

Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy

Sahra Ali¹, Gail L. Jones², Dominic J. Culligan³, Philippa J. Marsden⁴, Nigel Russell⁵, Nicholas D. Embleton⁶ and Charles Craddock⁷
on behalf of the British Committee for Standards in Haematology

¹Department of Haematology, Hull Royal Infirmary, Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust, Hull

²Department of Haematology, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne

³Department of Haematology, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen

⁴Department of Women's Services, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne

⁵Department of Haematology, Nottingham City Hospital, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham

⁶Department of Paediatrics, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne

⁷Department of Haematology, University of Birmingham, Birmingham, UK

©2015 John Wiley & Sons Ltd

British Journal of Haematology, 2015, 170, 487–495

First published online 17 June 2015

doi: 10.1111/bjh.13554

Correspondence: Sahra Ali, BCSH Administrator, British Society for Haematology, 100 White Lion Street, London, N1 9PF, UK. E-mail: bcsh@b-s-h.org.uk

Summary of recommendations

- Pregnant women should be managed by a multidisciplinary team that includes haematologists, obstetricians, neonatologists and anaesthetists (Grade 1C)
- As for non-pregnant patients, acute myeloid leukaemia (AML) should be diagnosed using the World Health Organization (WHO) classification (Grade 1A)
- Women diagnosed with AML in pregnancy should be treated without delay (Grade 1B)
- When the diagnosis of AML is made in the first trimester, a successful pregnancy outcome is unlikely and spontaneous pregnancy loss in this situation carries considerable risks for the mother. The reasons for and against elective termination should be discussed with the patient (Grade 2C)
- In the case of presentation beyond 32 weeks gestation, it may be reasonable to deliver the foetus prior to commencement of chemotherapy (Grade 2C)
- Between 24 and 32 weeks, risks of foetal chemotherapy exposure must be balanced against risks of prematurity following elective delivery at that stage of gestation (Grade 1C)
- The risk-benefit ratio must be carefully considered before using any drugs in pregnancy (Grade 1C)
- Where AML induction chemotherapy is delivered, a standard daunorubicin, cytarabine 3 + 10 schedule should be used (Grade 1B)
- Chemotherapy should be dosed according to actual body weight and adjustments made for weight changes during treatment (Grade 1C)
- Quinolones, tetracyclines and sulphonamide use should be avoided in pregnancy (Grade 1B)
- Amphotericin B or lipid derivatives are the antifungal of choice in pregnancy (Grade 2C)
- Cytomegalovirus (CMV)-negative blood products should be administered during pregnancy regardless of CMV serostatus (Grade 1B)
- A course of corticosteroids should be considered if delivery is anticipated between 24 and 35 weeks gestation, given over a 48-h period during the week prior to delivery (Grade 1A)
- Use of magnesium sulphate should be considered in the 24 h prior to delivery if this is before 30 weeks gestation (Grade 1A)
- Where possible, delivery should be planned for a time when the woman is at least 3 weeks post-chemotherapy to minimize risk of neonatal myelosuppression (Grade 1C)
- Planned delivery is easier to manage than spontaneous labour; induction of labour is usually advised (Grade 2C)
- Epidural analgesia should be avoided in a woman who is significantly thrombocytopenic (platelet count $<80 \times 10^9/l$) and/or neutropenic (white blood cell count $<1 \times 10^9/l$): (Grade 1C)
- Elective caesarean section should only be recommended for obstetric indications (Grade 2C)
- Antibiotics should be administered during and after premature rupture of membranes and delivery (Grade 1C)

Key words: acute myeloid leukaemia, pregnancy, chemotherapy, foetus, teratogenic risk.

Scope

Methodology

Literature review. The guideline group was selected to be representative of UK-based medical practitioners with expertise in the management of acute myeloid leukaemia (AML). Recommendations are based on review of the literature using MEDLINE and PUBMED up to December 2013 under the heading: 'acute myeloid leukaemia', 'pregnancy' and 'chemotherapy'.

Recommendation grading. The Grading of Recommendations Assessment, Development

and Evaluation (GRADE) nomenclature was used to evaluate levels of evidence and to assess the strength of recommendations. The GRADE criteria are specified in the BCSH guidance pack (http://www.bcshguidelines.com/BCSH_PROCESS/EVIDENCE_LEVELS_AND_GRADES_OF_RECOMMENDATION/43_GRADE.html) and the GRADE working group website (<http://www.gradeworkinggroup.org>).

Writing Group Membership and Review Arrangements. SA, GJ, DC, NR and CC are con-

sultant haematologists. PM is a consultant obstetrician and NE a consultant neonatologist. The writing group produced the draft guideline, which was subsequently revised by consensus by members of the Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH). The guideline was then reviewed by the haemato-oncology sounding board of the British Society for Haematology (BSH). This comprises 50 or more members of the BSH who have reviewed this guidance and commented on its content and applicability in the UK setting. It has also been reviewed by the UK AML National Cancer Research Network (NCRN) working group and by representatives of Leukaemia Care but they do not necessarily approve or endorse the contents.

Background

This guidance has been developed because the BCSH haematology taskforce have decided that a degree of consensus or uniformity is likely to be beneficial to patient care despite a low quality evidence base. As a result, whilst the literature has been reviewed, many of the recommendations outlined are, by necessity, derived from expert opinion rather than rigorous trials. This is reflected in the grade of evidence assigned to recommendations. The guidance may not be appropriate to every patient and individual patient circumstances may dictate an alternative approach. The management of acute promyelocytic leukaemia in pregnancy has been addressed separately within recent European guidelines (Sanz et al, 2009) and will not be further discussed within the current guidance.

Introduction

Leukaemia during pregnancy is uncommon, occurring in approximately one in 75 000 to one in 100 000 pregnancies. Acute leukaemia accounts for the vast majority of these presentations with acute lymphoblastic leukaemia representing approximately one-third and acute myeloblastic leukaemia (AML) two-thirds of cases (Hurley et al, 2005).

Diagnosis of malignancy during pregnancy poses a huge challenge to the pregnant patient, her family and the medical team. The fact that optimal anti-leukaemic treatment may be associated with adverse foetal outcomes including malformation or death raises a complicated maternal-foetal conflict. The dilemma faced by women in pregnancy at gestations where delivery is not an option is very real and patients need sufficient

time and considerable support in making their decisions.

Diagnosis

Diagnosis of leukaemia in pregnancy is more challenging than in non-pregnant individuals because anaemia, which can be multifactorial, is relatively common in pregnancy. Initial suspicion of a more serious cause for anaemia is usually triggered by an abnormal blood count and blood film appearances. Whilst both thrombocytopenia and anaemia are relatively common findings in pregnancy, neutropenia is more rare and merits further investigation or close monitoring. The presence of circulating blasts in a blood film suggests a diagnosis of haematological malignancy and is an indication for bone marrow biopsy. The investigations listed in Table 1 should be undertaken before a marrow biopsy is performed.

Table 1

Essential investigations

Full blood count and blood film examination Vitamin B12, folate and ferritin measurement Coagulation screen Renal and liver function tests

Diagnostic criteria

The diagnostic criteria for AML are the same in a pregnant patient as in non-pregnant women. These criteria are defined in the World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms (Vardiman et al, 2009). Where a diagnosis of leukaemia is suspected, care must be taken to ensure that marrow samples are directed for immunophenotypic, cytogenetic and molecular analysis to allow accurate sub-typing and understanding of prognostic features.

Management at diagnosis

Patients diagnosed with AML during pregnancy should be managed jointly by consultant haematologists, obstetricians, anaesthetists and neonatologists. Consideration should be given to the health of both mother and baby and the informed wishes of the mother. The woman should be fully informed about the diagnosis, treatment of the disease and possible complications during pregnancy.

Treatment delays may compromise maternal outcome without improving the outcome for the foetus (Greenlund et al, 2001). Without treatment, maternal death can occur within weeks

or months (Cardonick & Iacobucci, 2004). In addition, leukaemia in a pregnant woman carries an increased risk of miscarriage, foetal growth restriction and perinatal mortality (Reynoso et al, 1987; Cardonick & Iacobucci, 2004; Cheghoum et al, 2005). The earlier in gestation the diagnosis of leukaemia is made, the higher the incidence of spontaneous miscarriage, premature labour and foetal growth restriction. Suspected causes of foetal death include maternal anaemia, disseminated intravascular coagulation and leukaemic cells affecting blood flow, nutrient exchange and oxygen delivery in the intervillous spaces of the placenta (Cardonick & Iacobucci, 2004). Delaying treatment would therefore have an adverse outcome for both mother and baby and, unless the pregnancy is advanced, treatment should be commenced as early as possible. Involvement of the multidisciplinary team in discussing options with the woman, whilst taking account of her stage of pregnancy, is essential.

Issues of management in the first trimester

The earlier in pregnancy that a diagnosis of AML is made, the higher the risks to that pregnancy. The patient should be counselled regarding risks to the pregnancy, risks of continuing with the pregnancy and the importance of timely chemotherapy for the AML.

Spontaneous abortion before 12 weeks gestation is common, occurring in 20% of confirmed viable pregnancies in healthy women. Rates are even higher in women with AML (Doll et al, 1988; Cardonick & Iacobucci, 2004). Owing to the high risk of spontaneous miscarriage, significant foetal malformation and foetal death as a result of AML, its complications and its treatment, it is reasonable to consider elective termination of pregnancy when a diagnosis is made in the first trimester (Grade 2C). Elective termination of pregnancy is considered to be safer for the mother, than taking the risk of a spontaneous miscarriage given that the platelet count and coagulation parameters can be more tightly controlled in the elective situation. Medical termination of pregnancy is preferable to surgical intervention but both can be managed if there is a tight control of haemostasis.

Issues of management in the second and third trimesters

Chemotherapy delivered during the second and third trimesters rarely causes congenital malformation, but does increase the risk of late miscarriage, prematurity, foetal growth restriction, neonatal neutropenia and sepsis (Doll et al, 1988; Ebert et al, 1997; Cardonick & Iacobucci, 2004). However,

successful chemotherapy treatments during the second and third trimesters in a host of different malignant conditions, including acute leukaemia, are well documented and delivery of a non-malformed, healthy baby is still the most likely outcome. The relatively low risk of chemotherapy to the foetus should be emphasized, whilst acknowledging that the longterm effects, if any, on the infant remain uncertain. The woman should also be informed that delaying chemotherapy would carry a significant risk to her health and her baby, and would therefore not be advisable. The advice, in second and third trimesters, would therefore usually be to continue with the pregnancy and start chemotherapy. Particular consideration needs to be given, however, to balancing the risks of foetal prematurity and risks of foetal chemotherapy exposure later in the third trimester.

Survival following delivery at or beyond 28 weeks gestation of an otherwise 'well' foetus are >90% in most large centres, but even higher (>95%) if the baby is delivered at or beyond 32 weeks gestation. It may be considered reasonable to deliver the baby before commencing chemotherapy if a woman presents at 30–32 weeks gestation. However, although short-term morbidity rates are also low at these gestations, there is a linear relationship between decreasing rates of minor neurocognitive impairment as gestation increases towards 36 weeks. Chemotherapy should not be given after 36 weeks' gestation because spontaneous delivery is increasingly likely to occur before the bone marrow has recovered. The implications of starting chemotherapy in the third trimester and the risks to the woman of delaying chemotherapy to gain advantage for the baby need to be discussed with the mother.

At all gestations below 36 weeks the woman should have an opportunity to discuss the mortality and morbidity rates, specific to the stage of pregnancy, associated with premature delivery with an experienced neonatologist. Between 24 and 28 weeks the foetal risks related to prematurity are high and, since chemotherapy appears to carry a low risk to the foetus, delivery would not usually be advised and treatment should not be delayed. Survival rates are higher and disability rates lower for gestations beyond 28 weeks and therefore the risks of prematurity need to be weighed against the risk of chemotherapy. Overall, the diagnosis of AML beyond the first trimester does not usually require termination or very early delivery. Decisions to delay delivery by a week or two, to confer an advantage for babies

at critical gestations, for example 26 weeks, should only be taken within the multidisciplinary team setting.

Decisions need to be made by the haematologists, obstetricians and neonatologists in conjunction with the mother as to the relative risks of early induction of labour and the likelihood of foetal survival, in order that treatment plans can be individualized.

Recommendations

- Pregnant women should be managed by a multidisciplinary team that includes haematologists, obstetricians, neonatologists and anaesthetists (Grade 1C)
- As for non-pregnant patients, AML should be diagnosed using the WHO classification (Grade 1A)
- Women diagnosed with AML in pregnancy should be treated without delay after full and frank discussion with the patient (Grade 1B)
- When the diagnosis of AML is made in the first trimester, a successful pregnancy outcome is unlikely and spontaneous pregnancy loss in this situation carries considerable risks for the mother. The reasons for and against elective termination should be discussed with the patient (Grade 2C)
- In the second trimester (13–24 weeks), consideration should be given to commencing induction chemotherapy and allowing the pregnancy to proceed, after careful discussion with patient and obstetric specialists (Grade 2C)
- Between 24 and 32 weeks risks of foetal chemotherapy exposure must be balanced against risks of prematurity following elective delivery at that stage of gestation (Grade 1C)
- When presentation is beyond 32 weeks gestation, it may be reasonable to deliver the foetus prior to commencement of chemotherapy (Grade 2C)
- Chemotherapy should be avoided at or beyond 36 weeks gestation and elective delivery is recommended (Grade 1C)

Chemotherapy and complications

When pregnancy is not advanced enough to consider early induction of labour, combination chemotherapy with daunorubicin and cytarabine as per standard AML protocols should be offered (daunorubicin 60 mg/m²/d by intravenous infusion on days one, three and five and cytarabine 100 mg/m² 12-hourly by intravenous push on days one to ten inclusive). Whilst this is a reg-

imen considered standard in the UK, internationally other anthracycline-based regimens are favoured and there are no data to support the use of one specific regimen over another. There are also no data, however, to support the use of higher dose daunorubicin (90 mg/m² on days 1, 3, 5) in this patient group and this approach is not recommended.

In most series, pregnant women have been dosed on their actual body weight with dose adjustments for weight gain during pregnancy (Cardonick & Iacobucci, 2004). This seems reasonable given that the increase in blood volume consequent upon pregnancy and the increase rate of renal drug clearance may act to reduce the area under the curve for drug bioavailability. The general side effects and risks of chemotherapy in a pregnant woman being treated for AML are, in large part, similar to those risks in a non-pregnant individual. These include the risk of sepsis, but of course the potential for teratogenicity is of specific relevance and often at the forefront of the patient's mind.

Teratogenic risk

The risk of teratogenesis following cancer treatment appears to be lower than commonly estimated from the available animal data. Therapeutic doses used in humans are often lower than the minimum teratogenic dose applied in animals. Animal data will clearly only apply clinically if the teratogenic dose is that which is used in practice (Yaffe & Briggs, 2003). First trimester exposure to chemotherapy has been associated with 10–20% risk of major malformation (Weisz et al, 2004). This risk was found to be lower with a single chemotherapy agent compared to a combination regimen (Doll et al, 1988). A summary of data is presented in Table 2.

Impact of anthracyclines

Most foetal malformations observed after anthracycline treatment seem to occur during the first trimester, especially with exposure between 2 and 8 weeks gestation. In general, daunorubicin or doxorubicin should be used in preference to idarubicin, as the latter is more lipophilic, favouring more placental transfer.

It is still a matter of debate whether in utero exposure to anthracyclines in general is cardiotoxic to the foetus. However, serial prenatal sonographic assessment of foetal cardiac function might have a role in monitoring anthracycline cardiotoxicity or cardiac failure (Meyer–Wittkopf et al, 2001). Transient neonatal cardiomyopathy has been reported with idarubicin but not with

Table 2

The outcome of pregnancies in cancer patients exposed to chemotherapy

Study references	Study period	Cases (n)	Diagnosis (n)	Trimester treatment commenced (n)	Treated with chemotherapy, n	Outcome
Cheghoum et al (2005)	1988–2003	37	AML (31) ALL (6)	1st (9) 2nd (10) 3rd (18)	37	15 spontaneous or therapeutic abortion 23 healthy babies (one set of twins) of whom 15 were exposed to chemotherapy
Turchi and Villasis (1988)	Pre–1988	28	AML (10) ALL (10) NHL (3) Solid tumours (5)	1st (4) 2nd (15) 3rd (9)	28	24 infants (one set of twins) of whom four had reversible pathology. Two materno-foetal deaths due to maternal malignancy
Aviles and Niz (1988)	1963–1981	23	AML (8) ALL (12)	1st (11) 2nd (5) 3rd (2)	23	Five mothers and foetuses died during induction. 20 children of 18 mothers were evaluated No foetal malformation seen
Reynoso et al (1987)	1968–1986	58	AML (39) ALL (19)	Mixed gestations	53	50 live infants 28 premature infants Four low birth weight babies, one child had a congenital anomaly and later developed neuroblastoma
Van Calsteren et al (2010)	1998–2008	180	46% breast cancer 18% haematological	Mixed gestations	62 (chemotherapy +/- radiotherapy +/- surgery)	The prevalence of preterm labour was increased (11.8%; P<0.05). Higher proportion of small-for-gestational-age children (birth weight below 10th percentile) was observed (24.2%; P<0.05). No increased incidence of congenital malformations

AML, acute myeloid leukaemia; ALL, acute lymphoblastic leukaemia; NHL, non-Hodgkin lymphoma.

doxorubicin (Meyer–Wittkopf et al, 2001; Cardonick & Iacobucci, 2004).

Impact of cytarabine

Experience of cytarabine administration during pregnancy is limited. The fact that it is an anti-metabolite, however, raises concerns regarding its safety (Shapira et al, 2008). As with the use of anthracyclines, most foetal malformations seem to occur after exposure during the first trimester. Congenital malformations, including limb malformation, have been associated with its use in the first trimester, either alone or in combination with other chemotherapeutic agents (Wagner et al, 1980; Schafer, 1981; Artlich et al, 1994; Ebert et al, 1997). Transient cytopenias, intrauterine foetal death, foetal growth restriction and neonatal death secondary to sepsis have been reported with its use during all trimesters (Cantini & Yanes, 1984; Aviles & Niz, 1988) though the risk is relatively small.

Role of hydroxycarbamide

Whilst there are few data to provide meaningful comment on the effects of hydroxycarbamide in pregnancy, it seems reasonable to avoid the use of this agent except in cases of high white cell count (greater than $100 \times 10^9/l$) where the clinician believes early count control with hydroxycarbamide may improve the outcome.

Recommendations

- The risk-benefit ratio must be carefully considered before using any drugs in pregnancy (Grade 1C)
- Where AML induction chemotherapy is delivered, a standard daunorubicin, cytarabine 3+10 schedule should be used (Grade 1B)
- Chemotherapy should be dosed according to actual body weight and adjustments made for weight changes during treatment (Grade 1C)

Ongoing management during pregnancy

Women with AML who undergo chemotherapy during pregnancy should be offered regular obstetric haematological review with fortnightly ultrasound scans for growth and foetal wellbeing to detect foetal growth restriction. An anaesthetic review should be carried out in the antenatal period.

Sepsis and pregnancy

Between 2006 and 2008 sepsis rose to be the leading cause of direct maternal deaths in the UK, with deaths due to group A streptococcal infection (GAS) rising to 13 women per year. Severe sepsis with acute organ dysfunction has a mortality rate of 20–40%, which increases to 60% if septic shock develops.

Women receiving chemotherapy for AML during pregnancy are at increased risk of sepsis. Changes in the immune system in pregnancy per

se also make a woman more susceptible to infection. In addition, the signs and symptoms of sepsis in pregnant women may be less typical than in the non-pregnant population and are not necessarily present in all cases. Therefore there should be vigilance for signs of infection and a high index of suspicion is necessary. If there is evidence of sepsis the woman should be managed by a senior team of haematologists, obstetricians and anaesthetists (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2012a,b).

Women are at particular risk if they have spontaneous pre-term premature rupture of membranes (PPROM). If the woman presents with PPRM and has evidence of myelosuppression, delivery should be expedited because of the significant risk of maternal sepsis, regardless of gestation. If the woman presents with PPRM at gestations 28–34 weeks gestation, but is well with no evidence of myelosuppression, delivery is still the preferred option rather than conservative management, but consideration could be given to delaying delivery by 48 h so that a course of corticosteroids can be administered. Close maternal monitoring in that situation is paramount. The benefits and risks of delaying delivery and corticosteroids at different gestations should be discussed with the mother. In particular, at gestations earlier than 28 weeks, decisions regarding the timing of delivery need to be made by the haematologists, obstetricians and neonatologists in conjunction with the mother. The risk of sepsis and the likelihood of foetal survival need to be considered in order that treatment plans can be individualized.

Supportive therapies in pregnancy

Antiemetics

Nausea and vomiting following chemotherapy is expected and may require treatment. According to the UK Teratology Information Service (UKTIS), the first choice antiemetic drugs are the antihistamines, cyclizine and promethazine (UKTIS 2010). Prochlorperazine and metoclopramide are considered second line agents because they may be associated with maternal dystonic reactions (UKTIS 2010). Ondansetron can be used in cases where first and second line antiemetic therapies have been unsuccessful (Einarson et al, 2004).

Antibiotics

Patients usually suffer severe neutropenia either at presentation or secondary to chemotherapy. The risk of infection is high, especially at induction of delivery and after membrane rupture. Antibiotics

might be considered either for prophylactic or therapeutic purposes. Penicillins, erythromycin, metronidazole and cephalosporins can be safely given. Augmentin (amoxicillin and clavulanate potassium) should be avoided if possible because of an increased risk of neonatal necrotizing enterocolitis. Clindamycin, piperacillin/tazobactam (Tazocin), carbapenems and gentamicin can all be used if sepsis is suspected. Relatively limited data exist regarding the tolerability of aminoglycosides. Quinolones, tetracycline and sulphonamides should be avoided (Lynch et al, 1991).

Antifungal agents

Amphotericin B represents the systemic antifungal drug treatment with which there has been the most experience in pregnancy, with no reports of teratogenesis attributed to it. No human data are available regarding the liposomal or lipid complex preparations, though their lipophilic nature potentially increases transplacental transfer. Animal studies have not, however, revealed evidence of teratogenicity. Ambisome, Abelcet and Amphotericin B share a US Food and Drug Administration (FDA) pregnancy category B rating (<http://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>). Azoles have been demonstrated to have teratogenic effects in animal studies: posaconazole, caspofungin and itraconazole carry a category C rating and fluconazole, category D. Fluconazole is however reasonably widely used in pregnancy but at doses of less than 150 mg/d (King et al, 1998). Given the reduced nephrotoxic effects of lipid-associated drug as compared to standard amphotericin B and the reduced incidence of infusion-related toxicity, liposomal or lipid-complex amphotericin are preferred antifungal agents in the prophylactic and therapeutic setting in pregnancy.

Transfusion requirements

Cytomegalovirus (CMV)-negative blood and blood products should be administered during pregnancy irrespective of serological CMV status (to prevent congenital CMV) but are not needed during labour. In an emergency, if CMV-negative products are not available then standard leucodepleted products should be used (Department of Health 2012).

Recommendations

- Quinolones, Augmentin, tetracyclines and sulphonamides use should be avoided in pregnancy (Grade 1B)
- Amphotericin B or lipid derivatives are antifungal agents of choice in pregnancy (Grade 2C)
- CMV-negative blood products should be administered during pregnancy regardless of CMV serostatus (Grade 1B)

Preparation for and management of delivery

Planned delivery is preferable to allow timely administration of subsequent chemotherapy. Plans should be made for elective delivery as soon as foetal maturity allows but should be carefully timed and delivery should be avoided during the maternal nadir period, usually 2–3 weeks after treatment. This should allow the mother's blood counts to be improving rather than deteriorating. The delay of delivery for 2–3 weeks after chemotherapy also facilitates foetal drug excretion via the placenta thus reducing the risk of neonatal myelosuppression. Chemotherapeutic agents administered shortly before delivery might not have been eliminated from the foetus, and drugs might therefore persist in the newborn. This is especially true for preterm babies, who have a limited ability to metabolize or excrete drugs due to the immaturity of the liver and kidneys.

Vaginal delivery is preferable to caesarean section because of the lower risks of infection and quicker recovery and therefore induction of labour is normally recommended, elective caesarean section only being advised for obstetric indications. The woman should be informed of the risks specific to caesarean section and induction of labour. Because of the advantages of a vaginal delivery, if labour has not established after a course of prostin pessaries, consideration may be given to a rest period and then starting the induction process again, although the woman should be informed that the chance of a caesarean section in this situation is higher. The risk of neonatal myelosuppression overall is low and therefore foetal scalp sampling and the use of foetal scalp electrodes, ventouse and forceps is not contraindicated.

Early involvement of the anaesthetic team, to discuss methods of pain control, is recommended. If the mother is moderately to severely neutropenic (white cell count $<1 \times 10^9/l$) or is thrombocytopenic (platelet count $<80 \times 10^9/l$) epidural analgesia is not recommended because of the risk of haematoma and infection. Alternatives, such as pethidine/diamorphine, should be considered. Intramuscular injections should be avoided if the platelet count is $<50 \times 10^9/l$.

If caesarean section is necessary in a neutropenic or thrombocytopenic woman, it should be performed under general anaesthesia rather than a regional block (epidural/spinal), again because of the risk of haematoma/infection. If a caesarean section is necessary and the woman has a platelet count $<50 \times 10^9/l$, consultant haematological involvement is paramount so that platelets are

available to cover the operation. Intravenous access should be gained and antibiotic prophylaxis should be used during and after membrane rupture and delivery.

Dexamethasone or betamethasone should be given when preterm delivery is anticipated at gestations of 24–35 weeks, to reduce the risks associated with prematurity, including respiratory distress syndrome, intraventricular haemorrhage, necrotizing enterocolitis and cerebral palsy. Whenever possible, these drugs should be given for 48 h within the week prior to planned pre-term delivery (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2010).

Magnesium sulphate has also been demonstrated to reduce the chance of cerebral palsy and should be considered in the 24 h before delivery, if delivery is anticipated before 30 weeks (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2011).

Because of the increased risk of postpartum haemorrhage in women with AML, active management of the third stage is recommended. This includes administration of oxytocin 10 iu with the delivery of the anterior shoulder or immediately after birth of the baby and before the cord is clamped and cut. Consideration should be given to a prophylactic Syntocinon infusion (20 iu in 500 ml Hartmann/0.9% sodium chloride) over 4 h following delivery. Management of postpartum haemorrhage should otherwise be the same as in other pregnant women although consideration should be given to early recourse to carboprost, examination in theatre, balloon tamponade and a B-Lynch suture if there is continuing haemorrhage. In this situation it is imperative that there is consultant obstetric, anaesthetic and haematological involvement.

For women who are Rh D negative, standard anti-D immunoglobulin prophylaxis should be given (Qureshi et al, 2014). For patients who have a platelet count $<30 \times 10^9/l$, anti-D should be given subcutaneously or intravenously if an appropriate product is available. If Rh D-positive platelets need to be given to a woman who is Rh D-negative, recent BCSH guidelines should be followed (Qureshi et al, 2014).

Recommendations

- A course of corticosteroids should be considered if delivery is anticipated between 24 and 35 weeks gestation, given over a 48 h period during the week prior to delivery (Grade 1A)
- Use of magnesium sulphate should be considered in the 24 h prior to delivery if this is before 30 weeks gestation (Grade 1A)

- Where possible, delivery should be planned for a time when the woman is at least 3 weeks post-chemotherapy to minimize risk of neonatal myelosuppression (Grade 1C)
- Planned delivery is easier to manage than spontaneous labour: induction of labour is usually advised (Grade 2C)
- Epidural analgesia should be avoided in a woman who is significantly thrombocytopenic (platelet count $<80 \times 10^9/l$) and/or neutropenic (white blood cell count $<1 \times 10^9/l$): (Grade 1C)
- Elective caesarean section should only be recommended for obstetric indications (Grade 2C)
- Antibiotics should be administered during and after premature rupture of membranes and delivery (Grade 1C)

Management post-delivery

After delivery, appropriate AML consolidation therapy should be planned to be completed as soon as feasible, taking account of remission status, prognostic risk factors and the number of cycles already given prior to delivery, in much the same way as would be done in the non-pregnant patient. It is important to try and avoid mother-baby separation as much as possible, especially over the first few postnatal days. This may dictate the optimal timing of further chemotherapy.

Pregnant women are at increased risk of venous thromboembolism, particularly in the first 10 d after delivery. A risk assessment should be made at delivery and if low molecular weight heparin is recommended this should be given 4 h after delivery, providing the platelet count is $>50 \times 10^9/l$. This should be continued for either 10 d or 6 weeks depending on risk factors and magnitude of risk as per the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guidelines (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2009).

Breastfeeding is not recommended whilst the mother is undergoing chemotherapy and until at least 2 weeks following chemotherapy completion. Local policies should be followed regarding lactation suppression, menstruation suppression and contraception.

Neonatal follow up

In most cases, babies will be born at, or near, term and have minimal, if any, on-going morbidity. However, the potential for adverse effects on the infant may be paramount in parents' minds, and reassurance from the paediatric team may be important. Where

cardiotoxic drugs have been administered antenatally, the use of a postnatal echocardiogram, whilst unproven, may provide reassurance for the parents. Long-term growth problems do not appear likely, but there is potential for impact on neurocognition. Available data do not allow this risk to be well quantified, but again, many parents may find it reassuring to be offered follow-up during early infancy.

Acknowledgements

SA chaired the group, reviewed the literature and wrote the initial draft of the manuscript. GLJ reviewed the literature, revised the manuscript and represented the BCSH. NR (representing the NCRN AML Working Group), DC and CC reviewed the literature and revised the manuscript. PM reviewed the literature and revised the manuscript with an emphasis on obstetric issues. NE reviewed the literature and revised the manuscript with an emphasis on neonatal issues. The authors wish to thank Andrew McGregor, haematology speciality trainee, for assistance in reviewing the literature and for services as a medical writer. The authors would like to thank the BCSH haemato-oncology task force and the BSH sounding board, BCSH executive committee, Leukaemia Care and the UK NCRN AML working group for their support in preparing these guidelines.

Declarations of interest

The BCSH paid the expenses incurred during the writing of this guidance. A medical writer's fee was met by the BCSH. None of the authors had conflicts of interest to declare.

Review process

Members of the writing group will inform the writing group. Chair if any new pertinent evidence becomes available that would alter the strength of the recommendations made in this document or render it obsolete. The document will be archived and removed from the BCSH current guidelines website if it becomes obsolete. If new recommendations are made an addendum will be published on the BCSH guidelines website (<http://www.bcsghguidelines.com>). If minor changes are required due to changes in level of evidence or significant additional evidence becomes available to support current recommendations a new version of the guidance will be issued on the BCSH website.

Disclaimer

While the advice and information in these guidelines is believed to be true and accurate at the time of

going to press, neither the authors, the British Society for Haematology nor the publishers accept any legal responsibility for the content of these guidelines.

References

- Artlich, A., Moller, J., Kruse, K., Gortner, L., Tschakaloff, A. & Schwinger, E. (1994) Teratogenic effects in a case of maternal treatment for acute myelocytic leukaemia — neonatal and infantile course. *European Journal of Pediatrics*, 153, 488—491.
- Aviles, A. & Niz, J. (1988) Long-term follow-up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. *Medical and Pediatric Oncology*, 16, 3—6.
- Cantini, E. & Yanes, B. (1984) Acute myelogenous leukemia in pregnancy. *Southern Medical Journal*, 77, 1050—1052.
- Cardonick, E. & Iacobucci, A. (2004) Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncology*, 5, 283—291.
- Cheghoum, Y., Vey, N., Raffoux, E., Huguet, F., Pigneux, A., Witz, B., Pautas, C., de Botton, S., Guyotat, D., Liore, B., Fegueux, N., Garban, F., Saad, H. & Thomas, X. (2005) Acute leukaemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer*, 104, 110—117.
- Department of Health. (2012) SaBTO (Advisory Committee on the safety of Blood, Tissues and Organs) Cytomegalovirus Tested Blood Components Position Statement. UK Department of Health. [Date accessed 1 June 2014]. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215125/dh_133086.pdf
- Doll, D.C., Ringenberg, Q.S. & Yarbro, J.W. (1988) Management of cancer during pregnancy. *Archives of Internal Medicine*, 148, 2058—2064.
- Ebert, U., Loffler, H. & Kirch, W. (1997) Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacology and Therapeutics*, 74, 207—220.
- Einarson, A., Maltepe, C., Navioz, Y., Kennedy, D., Tan, M.P. & Koren, G. (2004) The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 111, 940—943.
- Greenlund, L.J., Letendre, L. & Tefferi, A. (2001) Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. *Leukemia & Lymphoma*, 41, 571—577.
- Hurley, T.J., McKinnel, J.V. & Irani, M.S. (2005) Hematologic malignancies in pregnancy. *Obstetric and Gynecology Clinics of North America*, 32, 595—614.
- King, C.T., Rogers, P.D., Cleary, J.D. & Chapman, S.W. (1998) Antifungal therapy during pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*, 27, 1151—1160.
- Lynch, C.M., Sinnott, 4th, J.T., Holt, D.A. & Herold, A.H. (1991) Use of antibiotics during pregnancy. *American Family Physician*, 43, 1365—1368.
- Meyer-Wittkopf, M., Barth, H., Emons, G. & Schmidt, S. (2001) Fetal cardiac effects of doxorubicin therapy for carcinoma of the breast during pregnancy: case report and review of the literature. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 18, 62—66.
- Qureshi, H., Massey, E., Kirwan, D., Davies, T., Robson, S., White, J., Jones, J. & Allard, S. (2014) BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion Medicine*, 24, 8—20.
- Reynoso, E.E., Shepherd, F.A., Messner, H.A., Farquharson, H.A., Garvey, M.B. & Baker, M.A. (1987) Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *Journal of Clinical Oncology*, 5, 1098—1106.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2009) Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Clinical Guideline No. 37a.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London. [Date accessed 1 June 2014]. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG37aReducingRiskThrombosis.pdf>
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2010) Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality. Green-top Clinical Guideline No. 7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London. [Date accessed 1 June 2014]. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG%207.pdf>
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2011) Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy. Scientific Impact Paper No. 29. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London. [Date accessed 3 June 2014]. http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/SIP_No_29.pdf
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2012a) Bacterial Sepsis in Pregnancy. Green-top Clinical Guideline No. 64a. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London. [Date accessed 1 June 2014]. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/25.4.12GTG64a.pdf>
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2012b) Bacterial Sepsis Following Pregnancy. Green-top Clinical Guideline No. 64b. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London. [Date accessed 1 June 2014]. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/11.6.12GTG64b.pdf>
- Sanz, M.A., Grimwade, D., Tallman, M.S., Lowenberg, B., Fenaux, P., Estey, E.H., Naoe, T., Lengfelder, E., Buchner, T., Doochner, H., Burnett, A.K. & Lo-Coco, F. (2009) Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 113, 1875—1891.
- Schafer, A.I. (1981) Teratogenic effects of antileukemic chemotherapy. *Archives of Internal Medicine*, 141, 514—515.
- Shapira, T., Pereg, D. & Lishner, M. (2008) How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Reviews*, 22, 247—259.
- Turchi, J.J. & Villasis, C. (1988) Anthracycline in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer*, 61, 435—440.
- UKTIS. (2010) Treatment of Nausea and Vomiting in Pregnancy. UK Teratology Information Service, Newcastle upon Tyne, UK.
- Van Calsteren, K., Heyns, L., De Smet, F., Van Eycken, L., Gziri, M.M., Van Gemert, W., Halaska, M., Vergote, I., Ottevanger, N. & Amant, F. (2010) Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 683—689.
- Vardiman, J.W., Thiele, J., Arber, D.A., Brunning, R.D., Borowitz, M.J., Porwit, A., Harris, N.L., Le Beau, M.M., Hellstrom-Lindberg, E., Tefferi, A. & Bloomfield, C.D. (2009) The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukaemia: rationale and important changes. *Blood*, 114, 937—951.
- Wagner, V.M., Hill, J.S., Weaver, D. & Baehner, R.L. (1980) Congenital abnormalities in baby born to cytarabine treated mother. *Lancet*, 316, 98—99.
- Weisz, B., Meirrow, D., Schiff, E. & Lishner, M. (2004) Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 4, 889—902.
- Yaffe, S. & Briggs, G.G. (2003) Is this drug going to harm my baby? *Contemporary Obstetrics & Gynecology*, 48, 57—68.

Клінічні рекомендації для діагностики та лікування гострої мієлоїдної лейкемії під час вагітності

Sahra Ali¹, Gail L. Jones², Dominic J. Culligan³, Philippa J. Marsden⁴, Nigel Russell⁵, Nicholas D. Embleton⁶ and Charles Craddock⁷
on behalf of the British Committee for Standards in Haematology

¹Department of Haematology, Hull Royal Infirmary, Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust, Hull

²Department of Haematology, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne

³Department of Haematology, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen

⁴Department of Women's Services, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne

⁵Department of Haematology, Nottingham City Hospital, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham

⁶Department of Paediatrics, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne

⁷Department of Haematology, University of Birmingham, Birmingham, UK

©2015 John Wiley & Sons Ltd

British Journal of Haematology, 2015, 170, 487–495

First published online 17 June 2015

doi: 10.1111/bjh.13554

Correspondence: Sahra Ali, BCSH Administrator, British Society for Haematology, 100 White Lion Street, London, N1 9PF, UK. E-mail: bcsh@b-s-h.org.uk

Загальні рекомендації

- Вагітні повинні знаходитися під наглядом багатопрофільної команди лікарів, до якої входять гематологи, акушери-гінекологи, неонатологи та анестезіологи (Ступінь 1C)
- Діагноз гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) у невагітних пацієнток встановлюють згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) (Ступінь 1A)
- Лікування жінок із ГМЛ під час вагітності розпочинають одразу після встановлення діагнозу (Ступінь 1B)
- Якщо діагноз ГМЛ встановлений у першому триместрі вагітності, то благополучне виношування вагітності є малоімовірне, і мимовільне переривання вагітності в цій ситуації обумовлює значні ризики для матері. Пацієнтку інформують щодо показання та протипоказання до переривання вагітності та передчасних пологів (Ступінь 2C)
- У випадку встановлення діагнозу після 32 тижнів вагітності проводять пологи перед початком хіміотерапії (Ступінь 2C)
- У разі встановлення діагнозу між 24 і 32-м тижнями вагітності зважують ризики впливу хіміотерапії на плід та ризики від запланованих передчасних пологів у цьому терміні гестації (Ступінь 1C)
- Співвідношення користі-ризиків ретельно враховують перед призначенням будь-яких ліків під час вагітності (Ступінь 1C)
- Під час індукційної хіміотерапії ГМЛ призначають стандартну схему: даунорубіцин та цитарабін «3+10» (Ступінь 1B)
- Хіміотерапію розраховують на фактичну масу тіла з подальшим коригуванням при зміні маси тіла під час лікування (Ступінь 1C)
- Хінолони, тетрацикліни та сульфонамід протипоказані під час вагітності (Ступінь 1B)
- Амфотерицин В або ліпідні похідні є протигрибковими препаратами вибору під час вагітності (Ступінь 2C)
- Під час вагітності призначають цитомегаловірус (ЦМВ)-негативні препарати крові, незалежно від ЦМВ-серологічного статусу (Ступінь 1B)
- Якщо пологи заплановані в терміні 24-35 тижнів вагітності, призначають 48-годинний курс кортикостероїдів за тиждень до пологів (Ступінь 1A клас)
- Сульфат магнію призначають за 24 години до пологів при терміні до 30 тижнів вагітності (Ступінь 1A клас)
- Планові пологи проводять через щонайменше 3 тижні після хіміотерапії, щоб мінімізувати ризик мієлосупресії в новонародженого (Ступінь 1C)
- Заплановані пологи легше вести, ніж мимовільні; зазвичай рекомендують штучну стимуляцію пологів (Ступінь 2C)
- Епідуральна анестезія протипоказана пацієнткам зі значною тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів <80x10⁹/л) та/або нейтропенією (кількість лейкоцитів <1x10⁹/л): (Ступінь 1C)
- Пологи шляхом кесаревого розтину проводять тільки за акушерськими показаннями (Ступінь 2C)
- Антибіотики вводять під час і після передчасного відходження навколорідних вод та пологів (Ступінь 1C)

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія, вагітність, хіміотерапія, плід, тератогенний ефект.

Сфера застосування

Методологія

Огляд літератури. До робочої групи увійшли лікарі-практики Великої Британії, які мають досвід лікування ГМЛ. Рекомендації засновані на огляді літератури з використанням наукових медичних баз даних MEDLINE і PUBMED, наявних до грудня 2013 р., із заголовками, які містили такі ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія, вагітність і хіміотерапія.

Шкала оцінювання рекомендацій. Систему оцінки, розробки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (система GRADE) використовували для оцінювання рівня достовірності доказів та переконливості рекомендацій. Критерії системи GRADE зазначені у настановах Британського комітету зі стандартів у гематології (http://www.bcshguidelines.com/BCSH_PROCESS/EVIDENCE_LEVELS_AND_GRADES_OF_RECOMMENDA-

TION/43_GRADE.html) та на веб-сайті робочої групи (<http://www.gradeworkinggroup.org>).

Склад робочої групи та огляд порядку викладу програми. SA, GJ, DC, NR та CC — консультанти гематологи. PM — консультант акушер-гінеколог, NE — консультант неонатолог. Робоча група підготувала проект рекомендацій, згодом переглянутий консиліумом членів Цільової робочої групи онкогематологів Британського комітету зі стандартів у гематології (BCSH). Рекомендації затверджені комісією онкогематологів Британського товариства гематологів (BSH). До складу останньої входить понад 50 членів BSH, які проаналізували ці рекомендації і прокоментували їх застосування у Великій Британії. Рекомендації також розглянуті Національною онкологічною науковою мережею з лікування ГМЛ Великої Британії (NCRN) та представниками Центру лікування лейкемії, які не обов'язково схвалили або підтвердили зміст цих рекомендацій.

Передумова

Ці рекомендації розроблені в результаті того, що члени Цільової робочої групи онкогематологів Британського комітету зі стандартів у гематології (BCSH) дійшли висновку, що певний консенсус або однастайність є корисними в тактиці лікування, незважаючи на низьку якість доказової бази. Після огляду літератури більшість обраних рекомендацій відтворює експертну думку, а не наукові клінічні дослідження. Це відображено в ступені доказовості, присвоєному рекомендаціям. Рекомендації, можливо, не підійдуть усім пацієнтам, і за певних обставин будь-який пацієнт може потребувати альтернативного підходу до лікування. Тактика лікування гострого промієлоцитарного лейкозу під час вагітності висвітлена окремо в рамках останніх Європейських рекомендацій (Sanz *та ін.*, 2009) і не представлена в цих рекомендаціях.

Вступ

Розвиток лейкемії під час вагітності спостерігається рідко — приблизно від 1:75 000 до 1:100 000 вагітностей. Переважна більшість випадків — це гострий лейкоз, серед яких гостра лімфобластна лейкемія становить близько однієї третини, а гострий мієлобластний лейкоз — дві третини випадків (Hurley *та ін.*, 2005).

Діагностика злоякісних новоутворень під час вагітності є значною проблемою для вагітної пацієнтки, її сім'ї та медичних працівників.

Той факт, що оптимальне лікування лейкозу пов'язане з несприятливим впливом на плід, у тому числі на вади розвитку або летальний наслідок, приводить до складного конфлікту вибору між матір'ю та плодом. Дилема, з якою стикаються вагітні жінки в терміні вагітності, коли не можна провести пологи, є дуже реальною, пацієнткам потрібен час і підтримка для прийняття рішень.

Діагноз

Встановлення діагнозу лейкемії під час вагітності є складнішим, ніж у невагітних пацієнток, оскільки анемія може бути багатofакторною і часто спостерігається під час вагітності. Перша підозра на більш серйозну причину анемії виникає за наявності змін в аналізі крові та мазку крові. Незважаючи на те, що і тромбоцитопенія, і анемія є досить поширеними під час вагітності, нейтропенія є більш рідкісною та заслуговує на подальше дообстеження та ретельний моніторинг. Наявність бластів у мазку крові дає змогу встановити діагноз гемобластозу та є показанням для трепанобіопсії. Необхідно провести дослідження, наведені в таблиці 1, до проведення трепанобіопсії.

Діагностичні критерії

Діагностичні критерії ГМЛ однакові як для вагітних, так і для невагітних жінок. Ці критерії визначені в класифікації мієлоїдних новоутворень ВООЗ (Vardiman *та ін.*, 2009). У разі підозри на лейкемію обов'язково відправляють мазки кісткового мозку на імунофенотиповий, цитогенетичний та молекулярний аналізи з метою уточнення підтипу лейкемії та особливостей прогнозу.

Тактика лікування на момент встановлення діагнозу

Ведення вагітних пацієнток із діагнозом ГМЛ забезпечують гематологи, акушери-гінекологи, анестезіологи та неонатологи. При цьому враховують здоров'я матері, дитини, а також усвідомлені бажання матері. Жінку повністю інформують щодо діагнозу, лікування хвороби та можливих ускладнень під час вагітності.

Таблиця 1

Обов'язкові дослідження

Загальний аналіз крові та мазок крові Рівень вітаміну В ₁₂ , фолату і феритину Коагулограма Біохімічний аналіз крові (дослідження функції нирок та печінкові проби)

Несвоєчасне лікування може негативно вплинути на матір та плід (Greenlund *та ін.*, 2001). За відсутності лікування смерть матері настає протягом декількох тижнів або місяців (Cardonick & Iacobucci, 2004). Крім того, лейкемія у вагітної підвищує ризик мимовільного викидня, затримки внутрішньоутробного розвитку плода та перинатальної смертності (Reynoso *та ін.*, 1987; Cardonick & Iacobucci, 2004; Cheghoum *та ін.*, 2005). Чим раніше в період вагітності встановлений діагноз лейкемії, тим вища частота мимовільного викидня, передчасних пологів і затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Смерть плода може бути обумовлена наявністю в матері анемії, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання та пухлинних клітин, що впливають на кровообіг, обмін поживними речовинами та доставку кисню в міжворсинчатому просторі плаценти (Cardonick & Iacobucci, 2004). Затримка лікування призводить до негативних наслідків як для матері, так і для дитини, тому, якщо вагітність на ранньому терміні, лікування слід розпочати якнайшвидше. Залучення багатопрофільної команди до обговорення варіантів лікування пацієнтки з урахуванням терміну її вагітності є вкрай важливим.

Проблеми тактики лікування в першому триместрі

Чим раніше під час вагітності встановлений діагноз ГМЛ, тим вищі ризики цієї вагітності. Пацієнтка має бути поінформована щодо ризиків вагітності, ризиків збереження вагітності та важливості своєчасного проведення хіміотерапії ГМЛ.

Мимовільний викидень до 12 тижнів вагітності спостерігається у 20% підтверджених життєздатних вагітностей у здорових жінок. Частота його в жінок із ГМЛ вища (Doll *та ін.*, 1988; Cardonick & Iacobucci, 2004). Через високий ризик мимовільного викидня, серйозних вад розвитку плода та смерті плода в результаті ГМЛ, його ускладнень та лікування, розглядається можливість переривання вагітності при встановленні діагнозу в першому триместрі вагітності (Ступінь 2С). Планове переривання вагітності вважається безпечнішим для матері за ризик виникнення мимовільного викидня, через можливість ретельного контролю кількості тромбоцитів та параметрів згортання крові. Перериванню вагітності за медичними показаннями надається перевага перед хірургічним втручанням, однак застосовується обидва варіанти за умови жорсткого контролю показників гемостазу.

Проблеми тактики лікування в другому і третьому триместрах

Хіміотерапія, проведена під час другого та третього триместрів, рідко спричиняє вроджену аномалію, але підвищує ризик пізнього викидня, недоношеності, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, нейтропенії новонароджених та сепсису (Doll *та ін.*, 1988; Ebert *та ін.*, 1997; Cardonick & Iacobucci, 2004). Проте застосування успішної хіміотерапії протягом другого і третього триместрів для лікування багатьох різних злоякісних новоутворень, у тому числі гострої лейкемії, описане в науковій літературі, і народження здорової дитини без вад розвитку залишається найбільш імовірним. Необхідно наголосити на порівняно низькому ризику хіміотерапії для плода, однак визнати, що довгострокові наслідки впливу, якщо такі є, на дитину ще не визначені. Пацієнтка повинна бути поінформована, що зволікання з хіміотерапією може суттєво загрожувати її здоров'ю та здоров'ю її дитини. Таким чином, у другому та третьому триместрах рекомендоване збереження вагітності та проведення хіміотерапії. Особливої уваги потребує збалансування ризиків недоношеності плода та ризиків впливу хіміотерапії на плід наприкінці третього триместру.

Виживання під час пологів у терміні 28 тижнів або пізніше та народження відносно здорової дитини в більшості великих центрів становить >90%, навіть вище (>95%), за умови пологів у терміні 32 тижні або пізніше. Можна вважати доцільним проведення пологів до початку хіміотерапії, якщо термін вагітності 30–32 тижні. Проте, хоча короткострокові показники захворюваності є низькими в цей термін вагітності, існує лінійна кореляція між зменшенням частоти невиражених нейрокогнітивних порушень та збільшенням терміну вагітності до 36 тижнів. Хіміотерапію не рекомендують після 36 тижнів вагітності через значну вірогідність мимовільного викидня, перш ніж відновиться кістковий мозок. З матір'ю обговорюють наслідки проведення хіміотерапії в третьому триместрі вагітності та ризики для жінки з відстроченням хіміотерапії з метою виключення негативного впливу на дитину.

У всіх термінах вагітності до 36 тижнів жінку інформують щодо рівня смертності та захворюваності, пов'язаних із терміном вагітності, передчасними пологами за участю досвідченого неонатолога. Ризики для плода в термін між 24 і 28-м тижнями, обумовлені недоно-

шеністю, є високими, і оскільки ризик впливу хіміотерапії на плід низький, проведення пологів не показано, а рекомендоване негайне призначення лікування. При терміні вагітності після 28 тижнів частота виживання вища, а показники інвалідності нижчі, тому ризики недоношеності слід порівняти з ризиками від хіміотерапії. У цілому, встановлення діагнозу ГМЛ після першого триместру зазвичай не потребує переривання вагітності або пологів у дуже ранньому терміні. Рішення щодо відтермінування пологів на тиждень або два з метою поліпшення стану дитини у критичні терміни вагітності, наприклад, 26 тижнів, має приймати тільки багатопрофільна команда.

Гематологи, акушери та неонатологи повинні приймати рішення спільно з матір'ю стосовно відносних ризиків ранньої стимуляції пологів та ймовірності виживання плоду з метою індивідуального підходу до планування лікування.

Рекомендації

- Вагітні повинні знаходитися під наглядом багатопрофільної команди лікарів, до якої входять гематологи, акушери-гінекологи, неонатологи та анестезіологи (Ступінь 1С)
- Діагноз ГМЛ у невагітних пацієнок встановлюють згідно з класифікацією ВООЗ (Ступінь 1А)
- Лікування пацієнок із діагностованим ГМЛ під час вагітності розпочинають одразу після їх повного та відвертого інформування (Ступінь 1В)
- Якщо діагноз ГМЛ встановлений у першому триместрі вагітності, благополучне виношування вагітності є малоймовірне, і мимовільне переривання вагітності в цій ситуації обумовлює значні ризики для матері. Пацієнтку інформують щодо показання та протипоказання до переривання вагітності та передчасних пологів (Ступінь 2С)
- У другому триместрі (13–24 тижнів) розглядають питання щодо початку індукційної хіміотерапії та продовження вагітності після консультації з пацієнткою та акушерами-гінекологами (Ступінь 2С)
- У разі встановлення діагнозу між 24 і 32-м тижнями вагітності зважують ризики впливу хіміотерапії на плід та ризики від запланованих передчасних пологів у цьому терміні гестації (Ступінь 1С)
- У випадку встановлення діагнозу після 32 тижнів вагітності проводять пологи до початку хіміотерапії (Ступінь 2С)

- Хіміотерапія не показана у терміні 36 тижнів вагітності та пізніше, рекомендують проводити планові пологи (Ступінь 1С)

Хіміотерапія та ускладнення

Якщо термін вагітності не дає змоги провести ранню стимуляцію пологів, призначають поєднання хіміотерапії з даунорубіцином та цитарабіном відповідно до стандартних протоколів лікування ГМЛ (даунорубіцин — 60 мг/м²/добу, внутрішньовенно крапельно на 1, 3 і 5 день, цитарабін — 100 мг/м² кожні 12 годин внутрішньовенно протягом 10 днів). Незважаючи на те, що ця схема є стандартом у Сполученому Королівстві, у світовій практиці перевагу надають іншим схемам, які ґрунтуються на антрациклінах; однак немає даних щодо переваг використання однієї схеми порівняно з іншими. Крім того, не існує даних щодо застосування вищих доз даунорубіцину (90 мг/м² на 1, 3, 5-й день) у цій групі пацієнтів, тому цю схему не рекомендують.

У більшості випадків вагітні жінки отримують дозування відповідно до фактичної маси тіла з коригуванням дози при збільшенні маси тіла під час вагітності (Cardonick & Iacobucci, 2004). Це обґрунтовано збільшенням об'єму крові під час вагітності та зростанням ниркового кліренсу препарату, що зменшує площу під кривою біодоступності препарату. Загальні побічні ефекти та ризики хіміотерапії у вагітної жінки, яка проходить терапію ГМЛ, переважно подібні до ризиків у невагітних пацієнок. До них належить ризик сепсису, але, безумовно, потенціальні можливості тератогенного впливу мають специфічну значущість і часто є першим, що турбує пацієнтку.

Тератогенний ризик

Ризик тератогенного ефекту протипухлинного лікування нижчий, ніж зазвичай виявляється в дослідженнях на тваринах. Терапевтичні дози для людини часто нижчі, ніж мінімальна тератогенна доза для тварин. Дані, отримані в дослідженнях на тваринах, застосовують у клінічній практиці лише у випадку, якщо тератогенний ефект виявлений для дози, яку використовують на практиці (Yaffe & Briggs, 2003). Застосування хіміотерапії в першому триместрі обумовлює 10–20% ризику серйозної вади розвитку (Weisz *та ін.*, 2004). Цей ризик виявився нижчим під час терапії одним хіміотерапевтичним препаратом порівняно з комбінованою схемою (Doll *та ін.*, 1988). Підсумкові дані наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Результат вагітності у хворих на рак, яким проводили хіміотерапію

Посилання на дослідження	Термін дослідження, роки	Випадки (n)	Діагностика (n)	Триместр, в який лікування розпочато (n)	Кількість пацієнток, що отримали хіміотерапію, n	Результати
Cheghoum та ін. (2005)	1988–2003	37	ГМЛ (31) ГЛЛ (6)	I (9) II (10) III (18)	37	15 мимовільних викиднів або абортів за медичними показаннями; 23 здорові дитини (в одному випадку — близнюки), з яких 15 отримали курс хіміотерапії
Turchi та Villasis (1988)	До 1988	28	ГМЛ (10) ГЛЛ (10) НХЛ (3) Солідні пухлини (5)	I (4) II (15) III (9)	28	24 новонароджені (в одному випадку — близнюки), з яких 4 мали оборотну патологію; два летальні випадки матері та плода обумовлені злоякісним новоутворенням матерів
Aviles та Niz (1988)	1963–1981	23	ГМЛ (8) ГЛЛ (12)	I (11) II (5) III (2)	23	5 матерів та плодів померло під час індукції; вивчено 20 дітей від 18 матерів, у жодному випадку не виявлено аномалії плода
Reynoso та ін. (1987)	1968–1986	58	ГМЛ (39) ГЛЛ (19)	Змішані терміни гестації	53	50 живих новонароджених; 28 недоношених новонароджених; 4 дитини маловагові до терміну гестації; 1 дитина з вродженою аномалією, у якої згодом розвинулася нейробластома
Van Calsteren та ін. (2010)	1998–2008	180	46% рак молочної залози; 18% рак крові	Змішані терміни гестації	62 (хіміотерапія +/- радіотерапія +/- операція)	число випадків передчасних пологів збільшилось (11,8%; P<0,05); вища частка маловагових до терміну гестації дітей (маса при народженні нижче 10 перцентилі) (24,2%; P<0,05); не виявлено збільшення частоти вроджених вад розвитку

Вплив антрациклінів

Більшість вад розвитку плода після лікування антрациклінами спостерігається протягом першого триместру, особливо при застосуванні в терміні 2–8 тижнів вагітності. Загалом, перевагу надають даунорубіцину або доксорубіцину, а не ідрарубіцину, оскільки останній є більш ліпофільним і сприяє вищому трансплацентарному передаванню.

Питання кардіотоксичного впливу плід *внутрішньоутробної* експозиції антрациклінів дискусійне. З метою моніторингу кардіотоксичності антрацикліну або серцевої недостатності проводять серію пренатальних ехокардіоскопій плода (Meyer-Wittkopf та ін., 2001). Доведено, що транзиторна неонатальна кардіоміопатія обумовлена застосуванням ідарубіцину, але не спостерігається при прийомі доксорубіцину (Meyer-Wittkopf та ін., 2001; Cardonick & Iacobucci, 2004).

Вплив цитарабіну

Даних щодо досвіду застосування цитарабіну під час вагітності недостатньо. Те, що він є анти-

метаболітом, ставить під сумнів безпеку його застосування (Shariga та ін., 2008). Як характерно і для антрациклінів, більшість вад плода розвиваються під час застосування протягом першого триместру. Вроджені вади розвитку, у тому числі деформація кінцівок, пов'язані з його використанням у першому триместрі вагітності, окремо або в поєднанні з іншими хіміотерапевтичними засобами (Wagner та ін., 1980; Schafer, 1981; Artlich та ін., 1994; Ebert та ін., 1997). У літературі повідомляють про транзиторні цитопенії, внутрішньоутробну смерть плода, внутрішньоутробну затримку розвитку плода та смерть новонароджених унаслідок сепсису при його застосуванні протягом усіх триместрів (Cantini & Yanes, 1984; Aviles & Niz, 1988), хоча ризик відносно незначний.

Роль гідроксикарбаміду

Незважаючи на незначну кількість даних для змістовного коментаря щодо впливу гідроксикарбаміду під час вагітності, доцільно уникати використання цього препарату, за винятком випадків зі збільшеною кількістю

лейкоцитів (понад $100 \times 10^9/\text{л}$), якщо клініцист вважає, що своєчасне застосування гідроксикарбаміду може поліпшити результат.

Рекомендації

- Співвідношення користі-ризиків ретельно враховують перед використанням будь-яких ліків під час вагітності (Ступінь 1С)
- Під час індукційної хіміотерапії ГМЛ призначають стандартну схему: даунорубіцин та цитарабін «3+10» (Ступінь 1В)
- Хіміотерапію розраховують на фактичну масу тіла з подальшим коригуванням при зміні маси тіла під час лікування (Ступінь 1С)

Безперервна тактика під час вагітності

Вагітні жінки з ГМЛ, які отримують курс хіміотерапії, регулярно проходять огляд в акушера-гінеколога, гематолога, із проведенням ультразвукового дослідження кожні два тижні для контролю росту та стану здоров'я плода для виявлення затримки його розвитку. Анестезіолог проводить огляд в антенатальний період.

Сепсис і вагітність

У 2006–2008 рр. сепсис став основною причиною прямої материнської смертності у Великій Британії, а смерть від стрептококової інфекції групи А (СГА) серед вагітних пацієнток зросла до 13 випадків на рік. Смертність при тяжкому сепсисі з поліорганною недостатністю становить 20–40% зі збільшенням до 60% у разі розвитку септичного шоку.

Жінки, які отримують хіміотерапію для лікування ГМЛ під час вагітності, мають підвищений ризик сепсису. Зміни в імунній системі під час вагітності *самі по собі* також роблять жінку більш сприйнятливою до інфекції. Крім того, ознаки та симптоми сепсису у вагітних жінок можуть бути менш типовими, ніж у невагітних, і вони не обов'язково наявні у всіх випадках. Тому потрібна настороженість щодо ознак інфекції та високий індекс клінічної підозри. Якщо наявні ознаки сепсису, жінку має лікувати команда головних спеціалістів гематологів, акушерів, анестезіологів (Королівський коледж акушерства та гінекології, 2012 a,b).

Жінки зазнають особливого ризику, якщо в них виникає передчасний розрив плідних оболонок (ПРПО). Якщо в жінки наявний ПРПО та ознаки мієлосупресії, пологи необхідно прискорити через значний ризик виникнення материнського сепсису, незалежно від терміну вагітності. Якщо в жінки виникає ПРПО у терміні 28–34 тижнів вагітності, але стан її задовільний без жодних ознак мієлосупресії, пологи залишаються варіантом вибору порівняно з

консервативним лікуванням, однак пологи можна відкласти на 48 годин, щоб провести курс кортикостероїдів. Найважливішим є моніторинг матерів у цій ситуації. Переваги та ризики відстрочення пологів та застосування кортикостероїдів при різних термінах вагітності повинні обговорюватися з матір'ю. Зокрема, при вагітності до 28 тижнів рішення стосовно терміну пологів приймають гематологи, акушери та неонатологи спільно з матір'ю. Необхідно враховувати ризик сепсису та ймовірність виживання плода для індивідуального підходу до планування лікування.

Підтримувальна терапія під час вагітності

Протиблювотні препарати

Нудота та блювання, які спостерігаються під час хіміотерапії, можуть потребувати лікування. Згідно з Тератологічною інформаційною службою Сполученого Королівства (UKTIS), препаратом першої лінії серед антиеметиків є антигістамінні препарати, циклізин та пипольфен (UKTIS 2010). Прохлорперазин та метоклопрамід вважаються препаратами другої лінії, оскільки вони можуть бути пов'язані з дистонічними реакціями в матері (UKTIS 2010). Ондансетрон застосовують у разі неефективності протиблювотних препаратів першої та другої лінії (Einarson *та ін.*, 2004).

Антибіотики

Пацієнтки, як правило, мають важку нейтропенію як під час первинного огляду, так і внаслідок хіміотерапії. Ризик приєднання інфекцій високий, особливо під час стимуляції пологів і після розриву плідної оболонки. Антибіотики призначають як з профілактичною, так і з терапевтичною метою. Рекомендують пеніциліни, еритроміцин, метронідазол та цефалоспорини. Через підвищений ризик розвитку некротичного ентероколіту новонароджених протипоказаний аугментин (амоксицилін із клавуланатом калію). За підозри на сепсис застосовують кліндаміцин, піперацилінтазобактам (тазоцин), карбапенеми та гентаміцин. Даних щодо переносимості аміноглікозидів недостатньо. Протипоказані хінолони, тетрациклін та сульфонаміди (Lynch *та ін.*, 1991).

Противіробкові препарати

Амфотерицин В рекомендують для системного противіробкового лікування, який має найпоширеніший досвід застосування під час вагітності та відсутні повідомлення обумовленого ним тератогенезу. Жодних даних щодо застосування в людини ліпосомних або комплексних ліпідних препаратів не існує, хоча їх ліпофільна

природа потенційно збільшує трансплацентарну передачу. Дослідження на тваринах не виявили жодних ознак тератогенності. Амбісом (Ambisome), Абелсет (Abelcet) та Амфотерицин В належать до категорії В щодо рекомендацій застосування під час вагітності за даними Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) (<http://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>). Азоли продемонстрували тератогенний ефект при дослідженні на тваринах: позаконазол, каспифунгін та ітраконазол мають категорію С, флюконазол категорію D. Однак флюконазол досить широко застосовують під час вагітності, але в дозах менше 150 мг/добу (King *et al.*, 1998). Враховуючи знижений нефротоксичний ефект препарату, що зв'язується з ліпідами, порівняно зі стандартним амфотерицином В і зменшенням частоти пов'язаної з інфузією токсичності, ліпосомним або ліпідним комплексам амфотерицину надають перевагу серед протигрибкових препаратів із метою профілактики та терапії під час вагітності.

Вимоги до переливання

Під час вагітності призначають цитомегаловірус (ЦМВ)-негативні препарати крові, незалежно від ЦМВ-серологічного статусу (для запобігання природженої ЦМВ інфекції), але під час пологів їх не вводять. В екстрених випадках за відсутності ЦМВ-негативних препаратів крові використовують стандартні препарати крові, які піддані лейкоредукції (Департамент охорони здоров'я 2012).

Рекомендації

- Хінолони, тетрацикліни та сульфонаміди протипоказані під час вагітності (Ступінь 1В)
- Амфотерицин В або ліпідні похідні є протигрибковими препаратами вибору під час вагітності (Ступінь 2С)
- Під час вагітності вводять препарати крові з негативним результатом на цитомегаловірусну (ЦМВ) інфекцію, незалежно від ЦМВ-серологічного статусу (Ступінь 1В)

Підготовка та ведення пологів

Плановим пологам надають перевагу з метою своєчасного призначення подальшої хіміотерапії. Планові пологи проводять за достатніх ознак зрілості плода, з ретельним плануванням часу та за відсутності максимального зниження рівня нейтрофілів, обумовленого проведенням хіміотерапії, зазвичай через 2–3 тижні після лікування. В цей період показники загального аналізу крові матері скоріше поліпшуються, ніж погір-

шуються. Відстрочення пологів на 2–3 тижні після хіміотерапії також покращить екскрецію препаратів у плода через плаценту, таким чином зменшуючи ризик мієлосупресії у новонародженого. Хіміотерапевтичні препарати, введені незадовго до пологів, здатні накопичуватися в організмі плода. Особливо це характерне для недоношених дітей, які мають обмежену здатність метаболізувати або виводити ліки через незрілість печінки та нирок.

Вагінальним пологам надають перевагу порівняно з пологами шляхом кесаревого розтину через менший ризик інфікування та швидшого одужання, тому зазвичай рекомендують стимуляцію пологів; пологи шляхом кесаревого розтину проводять лише за акушерськими показаннями. Жінку інформують щодо ризиків, характерних для операції кесаревого розтину та стимуляції пологів. Через надання переваги вагінальним пологам, у випадках їх неефективної стимуляції після курсу вагінальних супозиторіїв з простагландином, через деякий час процедуру повторюють знову, хоча жінку інформують про те, що шанс кесаревого розтину в цій ситуації вищий. У цілому ризик загальної мієлосупресії в новонароджених низький, тому відбір проб зі шкіри голови плода та застосування скальпових електродів у плода, вакуум-екстрактора та акушерських щипців не протипоказаний.

Рекомендують раннє залучення анестезіологічної бригади для консультацій з приводу методів контролю болю. Якщо в матері помірна або виражена нейтропенія (кількість лейкоцитів $<1 \times 10^9/\text{л}$) або тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $<80 \times 10^9/\text{л}$), епідуральна аналгезія не показана через ризик гематоми та інфекції. Розглядають можливі альтернативи, такі як петидин/діаморфін. Внутрішньом'язові ін'єкції не показані при кількості тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$.

Якщо є необхідність у кесаревому розтині за наявності нейтропенії або тромбоцитопенії у жінки, його проводять під загальною, а не регіональною блокадою (епідуральною/спинальною анестезією), знову ж таки через ризик гематоми/інфекції. У разі необхідності кесаревого розтину і при кількості тромбоцитів у жінки $<50 \times 10^9/\text{л}$, проводять консультацію гематолога для вирішення питання забезпечення переливання тромбоцитів під час операції. Забезпечують внутрішньовенний доступ, а антибіотико-профілактику застосовують під час і після відходження навколоплідних вод та пологів.

Дексаметазон або бетаметазон призначають, якщо передчасні пологи очікуються в терміні

24–35 тижнів вагітності, щоб зменшити ризик, обумовлений недоношеністю, у тому числі респіраторного дистрес-синдрому, внутрішньошлункової кровотечі, некротичного ентероколіту і церебрального паралічу. У разі можливості призначають ці препарати протягом 48 годин за тиждень до запланованих дострокових пологів (Королівський коледж акушерів-гінекологів, 2010).

Показано, що сульфат магнію знижує імовірність церебрального паралічу, і його призначають за 24 годин до пологів, якщо пологи планують у терміні до 30 тижнів вагітності (Королівський коледж акушерів-гінекологів, 2011).

Через підвищений ризик післяпологової кровотечі в жінок із ГМЛ рекомендують активне ведення третьої стадії. Це включає введення окситоцину 10 МО під час народження переднього плеча або відразу після народження дитини до того, як буде перетиснена та розрізана пуповина. Профілактично проводять інфузію синтоцинону (20 МО в 500 мл розчину Хартманна / 0,9% розчині хлориду натрію) протягом 4 годин після пологів. Тактика ведення післяпологової кровотечі не відрізняється від такої в інших вагітних жінок, хоча рекомендують раннє застосування карбопросту, огляд в умовах операційної, балонної тампонади і шва В-Lynch при кровотечі, що триває. У цій ситуації залучають консультантів акушерів-гінекологів, анестезіологів та гематологів.

Жінкам із негативним Rh-фактором проводять стандартну профілактику антирезусним імуноглобуліном (Qureshi *ta in.*, 2014). Пацієнткам з кількістю тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$ вводять антирезусний імуноглобулін підшкірно або внутрішньовенно за його наявності. Якщо жінці з негативним Rh-фактором вводять Rh-позитивні тромбоцити, то дотримуються недавніх рекомендацій BCSH (Qureshi *ta in.*, 2014).

Рекомендації

- Розглядають можливість проведення курсу кортикостероїдів (якщо пологи плануються у терміні 24–35 тижнів вагітності), які призначають протягом 48 годин за тиждень до пологів (Ступінь 1А)
- Сульфат магнію призначають за 24 години до пологів при терміні до 30 тижнів вагітності (Ступінь 1А клас)
- Планові пологи проводять через щонайменше 3 тижні після хіміотерапії, щоб мінімізувати ризик мієлосупресії в новонародженого (Ступінь 1С)
- Заплановані пологи легше вести, ніж мимовільні; зазвичай рекомендують штучну стимуляцію пологів (Ступінь 2С)

- Епідуральна анестезія протипоказана пацієнткам зі значною тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів $<80 \times 10^9/\text{л}$) та/або нейтропенією (кількість лейкоцитів $<1 \times 10^9/\text{л}$): (Ступінь 1С)
- Пологи шляхом кесаревого розтину проводять тільки за акушерськими показаннями (Ступінь 2С)
- Антибіотики вводять під час і після передчасного відходження навколоплідних вод та пологів (Ступінь 1С)

Тактика ведення в післяпологовому періоді

Після пологів відповідну консолідаційну терапію планують якнайшвидше, беручи до уваги стан ремісії, прогностичні чинники ризику та кількість вже проведених циклів до пологів, майже так само, як у невагітних пацієнток. Уникають розлучення матері та дитини, особливо в перші кілька післяпологових днів. Це може визначити оптимальний термін подальшої хіміотерапії.

Вагітні жінки мають підвищений ризик венозної тромбоемболії, особливо в перші 10 днів після пологів. Оцінку ризику проводять під час пологів; за показаннями, низькомолекулярний гепарин вводять через 4 години після пологів за умови кількості тромбоцитів $>50 \times 10^9/\text{л}$. Його введення продовжують від 10 днів до 6 тижнів залежно від чинників ризику та інтенсивності їх проявів, як це зазначено в рекомендаціях Королівського коледжу акушерів-гінекологів (Королівський коледж акушерів-гінекологів, 2009).

Грудне вигодовування протипоказане за умови проходження матір'ю хіміотерапії і принаймні протягом 2 тижнів після її завершення. Необхідно дотримуватися локальних протоколів щодо пригнічення лактації, менструального циклу та контрацепції.

Диспансерний нагляд новонародженого

У більшості випадків діти народжуються майже доношені і мають мінімальні клінічні прояви захворювання (якщо воно є взагалі). Однак несприятливий вплив на немовля може бути головним, що турбує батьків, тому підтримка педіатричної команди є важливою. У разі застосування кардіотоксичних препаратів антенатально, показане проведення постнатальної ехокардіограми, що, за відсутності підтвердження, заспокоїть батьків.

Відстрочені проблеми розвитку зазвичай відсутні, але є ймовірність впливу на нейрокогнітивні процеси. Доступні дані не дають змоги оцінити цей ризик, але багатьох батьків може

заспокоїти пропозиція диспансерного спостереження з раннього дитячого віку.

Конфлікт інтересів

BCSH сплатила витрати під час написання цього керівництва. Робота, виконана медичною робочою групою, оплачена BCSH. Жоден з авторів не має конфлікту інтересів.

Процес розгляду

Члени робочої групи повідомлятимуть голову робочої групи, якщо будуть доступні нові відповідні докази, які можуть змінити існуючі рекомендації, викладені у цьому документі, або зробити їх застарілим. Цей документ буде заархівований та вилучений серед діючих Клінічних рекомендацій на веб-сайті Британського комітету зі стандартів у гематології (BCSH), якщо стане застарілим. У разі представлення

нових рекомендацій додаток буде опублікований на веб-сайті розробників Британського комітету зі стандартів у гематології (BCSH) (<http://www.bcsguidelines.com>). У випадку необхідності внесення незначних змін унаслідок зміни рівня доказів або наявних значних додаткових доказів для обґрунтування поточних рекомендацій, на веб-сайті Британського комітету зі стандартів у гематології буде видана нова версія рекомендацій.

Відмова від відповідальності

Незважаючи на те, що поради та інформація в цих клінічних рекомендаціях є справжніми та точними на момент їх публікації, ні автори, ні Британське гематологічне товариство, ні видавці не несуть жодної юридичної відповідальності за зміст цих рекомендацій.

Комментарии специалистов

И.С. Дягиль, профессор, д.мед.н., заведующий отделением гематологии ДУ «УНЦРМ НАМН Украины»

Ю.В. Давыдова, профессор, д.мед.н., заведующая отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии ДУ «ИПАГ НАМН Украины»

Манифестация злокачественных опухолей во время беременности относительно редка, при этом наиболее распространенными являются рак молочной железы и шейки матки, за которым следуют меланома, лейкомия и лимфома.

Анализ случаев ведения беременной с вновь выявленной острой миелоидной лейкомией во время беременности показывает, что перекрест таких симптомов, как усталость и одышка, а также ошибочная оценка показателей крови, как отражающих физиологические изменения при беременности (анемия, тромбоцитопения), наиболее часто приводит к поздней консультации гематолога, отсроченному установлению диагноза лейкомии, основными дифференциальными диагнозами при этом являются тромботическая микроангиопатия, синдром HELLP и цитопения дефицита или иммунного происхождения.

Кроме того, беременность может повлиять на метаболизм лекарственного средства в результате изменения распределения из-за значительно увеличенного объема плазмы, наличия амниотического пузыря, создающего

третье пространство, а также изменений, как в печеночном, так и в почечном метаболизме.

Следует отметить, что многие цитотоксические агенты имеют молекулярную массу <400 кДа и поэтому могут пересекать плаценту. До сих пор не было четких научно обоснованных рекомендаций из-за отсутствия фармакокинетических исследований у беременных женщин, получающих химиотерапию. Это означало, что чаще использовались стандартные дозы лекарственного средства на основе веса, которые затем корректировались в соответствии с продолжающимся увеличением веса беременной.

Ведение беременной с выявленным злокачественным заболеванием требует мультидисциплинарного подхода, оказание консультативной и лечебной помощи должно проводиться на высшем уровне перинатальной службы, в отделениях, специализирующихся в «fetal-maternal medicine». В нашей стране это отделения экстрагенитальной патологии, имеющие соответственные людские и технические ресурсы, а также опыт работы в команде специалистов.

В системе НАМН Украины в рамках межсекторального взаимодействия получен опыт