią, rozwojem zapalenia płuc, a ostatecznie wstrząsem septycznym, wśród objawów którego chora zmarła.

PODSUMOWANIE

Opisany przypadek ukazuje, jak złożonym problemem medycznym i etycznym jest ostra białaczka zdiagnozowana u ciężarnej. W naszej opinii odwołanie wykonania cięcia cesarskiego, a co za tym idzie odroczenie chemioterapii jest ryzykowne i niezasadne. Prowadzenie takiej pacjentki stanowi prawdziwe lekarskie wyzwanie.

PIŚMIENNICTWO

- 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: 110-117.
- Haas JF: Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer: a population-based epidemiologic assessment. *Int J Cancer* 1984; 34: 229-235.
- Brenner B, Avivi I, Lishner M: Haematological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 580-587.
- Pavlidis NA: Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7: 279-287.
- Nomura RM, Igai AM, Facioli NC et al.: Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with leukemia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2011; 33: 174-181.
- Avivi I, Brenner B: Management of acute myeloid leukemia during pregnancy. *Future Oncol* 2014; 10: 1407-1415.
- Pereg D, Koren G, Lishner M: Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 302-312.
- Karimi-Zarchi M, Ghane Ezabadi M, Hekmatimoghaddam S et al.: Cancer in pregnancy: a 10-year experience in Shahid Sadoughi Hospital, Yazd, Iran. *Int J Biomed Sci* 2013; 9: 168-173.
- Weisz B, Meirou D, Schiff E, Lishner M: Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4: 889-902.
- Heartin E, Walkinshaw S, Clark RE: Successful outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia treated with imatinib. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1307-1308.
- Milojkovic D, Apperley JF: How I treat leukemia during pregnancy. *Blood* 2014; 123: 974-984.
- Abadi U, Koren G, Lishner M: Leukemia and lymphoma in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25: 277-291.
- Cardonick E, Iacobucci A: Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283-291.
- Estey E, Döhner H: Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2006; 368: 1894-1907.
- Hoxha SL, Ibishi VA, Brovina A et al.: Refusal of treatment for acute leukemia in pregnancy: a case report. *J Med Case Rep* 2013 May 31; 7: 148. doi: 10.1186/1752-1947-7-148.
- Nakajima Y, Hattori Y, Ito S et al.: Acute leukemia during pregnancy: an investigative survey of the past 11 years. *Int J Lab Hematol* 2014; 21: 12256.
- Su WL, Liu JY, Kao WY: Management of pregnancy-associated acute leukemia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 251-254.
- Yucebilgin MS, Cagircan S, Donmez A et al.: Acute myeloblastic leukemia in pregnancy: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25: 126-128.
- Ticku J, Oberoi S, Friend S et al.: Acute lymphoblastic leukemia in pregnancy: a case report with literature review. *Ther Adv Hematol* 2013; 4: 313-319.
- Hoxha SL, Ibishi VA, Brovina A et al.: Refusal of treatment for acute leukemia in pregnancy: a case report. *J Med Case Rep* 2013; 7: 148.
- Roychowdhury J, Bhattacharyya M, Kumar Kundu A, Panfalia M: Successful pregnancy outcome in a patient of chronic myeloid leukemia without therapy. *J Obstet Gynaecol India* 2011; 61: 565-566.

otrzymano/received: 07.04.2015
zaakceptowano/accepted: 30.04.2015