

**HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA**

*Treviso, Ospedale Ca' Foncello*

*17-18 novembre 2017*

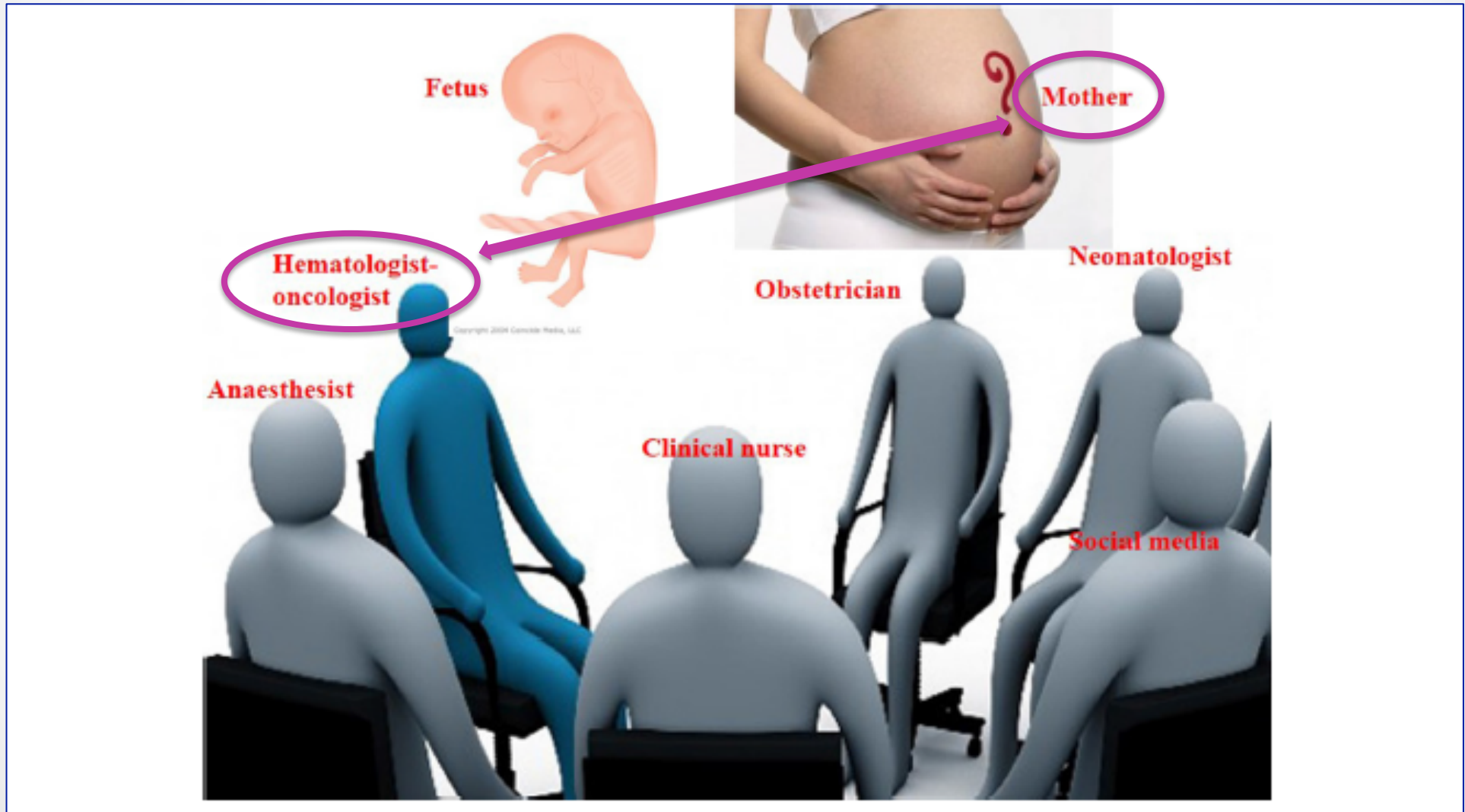
*La gravidanza nella paziente con  
neoplasia ematologica*

*Prof. Renato FANIN*

*Dr.ssa Carla FILI'*

*Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine*

# Management of the pregnant woman with hemopoietic neoplasias requires multidisciplinary team approach.



# Gravidanza e neoplasie

- Le neoplasie complicano 1 su 1000-1500 gravidanze (trend di incidenza in crescita a causa dell'aumento dell'età gestazionale nella donna)
- Le più comuni neoplasie in gravidanza sono il tumore mammario e le neoplasie ematologiche

Breast	46%
<u>Hematologic malignancies</u>	18%
<u>Hodgkin's disease</u>	6%
Non-Hodgkin's lymphoma	4.7%
Acute lymphatic leukemia	1.9%
Acute myelogenous leukemia	3.2%
Dermatologic malignancies	10%
Cervical cancer	8%
Other (ovarian, colorectal, brain...)	18%

# Fattori influenzanti le decisioni terapeutiche

## 1. legati alla malattia:

- biologia della neoplasia (aggressiva vs indolente, stadiazione)
- status della malattia (esordio, remissione, mantenimento, recidiva)

## 2. legati alla paziente:

- fattori psico-fisiologici ed etici (eta', parita', ambiente socio-culturale, religione, volonta' informata)

## 3. legati alla gravidanza:

- paziente gia' in gravidanza (settimana di gestazione)
- paziente in terapia che vuole programmare una gravidanza
- paziente in trattamento che scopre di essere in gravidanza

**Ogni caso deve essere singolarmente considerato !**

# Diagnostica e stadiazione durante la gravidanza

## ➤ PROCEDURE STRUMENTALI INVASIVE

*Aspirato midollare, biopsia osteomidollare, biopsia linfonodale: considerate "safe"*

(valutare caso per caso l'effettiva necessità e "fattibilità" → es. leucemia acuta iperleucocitica, grosse masse, ingombro addominale relativo alla gestazione)



## ➤ DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Ecografia, RX torace con schermo, TAC con contrasto iodato: consentiti



RMN no il primo trimestre, gadolinio no il primo trimestre con cautela in successivi trimestri (la placenta, può essere teratogeno, eseguire se strettamente necessario)



RX, TC, Scintigrafia: radiazioni ionizzanti teratogene (<12 settimane) e carcinogeniche: da evitare!



PET: FDG passa la placenta, considerato fetotossico



**DIAGNOSTICA MINIMALISTICA!!**

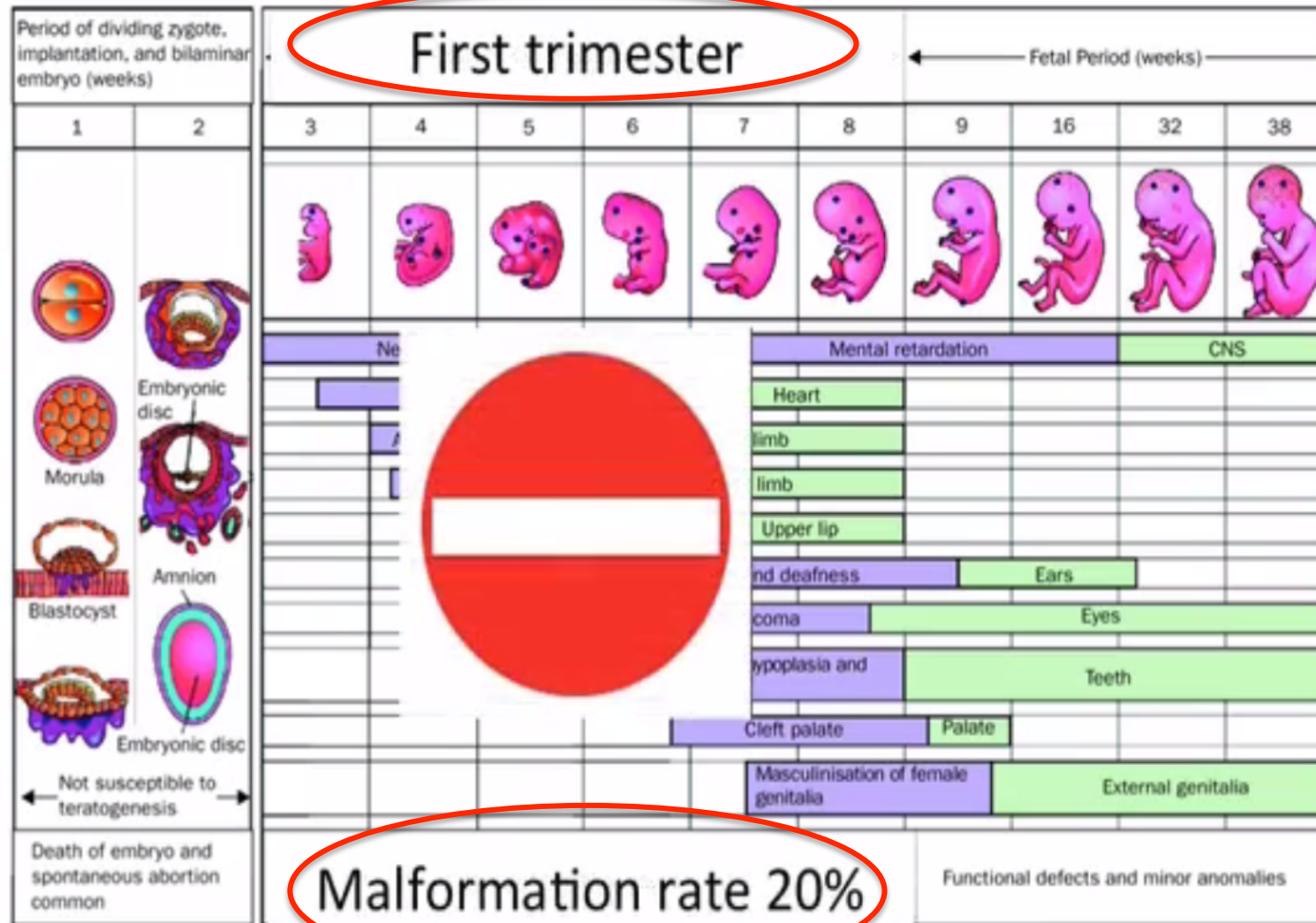
# TRATTAMENTI IN GRAVIDANZA (chemioterapia, radioterapia)

Prima di iniziare un trattamento.....

- 1) La malattia richiede un intervento immediato (“terapia salvavita per la madre”) o il trattamento può essere posticipato dopo il parto ?
- 2) Quale è il trattamento più sicuro per il feto (nelle diverse fasi gestazionali)?



# Gestational chemotherapy



# Gestional chemotherapy

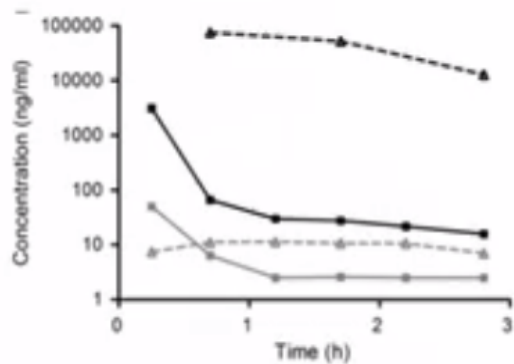
- Administration of **CHT in the first trimester of pregnancy** (period of embryogenesis) is hazardous because of its potential **teratogenic effects**;
- After exposure to **CHT during the second and third trimester**, “SHORT TERM” outcome of children seems comparable (incidence of congenital malformations) as the general population;
- ...however the “LONG-TERM” outcome remains poorly investigated (lack of data on transplacental drug transfer in humans)



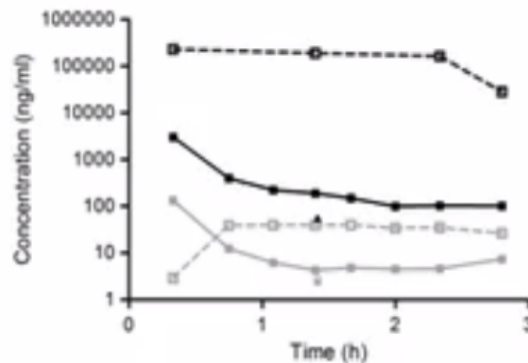
# Chemotherapy transfer to the fetus

Pregnant baboon model to measure the fraction of chemotherapeutic agents that crosses the placenta in a gestational period corresponding to the human second and third trimester

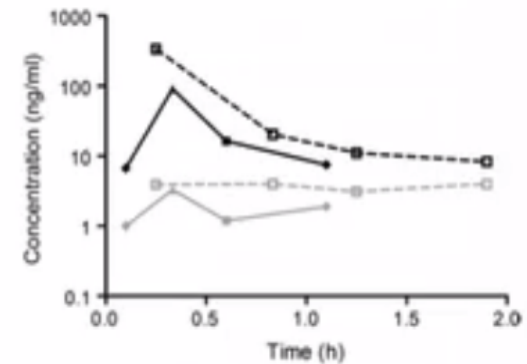
### DOXORUBICIN



### EPIRUBICIN



### CYCLOPHOSPHAMIDE



—●— Maternal blood      - - - - Maternal urine  
—○— Fetal blood        - - - - Amniotic fluid

## Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study (on 70 children)

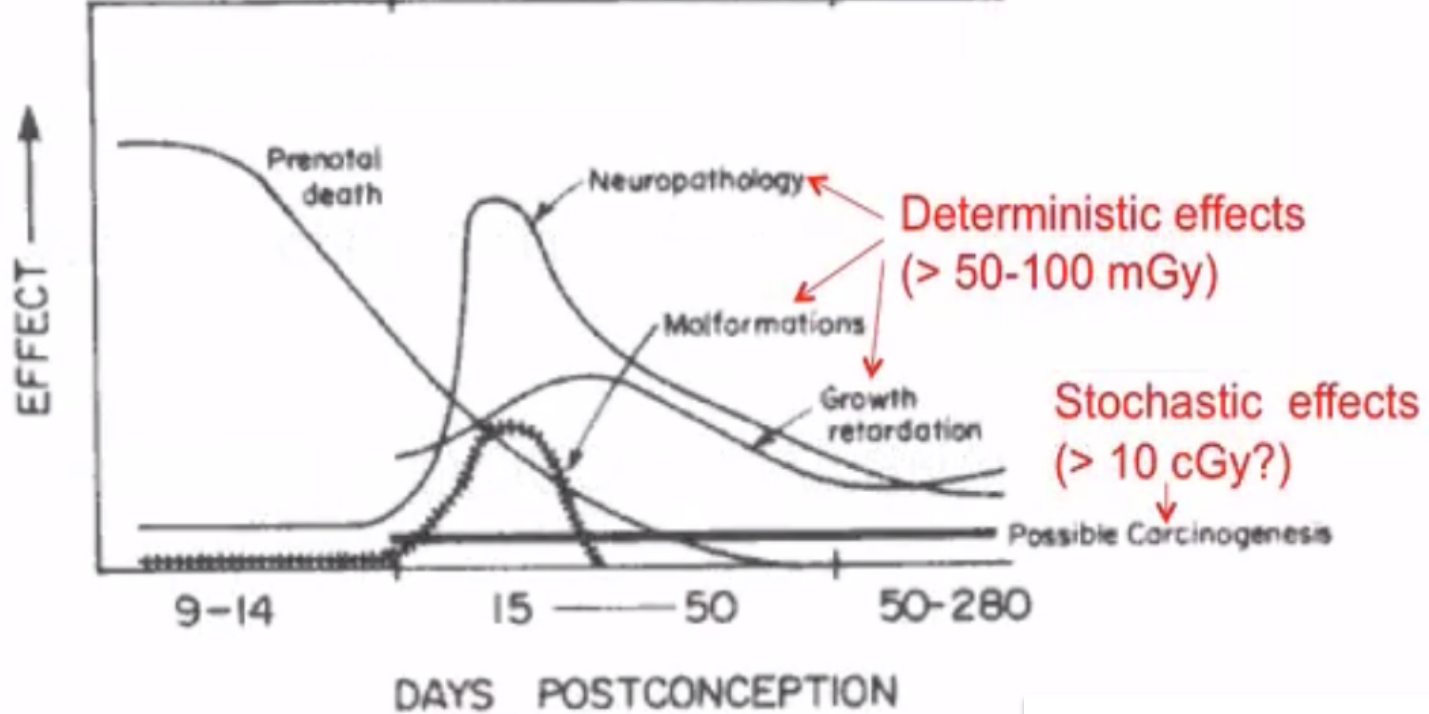
*Frédéric Amant, Kristel Van Calsteren, Michael J Halaska, Mina Mhallem Gziri, Wei Hui, Lieven Lagae, Michiel A Willemsen, Livia Kapusta, Ben Van Calster, Heidi Wouters, Liesbeth Heyns, Sileny N Han, Viktor Tomek, Luc Mertens, Petronella B Ottevanger*

- ✓ Child's behavior, general health, hearing and growth was reported as in a general population
- ✓ Most of the children have an age-adequate neurological development (intelligence, attention, memory) and cardiac function
- ✓ Prematurity was frequently encountered, and was associated with impairment in cognitive development

# Gestational radiotherapy



IMPLANTATION      ORGANOGENESIS      FETUS



# Terapia di supporto (1)

Supportive agents used in pregnant cases with hemopoietic neoplasia.

Drug	Safe	Must be careful*/avoided**
Anti-emetics	Ondansetron Metoclopramide anti-histamines phenothiazines	Aprepitant (Category B)*
Antibacterials	Penicillins, Macrolides Metronidazole Clindamycin Cephalosporins Vancomycin Piperacillin-tazobactam! Carbapenems! Gentamycin'	Amoxicillin-klavulanic acid** Teicoplanine** Aminoglycosides** Quinolones** Trimethoprim** Tetracyclines**
Anti-fungals	Amphotericin B	Fluconazole * Itraconazole* Ketakonazole** Voriconazole**

\*! in the presence or suspicion of sepsis

## Terapia di supporto (2)

- **ANTIEMETICI:** metoclopramide, anti istaminici, anti recettore 5HT3 (antiserotoninici) **SI**
- **TERAPIA STEROIDEA:**  
metilprednisolone e idrocortisone metabolizzati placenta **SI**
- **GF EMOPOIETICI:** EPO non passa placenta; G-CSF (non sono stati riportati effetti teratogeni) **SI**
- **TERAPIA DEL DOLORE:**  
paracetamolo **SI**; oppiacei: se strettamente necessario (rischio depressione respiratoria fetale); FANS **NO**

# Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge

Expert Rev. Clin. Immunol. 6(6), 821–826 (2010)



**Hatem A Azim Jr**

Author for correspondence:  
Department of Medical  
Oncology, Jules Bordet  
Institute, Brussels, Belgium  
hatem.azim@bordet.be



**Hamdy Azim**

Department of Clinical  
Oncology, Cairo University  
Hospital, Cairo, Egypt



**Fedro A Peccatori**

Department of Medicine,  
Division of Hematology  
Oncology, European Institute  
of Oncology, Milan, Italy

**“Managing cancer during pregnancy lacks a standardized approach. The fact that anticancer therapy needed to treat the mother could exert serious adverse effects on the developing fetus calls for the development of tailored strategies for these patients.”**

The diagnosis of cancer during the course of pregnancy is a relatively rare clinical situation. Cancer complicates approximately one out of 1000 pregnancies, with an estimated 6000 new cases diagnosed in the USA every year [1]. This incidence is expected to increase given the rising trend of postponing pregnancy to later in life. Breast and cervical cancers are the most commonly diagnosed tumors during pregnancy, followed by melanoma, lymphoma and leukemia [2].

Managing cancer during pregnancy lacks a standardized approach. The fact that anticancer therapy needed to treat the mother could exert serious adverse effects on the developing fetus calls for the development of tailored strategies for these patients [3]. In general, chemotherapeutic agents are the most widely used in managing cancer patients, including those diagnosed during pregnancy. The rule of thumb is to avoid administering chemotherapy during the first trimester of gestation as it increases the risk of spontaneous abortion, fetal death and major congenital malformations [4]. The fetus is especially vulnerable to malformations when exposed to chemotherapy during the period of organogenesis (weeks 2–8 after conception), with the risk reaching as high as 20% [1,2,4]. Starting in the second trimester (i.e., weeks 12–14),

drugs like anthracyclines, vinca-alkaloids and alkylating agents have been shown to be generally safe, with a risk of congenital anomalies highly comparable to that of the general population [5,6]. However, long-term data remain insufficient.

Monoclonal antibodies (mAbs) are increasingly used for the management of several tumor types. However, there is limited experience assessing the reproductive and developmental toxicities of these agents in experimental models. In addition, the predictive value of human application of these tests have been questioned [7]. Furthermore, the relatively recent incorporation of mAbs into routine clinical practice and the brief period of postmarketing experience limit our knowledge and understanding about the safety of these agents when given to pregnant cancer patients.

## Transplacental transfer of mAbs

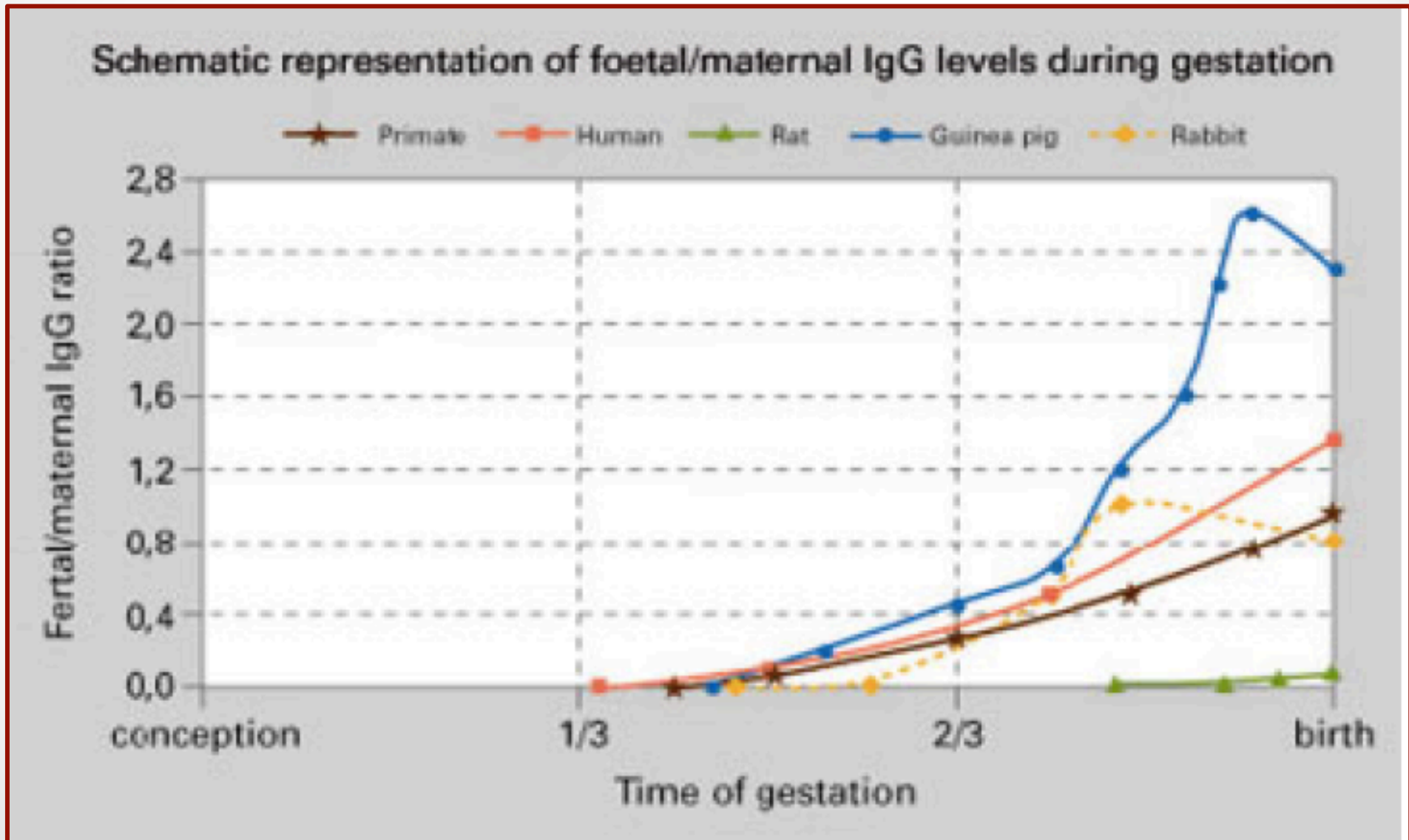
Five major classes of antibodies constitute human humoral immunity; however, the human placenta seems to be impermeable to all classes except IgG [8]. IgG is further classified into four subclasses: IgG1, IgG2, IgG3 and IgG4. As most of the IgG in the fetus is of maternal origin, its concentration in the fetus reflects transport from the mother [9]. Of note, the currently available mAbs are mostly of the IgG1 subclass [10].

**KEYWORDS:** cancer • monoclonal antibody • pregnancy • reproductive toxicity • transplacental transfer

EXPERT  
REVIEWS

**GESTATIONAL  
IMMUNO-  
THERAPY  
(RITUXIMAB)**

“...fetal exposure during the first trimester appears to be low and hence brief early exposure is unlikely to be associated with a high risk of congenital anomalies...”



Nele Pentšuk and Jan Willem van der Laan

Birth Defects Research (Part B) 86:328–344 (2009)

## Gestational immunotherapy (Rituximab)

**Table 1.** Lymphocyte counts and rituximab concentrations of the mother and child during pregnancy, at birth, and afterwards.

Time week of pregnancy/ after delivery	Mother			Child		
	CD19 <sup>+</sup> B-cells* (cells/ $\mu$ L)	CD3 <sup>+</sup> T-cells <sup>†</sup> (cells/ $\mu$ L)	Rituximab serum level (ng/mL)	CD19 <sup>+</sup> B-cells <sup>‡</sup> (cells/ $\mu$ L)	CD3 <sup>+</sup> T-cells <sup>§</sup> (cells/ $\mu$ L)	Rituximab serum level (ng/mL)
20	0	946	—	—	—	—
27	0	640	—	—	—	—
34	4	337	—	—	—	—
at birth	0	779	9750	0	93	32095
+4	0	759	—	70	6616	5399
+18	37	504	500	1460	5475	700

\*normal range in adults: 120-400/ $\mu$ L; <sup>†</sup>normal range in adults: 1050- 1490/ $\mu$ L;  
<sup>‡</sup>normal range in a child 3-6 months: 200-1100/ $\mu$ L; <sup>§</sup>normal range in a child 3-6  
 months: 1700-3600/ $\mu$ L.



# Gestational immunotherapy (Rituximab)

Table 3. Obstetrical and neonatal outcome in pregnant patients exposed to rituximab.

Study (year)	Number of patients	Age at pregnancy (years)	Diagnosis	Exposure to rituximab	Concomitant therapies	Obstetrical complications	Delivery	Neonatal outcome
Chakravarty et al. (2011)	153	19–45	Autoimmune diseases and lymphoma	I–II trimester	Combination chemotherapy corticosteroids	22 premature delivery 1 fetal loss for umbilical cord knot	90 live births, 30 miscarriages, 22 abortions	11 B-cell depletions, 4 neonatal infections without complications 2 malformatio (1 cardiac, 1 clubfoot)

52/153(33%) miscarriages/abortions

1/153 (0.6%) fetal death

22/90 (24%) premature deliveries

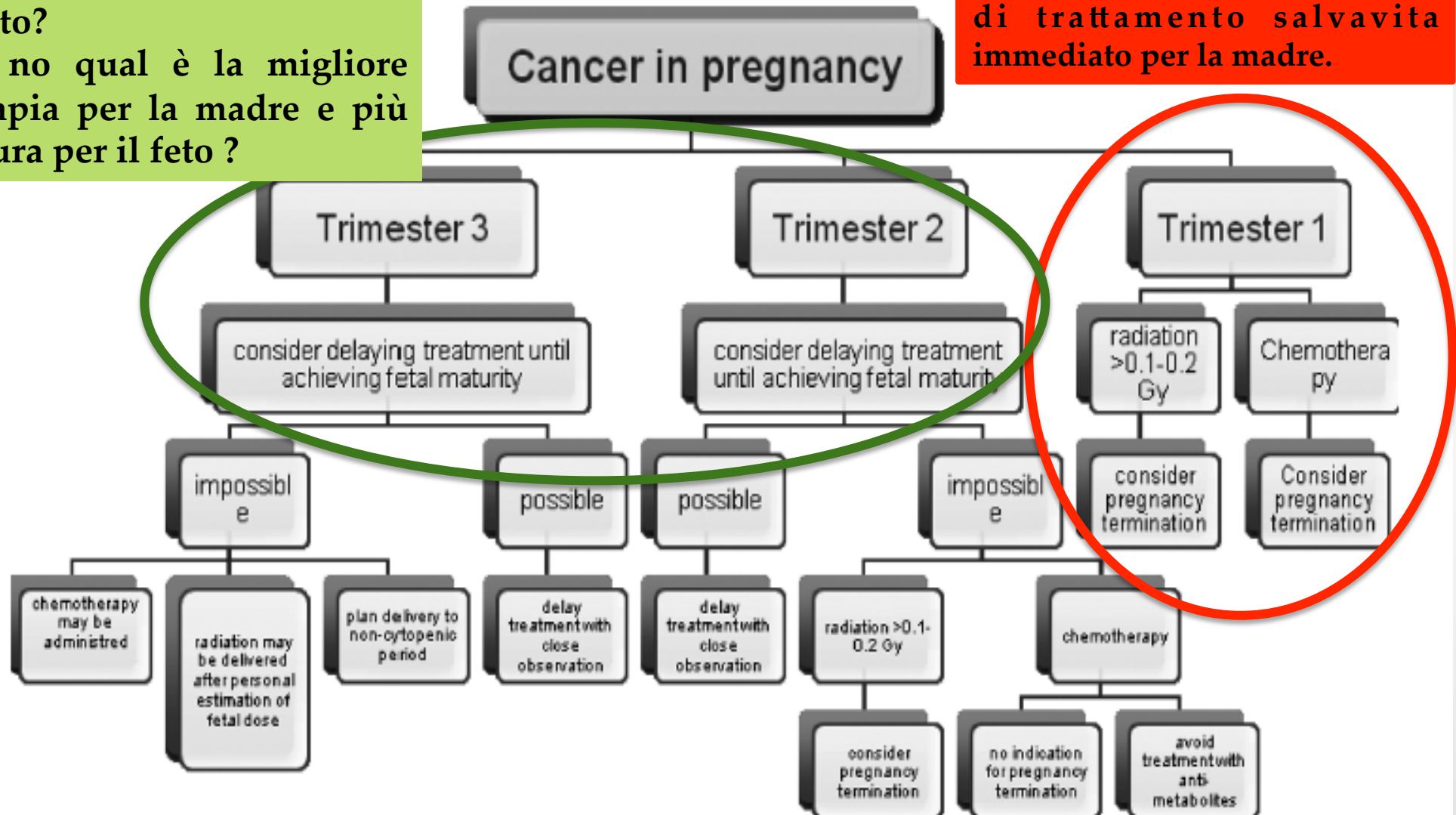
11/90 (12%) B cell depletions with 4 neonatal infections

**Nessuna malformazione congenita né complicanze perinatale.**

# Algoritmo in base al trimestre gestazione

Valutare caso per caso:  
si può aspettare fino al parto?  
Se no qual è la migliore terapia per la madre e più sicura per il feto ?

Non si può aspettare. Necessità di trattamento salvavita immediato per la madre.



# LINFOMI

## *STADIAZIONE (minima!)*

- Anamnesi + EO
- Esami di laboratorio
- Biopsia osteomidollare (se necessario)
- Imaging:     ecografia  
                  RX torace con schermo protettivo per  
                  l'addome  
                  MRI senza contrasto

# LINFOMA HODGKIN

*E' necessario un trattamento immediato? (massa bulky...)*

- **1 trimestre:** raccomandata l'interruzione della gravidanza per l'alto rischio di anomalie congenite
- **2-3 trimestre:** fattibile un approccio dipolichemioterapia

*Il trattamento può essere posticipato? (stadio Ia-IIa alla fine del 2-3 trimestre, pazienti quasi al termine della gravidanza...)*

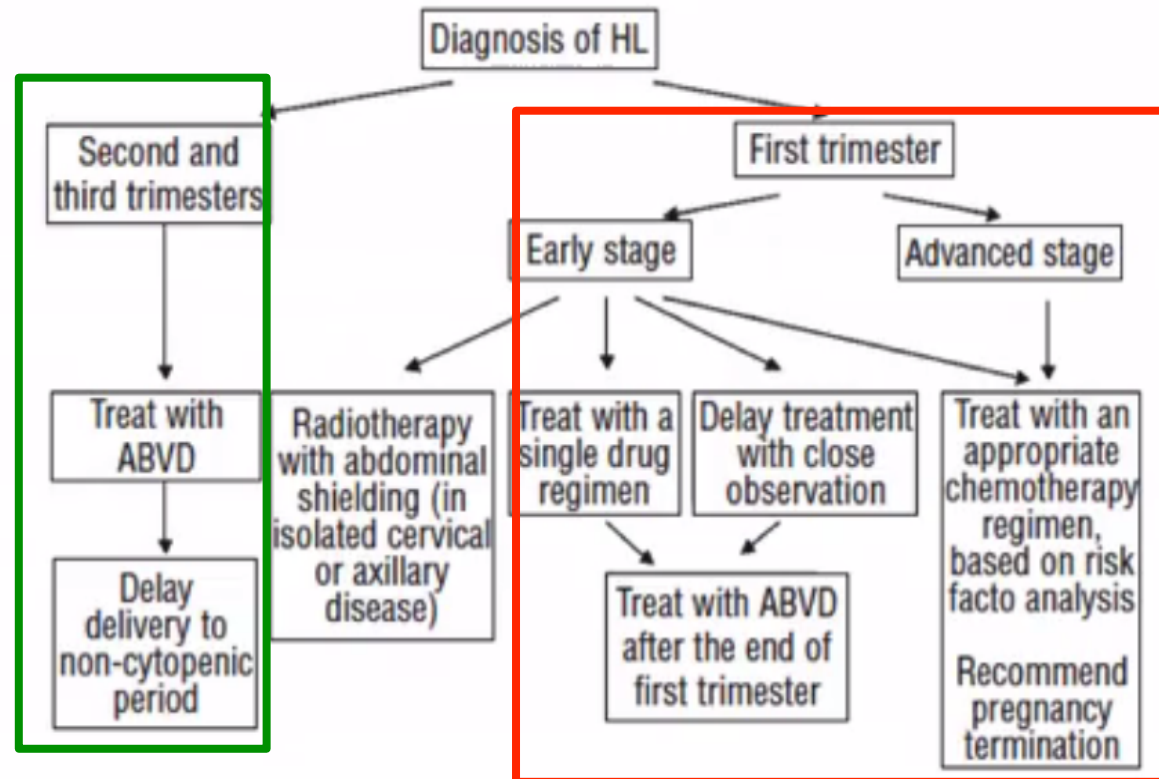
- chemioterapia somministrabile dopo il parto
- valutare (insieme al ginecologo) la possibilità di anticipare il parto

# Hodgkin Lymphoma: treatment

Systemic treatment of Hodgkin lymphoma during pregnancy.

Regimen	No. of pts.	Trimester of initial exposure (No.)	Pregnancy complications (No.)	Fetal adverse events (No.)
ABVD	16	1st (2) 2nd (13) 3rd (1)		Growth retardation, thumb malformation (1) IUFD (1)
MOPP	4	1st (4) 2nd (0) 3rd (0)	Spontaneous abortion (1)	Hydrocephalus and anomalies (1)
Vinblastine	5	1st (4) 2nd (1) 3rd (0)	Spontaneous abortion (1)	Hydrocephalus (1)
ABV	3	1st (0) 2nd (2) 3rd (1)		
Others	14	1st (7) 2nd (4) 3rd (3)	Spontaneous abortion (1)	- Clift lip & palate (1) - Multiple congenital anomalies (2) - Severe anemia (1) - Slight IUGR (1) - ASD (1)

# Hodgkin Lymphoma: treatment



## BRENTUXIMAB, NIVOLUMAB

- Letalità/tossicità embriofetale nelle femmine gravide di ratto (brentuximab)
- al momento i farmaci "checkpoint inhibitors" → categoria D (FDA) dei farmaci utilizzabili in gravidanza (studi sull'uomo e dati di farmacovigilanza hanno evidenziato un rischio fetale)

# LINFOMI NON HODGKIN

*Differenti approcci a seconda dell'istotipo.....*

“Watchful waiting” → approccio sicuro in pazienti con linfoma indolente .....

**...ma la maggior parte dei casi di LNH in gravidanza ha una istologia aggressiva!!**

# Non Hodgkin Lymphoma

- ▶ Most of the NHL in pregnancy are disseminated at diagnosis
- ▶ Symptoms of pregnancy may mimic symptoms of lymphoma (asthenia, vomiting, loss of weight, breast enlargement, abdominal pain)
- ▶ Fear of radiologic investigations

*Dehdin and Coiffier, 1998*

73 patients

Stage IV	67%
Stage III	12%
Stage II	5%
Stage I	16%

*Moore and Taslimi, 1992*

37 patients

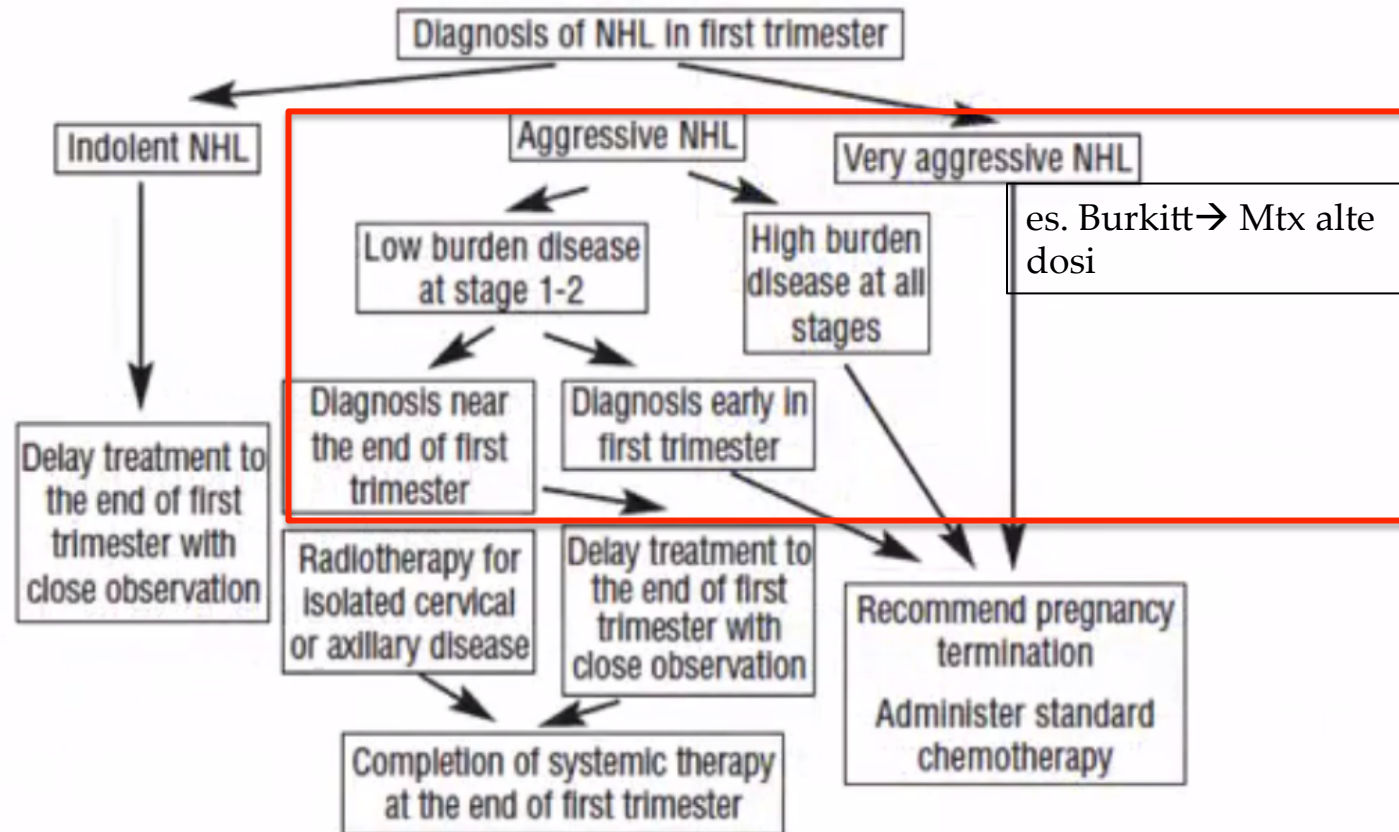
Frequently delayed diagnosis

for >3 weeks in 40%

for >3 month in 20%



# Non Hodgkin Lymphoma: treatment



When adequate chemotherapy is given, prognosis of pregnant patients with NHL is similar to that of non-pregnant patients

# Non Hodgkin Lymphoma: treatment

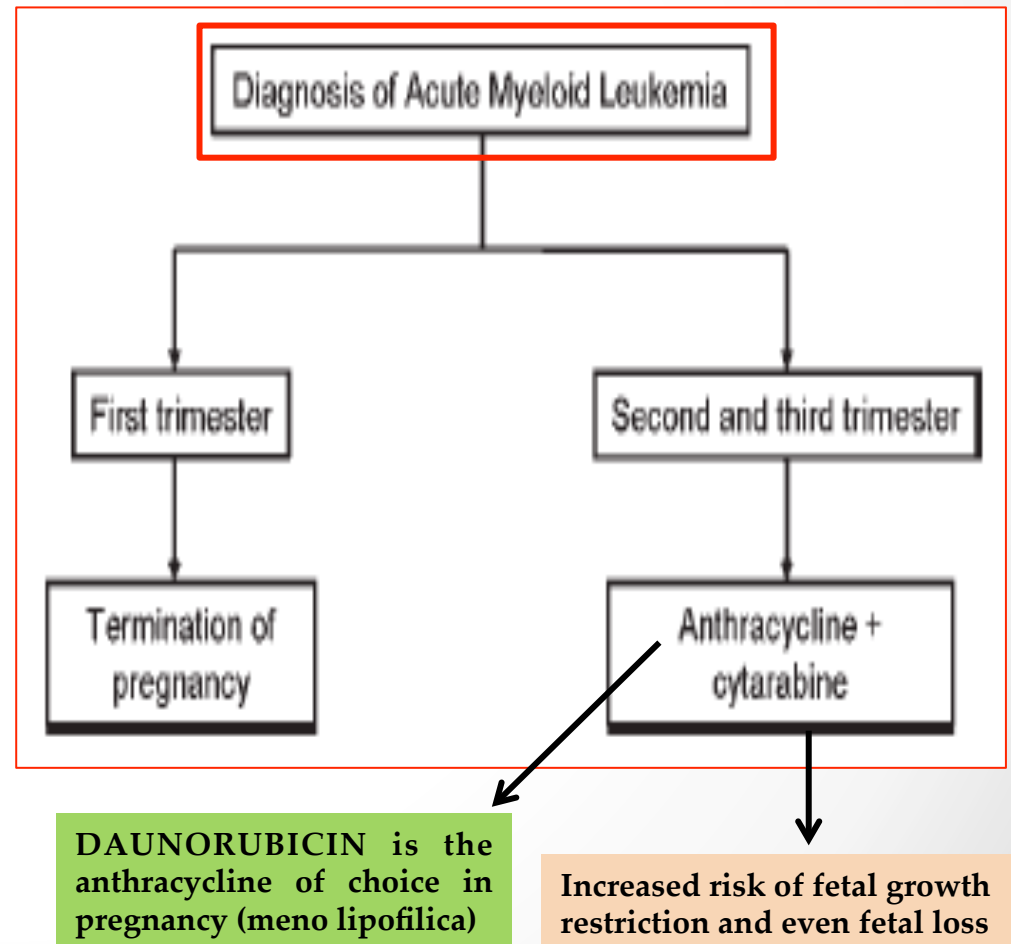
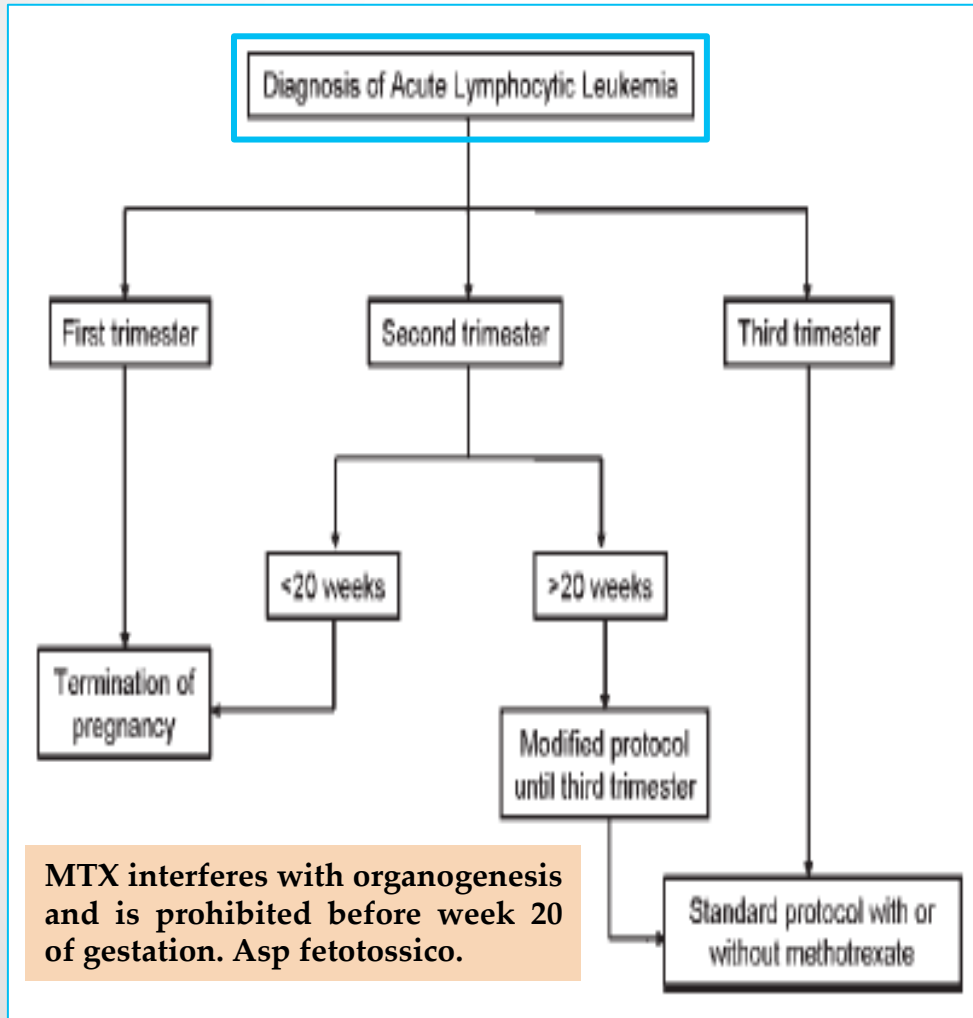
Systemic treatment of non-Hodgkin lymphoma during pregnancy.

Regimen	No. of pts.	Trimester of initial exposure (No.)	Pregnancy complications (No.)	Fetal adverse events (No.)
CHOP	15	1st (4) 2nd (8) 3rd (3)		Preterm baby with transient leucopenia (1)
Other anthracycline-based	15	1st (0) 2nd (11) 3rd (4)		Intra-uterine fetal distress (2); preeclampsia (1) Spontaneous abortion (1)
Non-anthracycline-based	9	1st (4) 2nd (4) 3rd (1)	Spontaneous abortion (2)	IUFD (1)
Rituximab-based	7	1st (1) 2nd (5) 3rd (1)		Premature B-cell depletion (1) Transient pulmonary insufficiency (1)

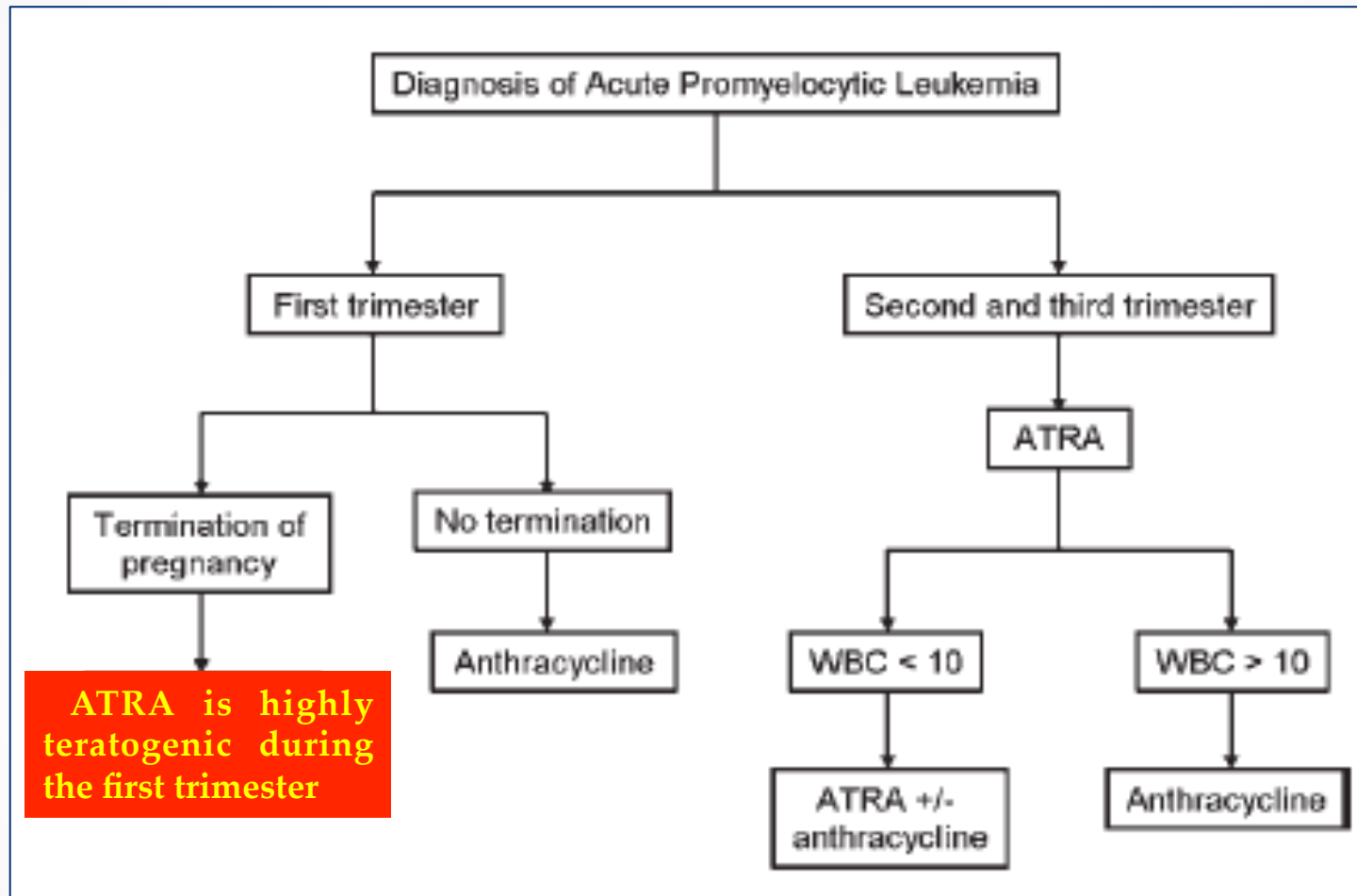
# LEUCEMIA ACUTE

- **Trattamento immediato!...**indipendentemente dal periodo gestazionale
- Ogni ritardo nell'inizio della terapia può incidere severamente sulla prognosi della madre
- Situazioni rare in cui le raccomandazioni per la gestione del trattamento sono più difficili per la mancanza di sufficienti dati in letteratura

# Leucemie acute



# Leucemia acuta a promielociti (APL)



Daunorubicin is the anthracycline of choice, may induce less fetal toxicity than idarubicin

**Arsenic treatment is highly teratogenic and prohibited throughout gestation!**

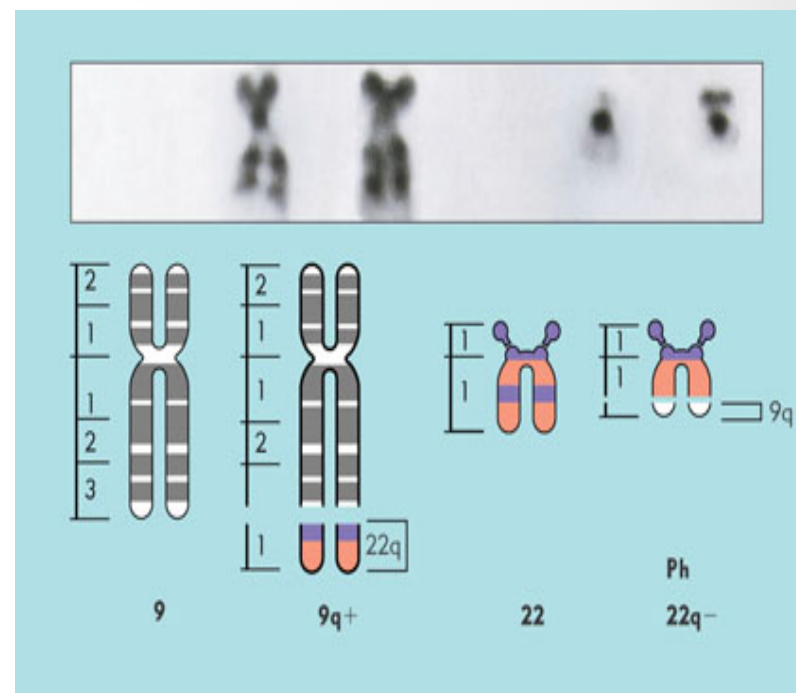
## Leucemia mieloide cronica (LMC)

Rappresenta il 20% di tutte le leucemie. E' una malattia piu' frequente nell'età adulta: età media alla dx circa 55 anni. Circa il 50% dei pazienti è in età riproduttiva.

Dall'introduzione delle terapie mirate con TKI la sopravvivenza nei pazienti rispondenti è paragonabile a quella della popolazione non leucemica di pari età.

L'incidenza di gravidanze/concepimenti è in aumento: registro GIMEMA e registri internazionali hanno raccolto > 500 casi.

**Nessuno dei TKI attualmente approvati per uso clinico è considerato sicuro nel primo trimestre della gravidanza (farmaci teratogenici)**



# Pianificazione della gravidanza in pazienti con LMC

La terapia della LMC è cronica e continuativa; ad oggi, l'interruzione della terapia è praticabile solo in una piccola percentuale di pazienti.

Dopo stop, circa il 50% dei pazienti «recidiva» e deve riprendere il farmaco

**Non particolari controindicazioni al concepimento paziente maschio**

**Stop terapia immediatamente se paziente in gravidanza.**

<b>Pre-concepimento</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Risposta molecolare profonda da almeno 18 – 24 mesi</b></li><li>• Monitoraggio ovulazione</li><li>• Team multidisciplinare (ematologo, ginecologo, neonatologo)</li></ul>
<b>Interruzione del farmaco</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Al test gravidanza positivo (3-4 settimana) o pre impianto</li><li>• 7- 10 giorni prima del ciclo (post-ovulazione)</li></ul>
<b>Monitoraggio e terapia in corso di gravidanza</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Valutazione mensile RQ-PCR</li><li>• <b>Nessun trattamento se mantiene almeno MMR</b></li><li>• <b>IFN sicuro durante tutta la gravidanza</b></li><li>• <b>Imatinib o Nilotinib se assolutamente necessari dopo il 4 mese</b></li></ul>
<b>Dopo il parto</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Allattamento al seno: sì colostro (3-5gg)</li><li>• No terapia e possibilità di allattamento prolungato se &gt;MMR</li></ul>

# Sindromi mieloproliferative croniche Ph negative

Problematica prevalentemente per le pazienti con **Trombocitemia Essenziale**. Età mediana di insorgenza minore, prevalenza nel sesso femminile, aspettativa di vita sovrapponibile alla popolazione generale.

## Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study

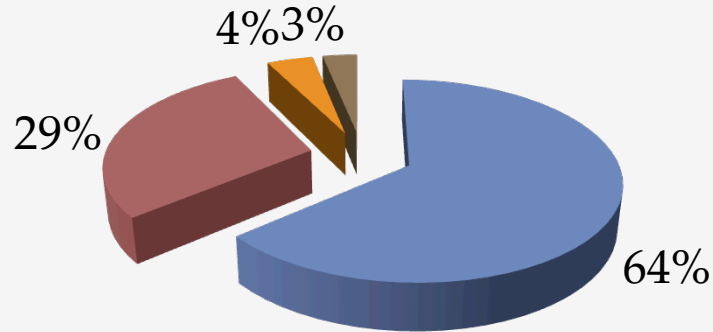
Fifty-eight women with a diagnosis of MPN were identified; 47 (81%) essential thrombocythaemia, five (9%) polycythaemia vera, five (9%) myelofibrosis and one (2%) MPN-unclassified. There were 58 live births. The incidence of miscarriage was 1.7/100 (95% confidence interval [CI]: 0.04–9.24) and the perinatal mortality rate was 17/1000 (95% CI: 0.44–92.36) live and stillbirths. Incidence of maternal complications was 9% (5/57) pre-eclampsia, 9% (5/57) post-partum haemorrhage and 3.5% (2/57) post-partum haematoma. There were no maternal deaths or thrombotic events. Delivery was induced in 45% (24/53) of women and the Caesarean section rate was 45% (24/53). The majority (85%, 45/53) delivered at term (>37 weeks gestation). Twenty-two percent (12/54) of neonates were below the 10% centile for growth and 13% (7/54) required admission to a neonatal care-unit; there were no neonatal deaths.



# Outcome delle gravidanze nella ET

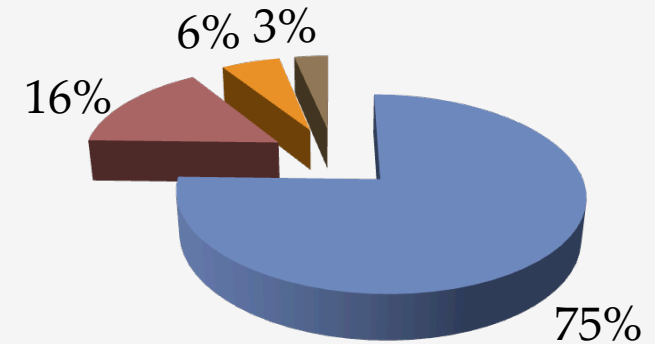
- Nati vivi
- aborto 1° trim
- Aborto 2°-3° trim
- Nati morti

## ET 96 gravidanze



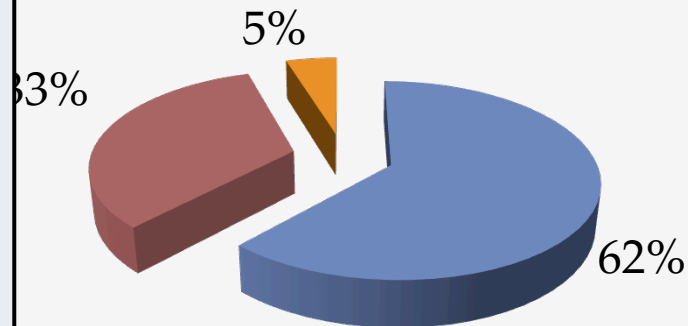
Passamonti, Blood 2007

## ET 122 gravidanze



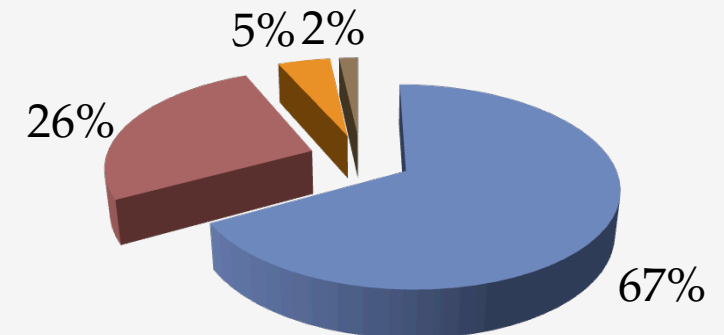
Melillo, AJH 2009

## ET 63 gravidanze



Gangat, Eur J Hematol 2009

## ET 152 gravidanze



Randi, AJH 2014

Rischio di aborto del  
1° trimestre  
=  
**3.4 volte maggiore**  
che nella popolazione  
italiana generale

Passamonti et al., Blood 2007

# Indicazioni per le donne con ET in gravidanza o in età procreativa

## Linee guida SIE,SIES,GITMO 2004

<b>Terapia citoriduttiva</b>
Storia di trombosi o emorragie maggiori
Piastrine $>1000 \times 10^9/L$
<b>Terapia antiaggregante</b>
Sintomi microvascolari
Precedenti aborti
<b>Terapia anticoagulante</b>
Profilassi LMWH in III trimestre se trombosi precedente
OAA x 6 sett puerperio se trombosi in gravidanza o trombofilia

	Low risk	High risk
Griesshammer, 2009	Aspirin	Aspirin (LMWH and IFN)
Tefferi & Passamonti 2010	Aspirin	IFN 1° linea, LMWH 1° trim (+ HU 2°-3° trim)
Harrison, 2010	Aspirin (LMWH)	IFN (LMWH)

**PRIMA DEL PARTO**  
Stop Aspirina 1 - 2 settimane  
Stop LMWH 12 - 24 h

Griesshammer et al, Blood Rev 2009

**IN PUERPERIO**  
LMWH + Aspirina  
Controllare il rebound piastrinico

Harrison et al, BJH2010

# Citoriduttori per la ET e gravidanza

	In pediatria	Crescita	Fertilità	In gravidanza	Passa la placenta	Teratogenicità	Passa nel latte	Allattamento
<b>Idrossiurea</b>	Si	N	N	No	Si	?	Si	No
<b>IFN</b>	Si	N	N	Si	?	No	?	?
<b>Anagrelide</b>	>12 aa	N?	N?	Non autorizzato	?	No	?	?
<b>Alchilanti</b>	Si	↓	Alterata	No	?	Si	?	No

# Casi clinici: Ematologia Udine

- **LINFOMA HODGKIN**, variante classica sclerosi nodulare, **stadio IIA** (2011)
- età gestazionale alla diagnosi: **25 settimana**
- Chemioterapia posticipata, monitoraggio clinico e fetale. Solo steroide
- 34 settimana parto cesareo: nasce una bimba!
- Dopo il parto: completata stadiazione, 4 cicli ABVD + RT IF

- **LAPRO**, rischio intermedio, CID (agosto 2009)
- Età gestazionale alla diagnosi: **25 settimana**
- I ciclo chemioterapia con 4 dosi idarubicina + ATRA + basse dosi steroide  
monitoraggio ecografico
- 31 settimana + 2 gg parto cesareo: nasce un bimbo!
- Dopo il parto: 2 cicli di consolidamento + terapia mantenimento

- **Sindrome mielodisplastica**, displasia multilineare **IPSS INT-1** (2010)
- Età gestazionale alla diagnosi: **13 settimana**
- Monitoraggio clinico e fetale; supporto trasfusionale; steroide basse dosi;  
ferro + folati
- 35 settimana + 4 gg parto cesareo: nasce una bimba!
- Dopo il parto: per il peggioramento citopenie, trapianto allogenico MUD

**Ad oggi le tre pazienti sono vive in RC .....e i bimbi stanno bene!**

# CONCLUSIONI

- La gestione della neoplasia ematologica in gravidanza deve essere multidisciplinare ma la decisione finale è dell'ematologo e della madre.
- Situazioni non frequenti anche nei grandi centri e pertanto spesso soluzioni dedicate
- Decisione finale semplificabile in 3 scenari:
  1. Prevale la malattia nelle leucemie acute perché impatta immediatamente sulla sopravvivenza della madre
  2. Prevale la madre ed il feto nelle patologie croniche (LMC, ET, PV, LLC....)
  3. E' un compromesso nei linfomi nei mielomi nelle MDS dove il tempo a disposizione dipende dalla presentazione e dalle dimensioni della malattia
- I casi vanno segnalati per aiutare la comunità scientifica

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE.....!**

