

# Acute myeloïde leukemie in het tweede en derde trimester van de zwangerschap

Acute myeloid leukemia during second and third trimester of pregnancy

L.M. van der Burg<sup>1</sup>, MSc, dr. M. van Marwijk Kooy<sup>2</sup>, dr. L.F. Verdonck<sup>2</sup> en dr. P.A. Kuiper-Kramer<sup>3</sup>

## Samenvatting

Acute myeloïde leukemie (AML) in de zwangerschap is een zeldzame diagnose met ernstige consequenties voor moeder en foetus. Aanbevolen wordt de behandeling zo snel mogelijk te starten. Behandeling brengt veel medische en ethische moeilijkheden met zich mee en vereist samenwerking in een multidisciplinair team. In dit artikel worden 2 patiënten met AML tijdens de zwangerschap beschreven.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:259-62)

## Summary

The occurrence of acute myeloid leukemia (AML) during pregnancy is an uncommon phenomenon that leads to serious consequences for both mother and fetus. Therefore, treatment of AML should be started as soon as possible. The therapeutic management of pregnant women with AML provokes many medical and ethical problems requiring a multidisciplinary team. This article describes 2 patients with AML during pregnancy.

## Inleiding

Leukemie tijdens zwangerschap is een zeldzame diagnose met een incidentie van 1 op 75.000-100.000 zwangerschappen.<sup>1,2</sup> Acute leukemie komt vaker voor; de myeloïde vorm ongeveer 2 keer vaker dan de lymfatische.<sup>1</sup> De lage incidentie en de soms subtiele presentatie vertragen vaak de diagnose.<sup>3</sup> Fysiologische veranderingen geassocieerd met de zwangerschap kunnen laboratoriumafwijkingen ten gevolge van een hematologische aandoening (tijdelijk) maskeren; denk aan anemie of trombocytopenie van de zwangerschap en leukocytose.<sup>3</sup> Acute myeloïde leukemie (AML) kan voor zowel de moeder als foetus levensbedreigend zijn. Vooral spontane abortus, prematuriteit, intra-uteriene groei-retardatie (IUGR) en overlijden van de foetus zijn geassocieerd met maternale leukemie.<sup>2</sup> Direct na het stellen van de diagnose moet een multidisciplinair team, waarin onder andere een hematoloog, gynaecoloog en kinderarts zijn vertegenwoordigd, worden opgericht om een behandel-

plan op te stellen.<sup>4,5</sup> Wij presenteren u 2 casus van zwangere vrouwen met AML.

## Ziektegeschiedenissen

Patiënte A, een 26-jarige vrouw, G2P1, werd naar ons verwezen met een amenorroëduur van 41+1 weken vanwege hematomen en trombopenie. Lichamelijk onderzoek toonde uiterlijke tekenen van anemie, hematomen en een voldragen zwangerschap. Het laboratoriumonderzoek liet een pancytopenie zien met een hemoglobinegetal van 6,1 mmol/l, MCV van 86 fl, leukocyten van  $1,7 \times 10^9/l$  en trombocyten van  $11 \times 10^9/l$ . De differentiatie bestond uit neutrofielen van  $1,1 \times 10^9/l$ , waarvan  $0,7 \times 10^9/l$  (63%) segmentkernige en  $0,3 \times 10^9/l$  (27%) promyelocyten,  $0,6 \times 10^9/l$  lymfocyten en  $0,12 \times 10^9/l$  myeloblasten met Auerse staafjes. Er was sprake van een licht verlengde protrombinetijd van 1,1 INR en een LDH van 271 U/l. Het beenmergaspiraats toonde het klassieke beeld van een acute promyelocytenleukemie

<sup>1</sup>aios interne geneeskunde, <sup>2</sup>internist-hematoloog, <sup>3</sup>laboratoriumarts, afdeling Interne Geneeskunde, Isala. Correspondentie graag richten aan mw. L.M. van der Burg, MSc, aios interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Isala, Dr. van Heesweg 2, 8025 AB Zwolle, tel: 038 424 80 34, e-mailadres: l.van.der.burg@isala.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** acute myeloïde leukemie, behandeling, zwangerschap

**Keywords:** acute myeloid leukemia, pregnancy, treatment

(APL), met 84% promyelocyten, zeer veel Auerse staven en promyelocyten met takkenbossen. In de polymerasekettingreactie werd een fusiegen *PML-RARA* aangetoond. Bij karyotypering werd als enige afwijking een translocatie (15;17) gevonden, typisch voor APL. Bij presentatie was de APTT (30 sec) normaal, de D-dimeer (13,74 µg/ml) sterk verhoogd en het fibrinogeen (1,5 g/l) duidelijk verlaagd; een uiting van intravasale stolling en fibrinolyse. Er werd direct gestart met tretinoïne (ATRA) 2 dd 40 mg per os in combinatie met vers plasma en trombocyten-transfusies om trombocyten  $>30 \times 10^9/l$  te houden. Na 3 dagen voorbehandeling met ATRA kreeg de patiënte spontaan weeën, waarna ze op de intensive care (IC) beviel van een gezonde dochter, APGAR 8/8. Vlak voor de partus waren PT en APTT normaal en fibrinogeen 1,4 g/l. Postpartum ontstond een ernstige fluxus van 11 liter. Stollingsonderzoek liet een enorm verbruik van stoffactoren zien. Pas na embolisatie van de beide arteria iliaca interna kwam de fluxus tot staan. De patiënte kreeg grote hoeveelheden transfusies; in totaal 20 eenheden 'packed cells', 15 eenheden FFP's, 6 eenheden trombocyten, Novoseven® en minrin. Er volgde een langdurige opname op de IC met verschillende ernstige complicaties, waaronder acute tubulusnecrose waarvoor hemodialyse, ernstige longembolieën met hemodynamische instabiliteit, waarvoor trombolysen en tot 3 keer een reanimatie. Nadien vertoonde ze tekenen van een posttraumatische stressstoornis (PTSS). Een week na de bevalling werd gestart met idarubicine (25% gemitigeerd) in combinatie met ATRA (50% gemitigeerd). De patiënte ontwikkelde 'critical-illness'-polyneuropathie, 'transfusion-related acute lung injury' (TRALI), persisterende koorts zonder duidelijk focus, een milthematoom na infarcering, pericardvocht en pneumosepsis. Pas na de tweede kuur was er sprake van volledige respons, zonder moleculaire remissie. Een halfjaar na de diagnose is er ook sprake van een moleculaire remissie. Eén jaar na de diagnose ontstond er een moleculair recidief waarvoor werd behandeld met arseentrioxide (ATO), zonder moleculaire remissie. Gezien de, op termijn, zekere progressie werd de patiënte behandeld met idarubicine en een hoge dosis ARA-C, waarop complete moleculaire remissie optrad. Op het moment van schrijven (ruim 2,5 jaar na diagnose) staat de patiënte nu alleen op een onderhoudsdosering 6-mercaptopurine en maakt zij het naar omstandigheden redelijk.

Patiënte B, een 28-jarige vrouw, G3P1, werd naar ons verwezen met een amenorroeduur van 26+2 weken nadat er bij laboratoriumonderzoek een trombopenie

werd geconstateerd en er een verdenking op AML bestond. De patiënte had geen klachten en bij lichamelijk onderzoek werden behoudens een zichtbare zwangerschap geen afwijkingen gevonden. Het laboratoriumonderzoek toonde een macrocytaire anemie met hemoglobine van 4,3 mmol/l, MCV van 104 fl, leukocyten van  $6 \times 10^9/l$  en trombocyten van  $44 \times 10^9/l$ . In de leukocytdifferentiatie zaten  $2,6 \times 10^9/l$  neutrofielen, waarvan  $2,2 \times 10^9/l$  segmentkernige en  $1,3 \times 10^9/l$  lymfocyten. Er waren  $2,0 \times 10^9/l$  blasten met daarin Auerse staafjes en tevens hypogranulatie, macroplanie en atypische myelocyten zichtbaar in de differentiatie, passend bij een acute myeloïde leukemie. Het beenmergaspiraats toonde een zeer celrijk asiraat (43% blasten) met daarin Auerse staven en het biopt liet een volgepakt beenmerg met 80% blasten zien. Bij karyotypering was er sprake van translocatie (8,21) als enige afwijking en ook bij verder moleculair onderzoek werden geen andere afwijkingen gevonden; derhalve een 'good risk'-AML. Na multidisciplinair overleg tussen hematoloog, gynaecoloog en kinderarts werd besloten te starten met idarubicine en cytarabine onder frequente controle van de foetus door middel van wekelijkse echo's. Er werd besloten de patiënte tussen de 32<sup>e</sup> en 33<sup>e</sup> week te laten bevallen, voor de tweede chemokuur. Het streven hierbij was om de patiënte te laten bevallen via een vaginale baring, om abdominale chirurgie te voorkomen. Behoudens een periode van koorts zonder focus verliep de kuur ongecompliceerd en bereikte de patiënte na de eerste kuur een complete remissie. Voor de longrijping van de foetus heeft de patiënte in totaal 3 giften bètamethason gehad. In week 32 werd de patiënte geprimed en na 5 dagen primen kreeg ze weeën. Er werd na een ongecompliceerde vaginale bevalling een dochter van 2.175 gram geboren met een APGAR-score van 9/10, zonder dysmorphe kenmerken en een normaal bloedbeeld. In verband met milde dyspneu kreeg het dochttertje enkele dagen CPAP en in verband met prematuriteit werd ze opgenomen op de NICU. Na 3 dagen kon de patiënte het ziekenhuis verlaten. Tien dagen na de bevalling werd de patiënte heropgenomen voor de tweede chemokuur. In de neutropene fase ontwikkelde ze een pleuropneumonie, op basis van een *Streptococcus Mitis*, waarvoor vancomycine en ceftazidim werd toegediend. De patiënte ontwikkelde angstaanvallen, waarvoor zij werd behandeld met oxazepam en begeleiding kreeg van psychiater en maatschappelijk werk. Haar dochttertje mocht na ruim 2 maanden het ziekenhuis verlaten. Er hebben zich gedurende haar opname op hematologisch gebied geen bijzonderheden voorgedaan. Nadat ze thuis lichamelijk, geestelijk en conditioneel

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Acute myeloïde leukemie is een zeldzame diagnose tijdens de zwangerschap.
2. Behandeling zal bij voorkeur direct bij diagnose worden gestart; in het eerste trimester is dit in principe dodelijk voor de foetus, in het tweede en derde trimester kan chemotherapie worden gegeven.
3. Behandeling behoeft intensief overleg met de patiënte, familie, hematologen, gynaecologen en kinderarts.
4. Maligniteit en chemotherapie tijdens de zwangerschap heeft naast lichamelijke ook veel geestelijke gevolgen, waaraan niet voorbij mag worden gegaan. Psychologische/psychiatrische begeleiding hierbij is nodig.

weer wat was opgeknapt, werd de patiënte, ruim een maand na de start van de tweede chemokuur, opgenomen voor de derde consolidatiekuur (etoposide en mitoxantron). Het beenmerg toonde een persisterende morfologische en moleculaire remissie. Ruim 2,5 jaar na diagnose is de patiënte opnieuw zwanger.

### Beschouwing

De begeleiding en behandeling van zwangere vrouwen met acute myeloïde leukemie brengt verschillende problemen met zich mee. Voor een goede balans van gevolgen voor moeder en kind zijn gynaecologische en pediatrische ondersteuning in het multidisciplinaire team belangrijk.<sup>5</sup> Indien mogelijk zal chemotherapeutische behandeling worden uitgesteld tot na de bevalling. In beide casus was dit niet mogelijk, gezien de diffuse intravasale stolling, respectievelijk de duur van de zwangerschap. In het eerste trimester, vooral tijdens de organogenese in week 2-8 na conceptie, vergroot intensieve chemotherapie het risico op spontane abortus, overlijden van de foetus en grote malformaties en zal abortus derhalve worden overwogen.<sup>3-8</sup> Wanneer de zwangerschap toch wordt doorgezet, wordt aangeraden antimetaboliëten te vermijden.<sup>4</sup> In het tweede en derde trimester is intensieve chemotherapie niet geassocieerd met teratogene risico's, maar blootstelling aan chemotherapie vergroot wel het risico op IUGR en laag geboortegewicht.<sup>1,4,5,9-11</sup> Ook anorexie veroorzaakt door tumor of chemotherapie kan effect hebben op de foetale groei en het geboortegewicht.<sup>3,5</sup> ATRA speelt een centrale rol in de behandeling van patiënten met APL. De meest belangrijke bijwerking is het potentieel dodelijke ATRA-syndroom. Dit kan worden behandeld met vroege toediening van corticosteroiden.<sup>13</sup> Een andere bijwerking, de uitdroging van slijmvliezen, zou kunnen predisponeren voor makkelijke vaginale wandrupturen en bloeding gedurende de bevalling.<sup>13</sup> De beschikbare gegevens suggereren dat ATRA vanaf het

tweede trimester veilig kan worden toegediend.<sup>5,7</sup> Zowel de diffuus intravasale stolling, het verlaagd fibrinogeen en de bijwerkingen van ATRA kunnen een rol hebben gespeeld in de complicaties postpartum bij patiënte A. Chemotherapie-geïnduceerde neutropenie en gegeneraliseerde immuunsuppressie tijdens zwangerschap leiden tot verhoogd infectierisico voor de moeder en mogelijk ook voor de foetus.<sup>4</sup> Bij patiënte B leidde dit tot koorts zonder focus tijdens de eerste kuur, zonder zichtbare gevolgen voor de foetus. Postpartum hadden beide patiëntes infectiegerelateerde problemen.

Het heeft sterk de voorkeur de bevalling niet voor week 32 te laten plaatsvinden; bij voorkeur in week 35-37.<sup>3</sup> In de neutropene periode, meestal 2-3 weken na de chemotherapie, wordt de bevalling indien mogelijk uitgesteld.<sup>4</sup> Het uitstel van 3 weken zorgt er ook voor dat de foetale medicijnexcretie via de placenta kan plaatsvinden.<sup>4</sup> Vooral premature kinderen hebben een verminderde mogelijkheid om medicijnen te metaboliseren door de immaturiteit van lever en nieren.<sup>4</sup> Aangeraden wordt om chemotherapie niet na week 35 te geven, omdat de bevalling spontaan op gang kan komen en het beenmerg dan nog niet is hersteld indien er chemotherapie is gegeven.<sup>4</sup> Bij een bevalling voor week 34 moet ernstig rekening worden gehouden met onvoldoende foetale longrijping.<sup>3</sup> Bij patiënte B werd gestart met behandeling in het tweede trimester en werd de bevalling uitgesteld tot na de 32<sup>e</sup> week. Gezien de bevalling voor de 34<sup>e</sup> week plaats had, is er medicatie ter bevordering van de longrijping gegeven.

De concentratie chemotherapie die wordt teruggevonden in borstvoeding verschilt. Hoewel de neonatale toxiciteit tijdens lactatie nog niet precies bekend is, wordt aangeraden borstvoeding te vermijden voor een periode van 2 weken na de toediening van chemotherapie.<sup>15</sup>

Het feit dat het centraal zenuwstelsel zich gedurende de gehele zwangerschap ontwikkelt, leidt tot zorgen over neurologische ontwikkeling op lange termijn van kinderen blootgesteld aan chemotherapie in utero. Studies met langdurige follow-up laten echter vergelijkbare groei, ontwikkeling, schoolresultaten, neurologisch onderzoek en hematologische evaluatie zien in vergelijking met kinderen uit dezelfde sociaal-economische klasse die niet waren blootgesteld aan chemotherapie.<sup>13,15</sup> Onderzoeken die tot nu toe zijn gepubliceerd tonen geen verhoogde kans op secundaire maligniteit, normale seksuele ontwikkeling en meerdere kinderen die zelf gezonde kinderen krijgen na in-utero-blootstelling aan chemotherapie voor AML.<sup>4,14,15</sup> Zwangerschap lijkt geen effect te hebben op de maternale overlevingskans in vergelijking met niet-zwangere controles gematcht voor leeftijd, duur van de zwangerschap en behandelprotocol.<sup>2,12</sup> Er is ook geen verschil in het maternale risico op secundaire maligniteit of recidief.<sup>4,12</sup>

Ook de sociale en ethische aspecten dienen goed te worden belicht. Counseling om een goed geïnformeerde autonome beslissing te kunnen maken over beëindigen van de zwangerschap en/of de risico's van chemotherapie gedurende de zwangerschap is belangrijk.<sup>8</sup> In beide casus was er gedurende de behandeling sprake van psychische problematiek in de vorm van angst en PTSS, waarvoor begeleiding van psychiater en maatschappelijk werk heeft plaatsgevonden. Er is geen literatuur gevonden over de begeleiding hieromtrent.

Getoond werd dat, ondanks directe behandeling en uitgebreide voorzorgsmaatregelen rondom de bevalling, patiënte A toch uitgebreide en zeer ernstige complicaties kreeg ten gevolge van de promyelocytenleukemie; complicaties met nog altijd verstrekkende gevolgen.

Ondanks alle complicaties werden er in beide gevallen gezonde dochters geboren, die zich normaal ontwikkelen.

## Referenties

1. Pavlides NA. Coexistence of Pregnancy and Malignancy. *The Oncologist* 2002;7:279-87.
2. Koren G, Carey N, Gagnon R, et al. Cancer chemotherapy and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(3):263-78.
3. Vandenbrielle C, Dierickx D, Amant F, et al. The treatment of hematologic malignancies in pregnancy. *Ob Gyn* 2010;2(2):74-87.
4. Cardonick E, Lacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5(5):283-91.
5. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood* 2014;123(7):974-84.
6. Peccatori F, Martinelli G, Gentilini O, et al. Chemotherapy during pregnancy: what is really safe? *Lancet Oncol* 2004;5(7):398.
7. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica* 2007;92(9):1230-7.
8. Pavlides N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. *Cancer Treat Rev* 2010;36(2):110-21.
9. Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA, et al. Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 1987;5:1098-1106.
10. McLain Jr CR. Leukemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1974;17:185-94.
11. Caligiuri MA, Mayer RJ. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol* 1989;16:388-96.
12. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev* 2008;34(4):302-12.
13. Lipovsky MM, Biesma DH, Christiaens GC, et al. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic-acid during late pregnancy. *Br J Haematol* 1996;94(4):699-701.
14. Aviles 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. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2:173-7.

*Ontvangen 27 november 2013, geaccepteerd 14 maart 2014.*