

Dr. MICHELIS Gian Luca

Ospedale S.Paolo
SS Ematologia– SC Medicina 1
Savona

**LA GRAVIDANZA IN CORSO DI
NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA
CRONICA**



Si tratta di condizioni estremamente delicate, ormai non più così rare, che vedono la compresenza di una condizione patologica cronica con una situazione fisiologica

- La giovane età di insorgenza di alcune neoplasie mieloproliferative e la possibilità di utilizzo di farmaci che le cronicizzano o in alcuni casi, come nella LMC, ne comportino la guarigione con sospensione della terapia con TKI, ha portato al verificarsi di situazioni in cui donne, a cui un tempo era sconsigliata una gravidanza (es. lmc), oggi rivendichino la loro ambizione di diventare madri.
- In ogni caso “sarebbe” MOLTO IMPORTANTE che la gravidanza potesse essere programmata e discussa collegialmente con paziente, compagno, ematologo e ginecologo/ostetrico

- La gravidanza nel contesto delle neoplasie mieloproliferative croniche (NMC) pone particolari problematiche sia per la madre sia per il feto. **In particolare, sia le NMC sia la gravidanza sono correlate a uno stato di ipercoagulabilità.** Considerando l'età media e il sesso delle pazienti, le esperienze in letteratura riguardano principalmente la Trombocitemia Essenziale (TE) e in minor parte la Policitemia Vera (PV) e la mielofibrosi primaria (MFP). **La complicanza più frequente è la perdita del feto, soprattutto precoce.**

Le complicanze possono colpire sia madre che feto



- Madre:
 - trombosi arteriosa/venosa
 - emorragia (es.post-partum)
 - insufficienza placentare
 - preeclampsia
 - parto prematuro

Le complicanze possono colpire sia madre che feto

- Feto:
 - Restrizione della crescita fetale
 - Restrizione della crescita intrauterina
 - Morte fetale intrauterina*
 - Natimortalità*

*influenzate dalla microtrombosi placentare

How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy

Susan E. Robinson  and Claire N. Harrison 

Haematology Department, Guys and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

Approccio multidisciplinare

Dalla pianificazione della gravidanza al periodo post-partum, le donne dovrebbero avere accesso alle cure da parte di un ostetrico esperto nella gestione delle gravidanze ad alto rischio e di un ematologo in un contesto multidisciplinare.

Preconception

- Counsel
- Risk assessment
- Optimise haematocrit & platelet count
- Address cardiovascular risk factors
- Pre-existing indication cytoreduction: Switch to Interferon alpha

Pregnancy all

- Offer low dose aspirin
- Venesection (PV)
- Offer low molecular weight heparin in the presence of one additional thrombosis risk factor
- Anomaly scan & Uterine artery Doppler 20/40
- Serial growth scans
- Avoid dehydration & immobility (hyperemesis and labour)

Pregnancy high risk

- Offer Interferon alpha
- Offer low molecular weight heparin if prior thrombosis
- Consider low molecular weight heparin if prior poor pregnancy outcome
- Increased fetal monitoring

Post delivery

- Low molecular weight heparin for 6 weeks
- Continue aspirin according to management MPN prior to pregnancy
- Individual breast feeding plan
- Discuss contraception options



REVIEW

Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy

Martin Griesshammer ^{a,*}, Sabine Struve ^a, Tiziano Barbui ^b

^a Department of Medicine III, Robert-Koch-Strasse 8, D-89081 Ulm, Federal Republic of Germany
^b Divisione di Ematologia, Ospedali Riuniti, Largo Barozzi 1, 24100 Bergamo, Italy



Risk stratification of pregnancy in PV

Due to a higher complication rate pregnancy in PV is per se a high risk situation. We suggest two different categories of risks: high and highest risk pregnancy.

If any of the following factors are present then pregnancy in PV should be considered at high risk:

1. Previous microcirculatory disturbances, or
2. Presence of two or more hereditary thrombophilic factors (e.g. Factor V Leiden mutation plus a positive lupus anticoagulants etc.), or

3. Severe complications in a previous pregnancy (≥ 3 first trimester losses or ≥ 1 second or third trimester pregnancy loss, birth weight < 5 th centile for gestation, intrauterine death or stillbirth, stillbirth and pre-eclampsia necessitating preterm delivery < 37 weeks, or development of any such complication in the index pregnancy, or
4. Platelet count $> 1000 \times 10^9/l$, or
5. Age > 35 years

If any of the following factors are present then pregnancy in PV is considered at highest risk:

1. Actual thrombosis, or thromboembolic event during the last six months
2. Previous maternal major thromboembolic or major hemorrhagic complications.

Risk stratification of pregnancy in ET

In ET and pregnancy, we suggest defining three different categories of risks: low, high and highest risk.

If all of the following factors are present then the pregnancy should be considered at low risk:

1. No prior ET related complications, and
2. Absence of hereditary thrombophilic factors, and
3. Age < 35 years
4. Platelet count $< 1000 \times 10^9/l$

If any of the following factors are present then the pregnancy should be considered at high risk:

1. Previous microcirculatory disturbances, or
2. Presence of two or more hereditary thrombophilic factors (e.g. Factor V Leiden mutation plus a positive lupus anticoagulants etc.), or
3. Severe complications in a previous pregnancy (≥ 3 first trimester losses or ≥ 1 second or third trimester pregnancy loss, birth weight < 5 th centile for gestation, intrauterine death or stillbirth, stillbirth and pre-eclampsia necessitating preterm delivery < 37 weeks, or development of any such complication in the index pregnancy, or
4. Platelet count $> 1000 \times 10^9/l$, or
5. Age > 35 years

If any of the following factors are present then the pregnancy should be considered at highest risk:

1. Actual thrombosis, or thromboembolic event during the last six months, or
2. Previous maternal major thromboembolic or major hemorrhagic complications.

Possibili condizioni

- Paziente non in terapia citoriduttiva (es. TE a basso rischio in solo monitoraggio o con sola terapia con ASA, PV in terapia con solo salasso-terapia associata ad ASA)
- Paziente già in terapia citoriduttiva: ESSENDO PAZIENTI GIOVANI SI TRATTA NELLA MAGGIOR PARTE DEI CASI DI SOGGETTI IN TERAPIA CON IFN (tuttavia possiamo trovarci di fronte a pazienti in terapia con inibitori del jak2)

Trombocitemia Essenziale

Policitemia Vera

Rischio molto basso

- No storia di trombosi
- No mutazioni *JAK2*

Rischio basso

- No storia di trombosi
- Mutazioni *JAK2*

Rischio alto[#]

- Storia di trombosi

Rischio basso

- No storia di trombosi

Rischio alto[#]

- Storia di trombosi

Aspirina* 100 mg/di

Aspirina 100 mg/di

INF- α
+ aspirina 100 mg/di
+ LMWH

Salassi
+ aspirina 100 mg/di**

INF- α
+ aspirina 100 mg/di
+ LMWH

#

- In caso di trombocitosi estrema o di pregresse gravi complicanze materno fetali \rightarrow LMWH (interrompere la somministrazione di aspirina in presenza di complicanze emorragiche)
- Se conta piastrinica $>1,500 \times 10^9/L$: prendere in considerazione INF- α
- In presenza di pregressi sanguinamenti maggiori: evitare l'aspirina e prendere in considerazione INF- α per ridurre la trombocitosi

Interferone pegilato in gravidanza



Review

Use of Interferon Alfa in the Treatment of Myeloproliferative Neoplasms: Perspectives and Review of the Literature

Joan How ^{1,2,3} and Gabriela Hobbs ^{1,*}

Table 1. FDA Approvals and Recommendations for Use of Standard Interferon, Pegylated Interferon, and Ropeginterferon in MPN.

FDA Approvals
Hairy cell leukemia
Adjuvant treatment for high-risk melanoma ¹
Clinically aggressive follicular lymphoma, with anthracycline-containing chemotherapy ¹
AIDS-related Kaposi sarcoma
Chronic hepatitis B
Condylomata acuminata
Consensus Opinions on Use in MPN
Low-risk myelofibrosis
Consider if symptomatic
High-risk polycythemia vera and essential thrombocythemia:
First-line treatment (as alternative to hydroxyurea) ²
Second-line treatment (if refractory to or intolerant of hydroxyurea) ²
Low-risk polycythemia vera and essential thrombocythemia
Consider if symptomatic and need for cytoreduction
Pregnant or breastfeeding MPN patients in need of cytoreduction

¹ No longer clinically used. ² National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommends consideration as first-line in young patients or patients considering pregnancy; European Leukemia Net (ELN) recommends consideration as first-line in high-risk patients.

«C'è meno esperienza con l'interferone pegilato in gravidanza, sebbene si ritenga improbabile il trasferimento placentare dell'interferone pegilato.

Data la sua migliore tollerabilità, è ragionevole utilizzarlo al posto dell'interferone standard nelle pazienti con MPN in gravidanza.

Una serie di casi (10 gravidanze ET in 8 donne che hanno iniziato il trattamento con interferone pegilato prima del concepimento), ha riportato 9 nati vivi e 1 aborto spontaneo, senza eventi di sanguinamento maggiore o trombosi.

Le attuali linee guida raccomandano l'interferone o l'interferone pegilato come trattamento di prima linea quando è necessaria la citoreduzione in pazienti in gravidanza o che stanno considerando una gravidanza.

Gli interferoni sono presenti nel latte materno. Tuttavia, le quantità sono molto basse ed è improbabile che rappresenti un rischio significativo per le madri che allattano e per i lattanti. Pertanto, l'allattamento al seno può essere preso in considerazione nelle donne che ricevono interferone dopo il parto.»

Ropeginterferon alfa-2b in gravidanza

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione femminile

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ropeginterferone alfa-2b, salvo accordi diversi presi con il medico.

Gravidanza

Esistono dati limitati o nulli sull'uso dell'interferone alfa nelle donne in gravidanza.

Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Poiché ropeginterferone alfa-2b può avere lo stesso effetto, Besremi non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se il ropeginterferone alfa-2b sia escreto nel latte materno. Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti. È necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dal trattamento con Besremi, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Non esistono dati sull'effetto della terapia con ropeginterferone alfa-2b sulla fertilità femminile o maschile.

Determina:

Art. 1.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Il medicinale BESREMI (ropeginterferone alfa-2b) nelle confezioni sottoindicate è classificato come segue.

Indicazioni terapeutiche oggetto della negoziazione:

«Besremi» è indicato come monoterapia negli adulti per il trattamento della policitemia vera senza splenomegalia sintomatica.

Confezioni:

«250 mcg/0,5 ml - soluzione iniettabile, uso sottocutaneo, cartuccia (vetro) in penna preriempita - 0,5 ml»
1 penna preriempita + 2 aghi;

A.I.C.: n. 047624010/E (in base 10):

classe di rimborsabilità: H;

prezzo *ex factory* (IVA esclusa): euro 2.287,56;

prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 3.775,39;

«500 mcg/0,5 ml - soluzione iniettabile, uso sottocutaneo, cartuccia (vetro) in penna preriempita - 0,5 ml»
1 penna preriempita + 2 aghi;

A.I.C.: n. 047624022/E (in base 10):

classe di rimborsabilità: H;

prezzo *ex factory* (IVA esclusa): euro 4.575,11;

prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 7.550,76.

Sconto obbligatorio sul prezzo *ex factory*, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.

È istituito un registro dedicato al monitoraggio dell'uso del medicinale «Besremi», a base di ropeginterferone alfa-2b, per l'indicazione ammessa alla rimborsabilità:

trattamento di soggetti con policitemia vera e senza splenomegalia sintomatica che siano risultati intolleranti al trattamento con idrossiurea secondo i criteri della *European Leukemia Net (Barbui et al., J Clin Oncol 2011)*, delle donne in età fertile che intendano intraprendere una gravidanza e dei soggetti con storia di tumori cutanei.

Ai fini della prescrizione e della dispensazione del medicinale, i medici ed i farmacisti afferenti ai centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata disponibile a fronte dell'accesso attraverso il sito istituzionale dell'AIFA, all'indirizzo web <https://servizionline.aifa.gov.it>

I medici ed i farmacisti abilitati all'accesso al registro di monitoraggio AIFA dovranno effettuare la prescrizione e dispensazione del medicinale in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'AIFA: <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici>

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA e GRAVIDANZA

(studio GIMEMA CML 1012, Abruzzese et al.: 160 pz di cui 70 F)

Non è un evento raro: nel 2023 per es. Circa il 37% delle diagnosi è stata posta in soggetti con età < 49 anni.

Si tratta di malati la cui sopravvivenza futura con TKI sarà sempre più prossima a quella della popolazione sana

ELN: puntano l'accento su tre messaggi. TKI sono teratogeni, TKI nel latte materno, TKI non alterano la fertilità maschile

DIVERSI SCENARI:

LMC diagnosticata occasionalmente in gravidanza

Gravidanza insorta in LMC in trattamento da < 3 anni

Gravidanza insorta in LMC in trattamento da > 3 anni

Tra le pazienti in trattamento vi saranno poi due popolazioni:

- 1) Candidate a TFR
- 2) Non candidate a TFR

Va ricordato che la maggior parte dell'organogenesi avviene tra la 5 e la 12 settimana (massimo potenziale teratogeno dei farmaci) e che la formazione della placenta (che rappresenta una barriera) avviene alla 15-16 settimana.

IMPORTANTE QUINDI CONSIDERARE IN QUALE TRIMESTRE CI TROVIAMO.

DIAGNOSI FATTA IN GRAVIDANZA

La maggior parte delle diagnosi di LMC avviene in fase cronica, ma NON E' NOTO l'impatto sulla prognosi se si ritarda l'inizio della terapia con TKI

Lo stato della malattia (inteso soprattutto come presenza di leuco- e trombocitosi) può avere un impatto notevole sulle complicanze durante la gravidanza

FASE BLASTICA...

Ovviamente se la malattia viene diagnosticata in fase NON CRONICA la scelta preferibile sarebbe l'interruzione della gravidanza e l'inizio precoce di terapie efficaci.

In una **LMC LOW RISK** con bassa conta leucocitaria

Si può pensare a un watch and wait (ricordando alla paziente che non si conosce l'effettiva conseguenza di un ritardo nell'inizio di una terapia efficace) e poi **INIZIARE** un TKI quanto prima nel post partum (cercando anche di garantire l'allattamento nei primi 2-5 giorni per il colostro)

In una **LMC A RISCHIO INTERMEDIO**

Non è possibile un watch and wait perchè l'impatto sulla gravidanza sarebbe negativo e rischioso (la presenza di leucocitosi e trombocitosi possono portare a trombosi , sanguinamento e insufficienza placentare, ritardo di crescita...)

OPZIONI TP:

Leucaferesi per $wbc > 100000/mm^3$ → non curativa, poco pratica, non impatta sulla trombocitosi e ha comunque possibili effetti collaterali (ipotensione, rischio infettivo e trombotico, ecc...)

INF alfa: curativo e “sicuro”, non passa la placenta

ASA e LWMH nelle trombocitosi $> 600000/mm^3$

MA NEL CASO... QUALE E QUANDO IL TKI?

DASATINIB MAI!!!! → maggiore incidenza di anomalie fetali

IMATINIB E NILOTINIB: evitare nel primo trimestre, dopo la 15-16 settimana cauto uso (limitato passaggio placentare)

BOSUTINIB, PONATINIB, ASCIMINIB : pochi dati, ma da evitare per tossicità fetale ed embrionale in studi preclinici

ALLATTAMENTO: imatinib e nilotinib passano nel latte materno (non dati per altri TKI).

Comunque non dilazionare oltre le 2-3 settimane dopo il parto l'inizio della tp

PAZIENTE GIA' IN TERAPIA : IL TKI VA IMMEDIATAMENTE SOSPESO

OGGI vista la capacità dei TKI di indurre risposte profonde e una prevalenza della malattia in pazienti giovani fanno sì che la PIANIFICAZIONE FAMILIARE sia un argomento di discussione sempre più importante

La pianificazione dovrebbe riguardare anche i medici coinvolti

Gravidanza insorta in LMC in trattamento da < 3 anni:

Minore possibilità di una MMR sostenuta o DMR

IMPORTANTE: - carico residuo di malattia (risposta molecolare)
- durata della terapia con TKI

Si tratta di situazioni in cui l'interruzione del TKI può più facilmente portare a una perdita della risposta

Per cui:

Una paziente con un elevato carico di malattia dovrebbe ritardare la gravidanza e ottimizzare la risposta con un altro TKI

Si può pensare a una procreazione medica assistita: criopreservazione ovarica

Quindi se la paziente scopre di essere incinta:

Interruzione del TKI tempestiva nel primo trimestre

IFN alfa: sicuro , ma meno efficace dei TKI

Imatinib o Nilotinib: dopo la 15-16 settimana (rischio/beneficio), quando dopo la sospensione si ha un rapido incremento del bcr/abl

Gravidanza insorta in paziente con LMC in tp da >3 anni e candidabile a TFR:

Si può pensare a un'interruzione del TKI se le condizioni molecolari lo consentono:

- pz in DMR che pianifica durante la terapia e che ha i requisiti per la TFR è LA CANDIDATA IDEALE

SAPPIAMO CHE CIRCA IL 40-60% perderà la MMR

Le pazienti che manterranno la DMR o non perdono la MMR possono proseguire il follow up post partum

Gravidanza insorta in LMC in trattamento da >3 anni NON CANDIDABILE a TFR:

Per quanto possibile bisognerebbe pianificare la gravidanza:

se la MMR non sostenuta o non DMR va considerata la modifica del TKI o la criopreservazione degli ovociti

se MMR sostenuta posso interrompere pre-concepimento

Se DMR da più di 12-14 mesi si può considerare l'eleggibilità per TFR

GESTIONE DELLA RECIDIVA MOLECOLARE:

Se preconcepimento: riprende TKI e dopo aver raggiunto MMR si riprova

Se in gravidanza valutare il burden di malattia (monitorando la molecolare),
passare eventualmente all'IFN

Conclusioni

La gravidanza in corso di NMC rappresenta un momento particolarmente delicato nella gestione di una paziente. La complicanza più frequente (mediamente 30%) è l'interruzione del concepimento, spesso precoce. Contenuta ma non trascurabile è l'incidenza di eventi trombotici materni e sanguinamento post-partum. È auspicabile pertanto offrire a tutte le giovani donne con diagnosi di NMC una consulenza preconcezionale, in quanto il rischio di aborto e di problematiche in gravidanza è maggiore rispetto alla popolazione generale, in modo particolare in caso di PV rispetto alla TE. È importante eliminare i comuni fattori di rischio cardiovascolare, come la dislipidemia, il fumo e il sovrappeso. Inoltre, è necessario avvalersi della collaborazione di un ginecologo per un'attenta analisi della storia ostetrica della paziente, al fine di indagare storia di pregressi aborti e di identificare altri fattori sfavorevoli quali diabete gestazionale, ipertensione o preeclampsia. Un attento monitoraggio fetale è quindi raccomandato. Nel post-partum, valutare l'utilizzo di LMWH per ridurre il rischio di eventi trombotici materni e discutere con il proprio pediatra un approccio personalizzato all'allattamento.



