

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Treatment of acute lymphoblastic leukaemia during pregnancy: clinical case presentation and literature review

Gerda Kisielytė¹, Benita Jonušaitė¹, Regina Pileckytė²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

²Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Department of General Hematology, Vilnius, Lithuania

Abstract

Background. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a rare but aggressive malignant hematological disorder, that can also occur in women of reproductive age, including pregnant women. The diagnosis and treatment of ALL during pregnancy poses challenges due to the need to balance leukaemia control with fetal protection. This article focuses on the treatment of acute lymphoblastic leukaemia during pregnancy and assesses the efficacy of the treatment and its safety for the mother and the fetus.

Aim of the study: to analyze aspects of the treatment of acute lymphoblastic leukaemia in pregnancy.

Material and methods. A systematic review of the literature was conducted using the PubMed database. English-language articles published between 2004 and 2024 on the management of acute lymphoblastic leukaemia in pregnancy using the PRISMA guidelines and the PICOS model were analyzed. A case study was conducted to explore the medical history of a patient from the Department of General Hematology at Vilnius University Santaros Clinics, who was diagnosed with acute lymphoblastic leukemia during pregnancy.

Results. Out of 205 potentially relevant articles, 34 met all the inclusion and exclusion criteria and were included in the final review. A clinical case analysis was performed, presenting the most important aspects of the diagnosis and treatment, as well as the results of residual disease monitoring.

Conclusions. Acute lymphoblastic leukaemia in pregnancy is a rare and complex condition that requires a personalized treatment plan. If diagnosed early and treated appropriately, taking into account the specificities of the trimester, it can improve maternal survival and reduce the risk of fetal complications.

Keywords: acute lymphoblastic leukaemia, leukaemia and pregnancy, chemotherapy and pregnancy, teratogenicity of chemotherapy

Ūminės limfoblastinės leukemijos gydymas nėštumo metu: klinikinio atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga

Gerda Kisielytė¹, Benita Jonušaitė¹, Regina Pileckytė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Vilniaus Universiteto Ligoninės Santaros Klinikos, Bendrosios Hematologijos Skyrius, Vilnius, Lietuva.

Santrauka

Įvadas. Ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL) – reta, bet agresyvi piktybinė kraujodaros sistemos liga, galinti pasireikšti ir vaisingo amžiaus moterims, įskaitant nėščiasias. ŪLL diagnostika ir gydymas nėštumo metu kelia iššūkius, dėl būtinybės suderinti leukemijos kontrolę su vaisiaus apsauga. Straipsnyje analizuojami ŪLL diagnostikos ir gydymo iššūkiai nėštumo metu, vertinamas gydymo veiksmingumas bei saugumas motinai ir vaisiui.

Tyrimo tikslas. Išanalizuoti Ūminės limfoblastinės leukemijos gydymo aspektus nėštumo metu.

Metodai. Atlikta sisteminė literatūros apžvalga, naudojant „PubMed“ duomenų bazę. Analizuoti straipsniai anglų kalba, publikuoti 2004–2024 m., nagrinėjantys Ūminės limfoblastinės leukemijos gydymą nėštumo metu, taikant PRISMA gaires ir PICOS modelį. Atlikta VU Santaros Klinikų Bendrosios Hematologijos Skyriaus pacientės, kuriai nėštumo metu buvo diagnozuota Ūminė limfoblastinė leukemija, atvejo analizė.

Rezultatai. Iš 205 potencialiai tinkamų straipsnių 34 atitiko visus įtraukimo ir atmetimo kriterijus ir buvo įtraukti į galutinę apžvalgą. Atlikta klinikinio atvejo analizė, pateikiant svarbiausius diagnostikos ir gydymo bei atsako į gydymą rezultatų aspektus.

Išvados. Ūminė limfoblastinė leukemija nėštumo metu yra reta ir sudėtinga būklė, reikalaujanti individualizuoto gydymo plano. Laiku diagnozuojant ir tinkamai gydant ŪLL bei atsižvelgiant į nėštumo trimestro ypatumus, galima padidinti motinos ir vaisiaus išgyvenamumo tikimybę bei sumažinti vaisiaus komplikacijų riziką.

Raktažodžiai: Ūminė limfoblastinė leukemija, leukemija ir nėštumas, chemoterapija ir nėštumas, chemoterapijos teratogeniškumas

1. Įvadas

Ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL) yra piktybinė kraujodaros sistemos liga, kuriai būdinga nesubrendusių limfoidinių ląstelių nekontroliuojama proliferacija ir akumuliacija kaulų čiulpuose, periferiniame kraujyje arba ekstrameduliniuose audiniuose [1–3]. Nors ŪLL dažniausiai serga vaikai, rizika didėja su amžiumi, ypač tarp 80–85 metų amžiaus asmenų [5]. ŪLL gali pasireikšti vaisingo amžiaus moterims, įskaitant nėščiąsias, ir diagnozuojama 1 iš 75 000–100 000 nėščiųjų [6]. Ankstyva diagnostika ir tinkamai parinkta gydymo strategija gali reikšmingai pagerinti pacienčių išgyvenamumą. ŪLL gydymas nėštumo metu kelia ypatingų iššūkių dėl teratogeninių chemoterapinių vaistų, todėl gydymo strategijoje būtina derinti leukemijos kontrolę su vaisiaus apsauga, o laiku pritaikytas gydymas gali išgelbėti tiek motinos, tiek vaisiaus gyvybę [5-7]. Tyrime pristatomas klinikinis ŪLL atvejis nėštumo metu, aptariama ligos manifestacija, laboratorinė diagnostika, gydymo principai bei vaisiaus priežiūra.

2. Metodika

Sisteminei literatūros apžvalgai atlikti naudota „PubMed“ paieškos sistema, veikianti elektroninėje „Medline“ duomenų bazėje. Atrankai buvo pasirinkti straipsniai, parašyti anglų kalba ir publikuoti 2004–2024 metais, analizuojantys naujausią informaciją apie ūminę limfoblastinę leukemiją ir jos gydymą nėštumo metu. Paieškos metu naudoti tokie raktiniai žodžiai ir jų deriniai kaip ūminė limfoblastinė leukemija, leukemija ir nėštumas, chemoterapija ir nėštumas, chemoterapijos teratogeniškumas. Kontaktas su straipsnių autoriais nebuvo vykdomas. Straipsnių atranka vyko remiantis PRISMA gairėmis, taikant PICOS duomenų atrankos modelį (populiacija, intervencija, palyginimas, išeitys ir tyrimo dizainas). Taip pat buvo atlikta klinikinio atvejo analizė. Gautas

pacientės sutikimas, analizuoti nuasmeninti ligos istorijos duomenys.

Įtraukimo kriterijai:

- Klinikiniai tyrimai, stebėjimo tyrimai ir mokslinės apžvalgos, susijusios su ūminės limfoblastinės leukemijos nėštumo metu diagnostika, gydymo veiksmingumu ir saugumu vaisiui.
- Literatūros apžvalgos apie ūminę limfoblastinę leukemiją nėštumo metu, chemoterapiją nėštumo metu.
- Tyrimai, kuriuose buvo apžvelgiamas chemoterapijos poveikis ir teratogeniškumas vaisiui.
- Tyrimai, kuriuose buvo nagrinėjamos pacienčių ir naujagimių išeitys, įskaitant išgyvenamumą, komplikacijas ir gyvenimo kokybę.
- Publikacijos, išleistos nuo 2004 iki 2024 metų. Daugelis įtrauktų šaltinių yra ne senesni nei 10 metų, išskyrus kelias vertingas ir plačiai cituojamas publikacijas.
- Mokslinės publikacijos anglų kalba.

Atmetimo kriterijai:

- Straipsniai, kurie nesuteikia konkrečios informacijos apie ūminės limfoblastinės leukemijos gydymą nėštumo metu.
- Straipsniai, nesuteikiantys vertingos informacijos apie ūminę limfoblastinę leukemiją.
- Publikacijos, parašytos ne anglų kalba.

Elektroninė duomenų paieška ir mokslinių publikacijų atrankos procesas vyko naudojantis „PubMed“ duomenų baze, į kurią buvo įrašyti raktiniai žodžiai: „ūminė limfoblastinė leukemija“, „leukemija ir nėštumas“, „chemoterapija ir nėštumas“, „chemoterapijos teratogeniškumas“. Iš viso buvo rasti 205 bibliografiniai įrašai. Mokslinės publikacijos buvo atrenkamos keliais etapais. Pirmiausia atmesta 115 straipsnių, parašytų ne anglų kalba, senesnių nei 20 metų arba pateikiančių

tyrimui nereikšmingą informaciją. Tuomet straipsniai buvo vertinami pagal pavadinimą ir santrauką, o 39 straipsniai, neatitinkantys tyrimo uždavinių ir temos, buvo atmesti. Kiekvienai likusiai publikacijai atlikta išsami analizė, taikant įtraukimo ir atmetimo kriterijus, po ko atmesta dar 17 publikacijų. Galutiniam vertinimui į sisteminę literatūros apžvalgą buvo įtraukta 34 straipsniai, publikuoti 2004–2024 metais.

3. Klinikinio atvejo pristatymas

Į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų konsultacijų polikliniką dėl įtariamos ūminės leukemijos kreipėsi 35 metų amžiaus, 26 savaitę nėščia pacientė. Pacientei tai buvo trečias nėštumas: pirmas nėštumas užbaigtas 35-ąją gestacijos savaitę dėl oligohidramniono, vaikas sveikas, antras nėštumas nutrauktas, o trečiojo nėštumo metu priešlaikinio gimdymo profilaktikai du kartus per dieną vartojo 200 mg progesterono. Ultragarsiniu tyrimu stebėtas vaisius atitiko nėštumo laiką, vystymosi anomalijų nenustatyta.

Pacientė skundėsi bendru silpnumu, nerimu, maudžiančio pobūdžio pilvo skausmais. Objektivos apžiūros metu nieko ypatingo nepastebėta. Bendrame kraujo tyrime stebėta leukocitozė (WBC $45,76 \times 10^9/l$; NEU $9,90 \times 10^9/l$; LYM $34,30 \times 10^9/l$, normos ribos – WBC 4,0 – $10,0 \times 10^9/L$, NEU 2,0 – $7,5 \times 10^9/L$, LYM 1,0 – $4,8 \times 10^9/L$), normalūs hemoglobino ir trombocitų rodikliai. Leukogramoje rasta 60,9% blastų (normoje neaptinkama). Biocheminiuose kraujo tyrimuose aptikti saikingai padidėję kepenų citoliziniai fermentai. Atlikus imunofenotipavimą tekmės citometrijos būdu, nustatytas pro-B ląstelių fenotipas (CD10-NG2+ pro-B fenotipas-sut(v;11q23.3)). Atlikus kaulų čiulpų aspiraciją ir trepanobiopsiją aptikta 68% blastų infiltracija (normoje turi būti <5%). Molekuliniai tyrimai parodė teigiamą KMT2A-AF4 transkripto rezultata,

nustatytas 11q23 (KMT2A (MLL)) geno trūkis. SNP-A tyrimo metu aptikta 9p homozigotinė delecija (CDKN2Ab genas) ir 4q delecija. Pacientė buvo tirta dėl neuroleukemijos, tačiau jos požymių nenustatyta. Nustatyta klinikinė diagnozė - didelės molekulinės rizikos ūminė B limfoblastinė leukemija su KMT2A-MLL2 translokacija.

Konsiliumo metu nuspręsta nėštumą tęsti iki 35–36 savaitės. Paskirtas gydymas pagal NOPHO SR (standartinės rizikos) protokolą. Dėl didelės molekulinės rizikos žymenų po indukcijos pereita prie HR (aukštos rizikos) protokolo. Pagal atsaką spręsta dėl alogeninės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos, tačiau pasiekus pilną molekulinę remisiją pratęstas tik konservatyvus gydymas.

NOPHO SR IR indukcijos metu morfologinė remisija pasiekta 15-ą indukcijos dieną, minimali liktinė liga (MLL) tekmės citometru 15-ą ir 29-ą indukcijos dieną (0,072 ir 0,003%), 11q23 KMT2A (MLL) 0,71 ir 0,12%. Minimalios liktinės ligos sekimui atliktame TL-PGR tyrime rasta 0,5 ir 0,03% IG/TCR genų persitvarkymų. Molekulinė remisija pasiekta NOPHO HR B bloko metu (liktinės ligos sekimui atliktame TL-PGR tyrime IG/TCR genų persitvarkymų neaptikta, <0,001%).

Chemoterapinio gydymo eigoje pastebėtas citolizinių kepenų fermentų padidėjimas. Stabilizavimui metotreksatas buvo pakeistas į citarabiną, nutrauktas alopurinolio ir omeprazolio skyrimas, neskirtas biseptolis, o siekiant vaisiaus plaučių brandinimo prednizolonas 30 nėštumo savaitę pakeistas į deksametazoną (18 mg/d). Po gydymo korekcijos kepenų fermentų rodikliai sumažėjo. Pacientei išsivystė gestacinis ir steroidų sukeltas diabetas iki gimdymo gydytas ilgo ir trumpo veikimo insulinais. NOPHO HR A bloko 3-ą dieną pacientė (32+6 nėštumo savaitę) natūraliais takais pagimdė 1740g svorio ir 41 cm ūgio moteriškos lyties naujagimį, pagal APGAR skalę

	<i>NOPHO SR IR 15 diena</i>	<i>NOPHO SR IR 29 diena</i>	<i>Prieš I-q NOPHO HR A bloką</i>	<i>Prieš I-q NOPHO HR B bloką</i>
<i>Kaulų čiulpų tėkmės citometrija</i>	0,072%	0,003%	Neaptikta	< 0,0021% (neaptikta)
<i>KMT2A (MLL)</i>	0,71%	0,12%	Neaptikta	Neaptikta
<i>IG/TCR genų peristvarkymas</i>	0,5%	0,3%	0,02%	<0,001% (neaptikta)

Lentelė Nr.1: Minimalios liktinės ligos sekimo tyrimų rezultatai.

<i>Komplikacijos kategorija</i>	<i>Komplikacija</i>	<i>CTCAE laipsnis</i>	<i>Gydymas</i>
<u>Hematologinės kompliakcijos</u>	Hemoglobino sumažėjimas	3 laipsnis	Eritrocitų masės transfuzija
	Neutropenija	4 laipsnis	Filgrastimas ir ciprofloksacinai
	Trombocitopenija	3-4 laipsnis	Skirta intraveninė trombocitų masė
<u>Infekcinės kompliakcijos</u>	Pneumocistinė pneumonija (Pneumocystis jiroveci)	4 laipsnis	Sulfametoksazolas ir trimetoprimas
	Juostinė pūslelinė (herpes zoster)	3 laipsnis	Valaciclovirus (800mg)
<u>Nehematologinės kompliakcijos</u>	Karščiavimas ir aukšti uždegiminiai rodikliai	2-3 laipsnis	Infekcijos gydymas
	Reaktyvus monoartritas (dešinio kelio sąnario skausmas)	2 laipsnis	NVNU

Lentelė Nr.2: Komplikacijų klasifikacija pagal CTCAE v4.0

įvertintą 8/9 balais. Gimdymo dieną chemoterapija neskirta, stebėta teigiama transaminazių dinamika, netransfuzinio lygio anemija (HGB 108g/l, norma: 120-160 g/l). Dėl neišnešiotumo, sutrikusios mikrocirkuliacijos ir kvėpavimo nepakankamumo naujagimis mėnesį buvo gydomas naujagimių intensyviosios terapijos skyriuje. Po gimdymo į gydymo planą įtrauktas biseptolis, pradėta intraveninė metotreksato terapija, o laktacijos slopinimui paskirtas bromkriptinas. Praėjus mėnesiui po gimdymo atliktas kaulų čiulpų aspirato tyrimas tėkmės citometrijos metodu, nustatyta minimali liekamoji liga <0,00021% (neigiama), IG/TCR genų persitvarkymų neaptikta, patvirtinta pilna molekulinė remisija. Su ŪLL gydymu susijusios komplikacijos bei jų korekcija aprašytos 2 lentelėje.

Šių metų duomenimis pacientė išlieka molekulinėje remisijoje. Chemoterapija toliau tęsiama pagal NOPHO HR protokolą, komplikacijų nestebima. Pacientės dvejų metų amžiaus vaikas šiuo metu yra sveikas, sveikatos sutrikimų, susijusių su neišnešiotumu ar motinai nėštumo metu taikytu chemoterapiniu gydymu nėra.

4. Rezultatai

4.1. Sąvoka, ligos apibūdinimas

Ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL) yra piktybinė neoplastinė liga, kuriai būdinga nesubrendusių, nefunkcionuojančių limfoidinių ląstelių proliferacija kaulų čiulpuose, jų patekimas į kraują ir/ar ekstramedulinius organus. Nesubrendusių blastų proliferacija kaulų čiulpuose sutrikdo hemopoezę, dėl to vystosi kraujo pokyčiai kaip leukocitozė, rečiau leukopenija, blastinės infiltracijos pasekoje -

anemija, trombocitopenija, neutropenija [8]. ŪLL yra antra pagal dažnumą suaugusiems diagnozuojama ūminė leukemija [4]. Vaikams ši liga yra dažniausiai pagydoma – pastarųjų tyrimų duomenimis, išgydoma daugiau nei 90 % atvejų, tačiau suaugusiems sėkmingo gydymo rodiklis siekia mažiau nei 40 %. [9].

4.2. Ligos klasifikacija ir rizikos veiksniai

Ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL) pagal imunofenotipą skirstoma į T ląstelių (T-ŪLL) ir B ląstelių pirmtakų (B-ŪLL) tipus. Suaugusiems B-ŪLL sudaro apie 75 % atvejų, likusią dalį sudaro T-ŪLL [10]. Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos 2016 metų nuostatus, ŪLL smulkiau klasifikuojama į subtipus pagal genetinius faktorius [11,12]. Apie 20-30 % B ląstelių ŪLL sergančių suaugusiųjų nustatoma Filadelfijos chromosoma, citogenetiškai aprašoma kaip t(9;22)(q34.1;q11.2), dėl kurios susiformuoja BCR::ABL1 genas. Ši mutacija lemia padidėjusio aktyvumo tirozino kinazės, sukeliančios nekontroliuojamą ląstelių proliferaciją, sintezę [13,14].

Nors dauguma ŪLL atvejų išsivysto sveikiems, predisponuojančių faktorių neturintiems asmenims, kai kurie įgimti sindromai, tokie kaip Dauno sindromas, Fanconi anemija, ataksija telangiektazija, Bloomo sindromas padidina tikimybę susirgti šia liga. Rizika susirgti ŪLL taip pat didėja pacientams su paveldimų genų variantais: ARID5B, IKZF1, CEBPE, CDKN2A arba CDKN2B, PIP4K2A, ETV6, esant Konstitucinei Robertsono translokacijai tarp 15 ir 21 chromosomų, rob(15;21)(q10;q10), esant vieno nukleotido polimorfizmui: rs12402181 miR-3117 ir rs62571442 miR-3689d2. Kiti predisponuojantys faktoriai yra pesticidų poveikis, jonizuojanti spinduliuotė ar virusai (Epštein-Baro virusas, ŽIV) [2,15]. Asmenys, kuriems praityje buvo taikyta chemoterapija, gydymas spinduline terapija, ar

imunosupresinis gydymas taip pat turi didesnę leukemijos išsivystymo riziką. Tam tikri chemoterapiniai preparatai, pavyzdžiui, alkilinantys preparatai, platinos dariniai ir topoizomerazės II inhibitoriai, yra susiję su didesne šios ligos išsivystymo rizika. Santykinė rizika radioterapijos atveju yra 2,4; alkilinančių vaistų - 10, o derinio - 17,4 [16].

4.3. Ligos patogenezė

Hematopoezė yra griežtai reguliuojamas procesas, kurio metu kamieninės ląstelės kaulų čiulpuose ar limfiniuose audiniuose diferencijuojasi į įvairias kraujo ląsteles. T ir B ląstelių hematopoezė vyksta per keletą etapų, kurių metu nesubrendę limfoidiniai progenitoriai tampa funkcionaliais T arba B limfocitais. Genetinės klaidos, tokios kaip abipusės chromosomų translokacijos, taškinės mutacijos ir epigenetiniai pokyčiai, gali sutrikdyti šių kamieninių ląstelių brendimą, stabdydamos jų diferenciaciją ir sukeldamos nekontroliuojamą nesubrendusių leukeminių T ir B ląstelių proliferaciją [17].

ŪLL dažnai būdingas B ir T ląstelių prekursorių diferenciacijos blokas. Šie limfoidiniai progenitoriai gali infiltruoti kaulų čiulpus, periferinį kraują ir ekstramedulinius audinius, tokius kaip centrinė nervų sistema [18]. Vėžinės ląstelės taip pat geba išvengti imuninės sistemos kontrolės, pažeisdamos komponentus, atsakingus už priešvėžinį atsaką. Vienas reikšmingų imuninio atsako išvengimo būdų yra audinių suderinamumo komplekso I klasės molekulių kiekio sumažėjimas, dėl kurio citotoksiniai T limfocitai nebesugeba atpažinti vėžinių ląstelių [19].

4.4. Klinikiniai simptomai ir nėštumas

Pacientės dažnai kreipiasi į pirminės sveikatos priežiūros gydytoją ar skubios pagalbos skyrių su nespecifiniais nusiskundimais. Simptomai paprastai atsiranda dėl kloninių limfoidinių pirmtakų (blastų)

prolifracijos su sutrikusia diferenciacija bei normalią hemopoezę slopinančių veiksnių, dėl kurių vystosi leukocitozė. Leukocitozė gali sukelti leukostazę, kurios metu leukeminiai blastai kaupiasi kraujagyslėse ir gali dalinai ar visiškai užimti jų spindį. Ši būklė pasireiškia dispnėja, hipoksija, karščiavimu, regėjimo sutrikimais, galvos skausmais bei sąmonės sutrikimais. Esant sutrikusiai hemopoezei, dėl visų kraujo ląstelių komponentų gamybos sutrikimų pacientės taip pat skundžiasi nuovargiu, galvos svaigimu, odos blyškumu, padidėjusiu polinkiu kraujavimui, pasireiškia dažnesnės infekcinės komplikacijos [20,21]. ŪLL gali pasireikšti limfadenopatija, hepatomegalija ir splenomegalija. Maždaug 5-8 % pacientų, sergančių B-ląstelių ŪLL, pasireiškia CNS pažeidimai, tokie kaip galvos skausmai ar meninginės infiltracijos. Taip pat gali pasireikšti kaulų skausmai [15,20].

4.5. Nėštumas ir diagnostika

ŪLL diagnozuojama atliekant kaulų čiulpų aspiracijos ir/ar biopsijos tyrimus. Dažnai nustatoma, kad kaulų čiulpai yra hiperceliuliniai, su nedideliu kiekiu normalių kraujodaros ląstelių ir proliferavusia limfoblastų populiacija. Pagal PSO kriterijus, ŪLL diagnozuojama, kai kaulų čiulpų aspirate arba periferiniame kraujyje yra daugiau nei 20 % blastų. Tekmės citometrija su imunofenotipavimu (ŪLL: CD19+, CD20+, CD22+, CD2+, CD7+, CD3+, TDT) patvirtina ūminės leukemijos diagnozę, T ar B variantą, diferencijuoja nuo kitų kraujodaros sistemos susirgimų (pvz.: limfomų). Genetiniais tyrimais nustatomi specifiniai leukemijos variantai ir prognostiniai faktoriai, padedantys stratifikuoti leukemiją į rizikos grupes bei parinkti optimalų gydymą (BCR/ABL teigiama ŪLL, KMT2A teigiama ŪLL). Leukemijos plitimas į CNS patvirtinamas likvoro tyrimu, o esant būdingai klinikai - galvos smegenų MRT [13,15,20].

Suaugusieji, turintys ŪLL su BCR/ABL translokacija sudaro ketvirtadalį visų ŪLL atvejų [22].

Leukemijos diagnostika nėštumo metu yra sudėtingesnė nei nesilaukiančioms moterims, kadangi tokios būklės kaip pancitopenija dažnai išsivysto nėštumo metu ir gali būti klaidingai palaikomos įprastais nėštumo požymiais. Jei nustatoma neutropenija, rekomenduojama šią būklę stebėti, o aptikus cirkuliuojančių blastų – atlikti kaulų čiulpų tyrimą. Leukemijos diagnostikos kriterijai nėščiosioms yra tokie patys kaip ir kitiems pacientams [23].

4.6. Gydymas

Ūminės limfoblastinės leukemijos (ŪLL) gydymas susideda iš trijų fazių – indukcijos, konsolidacijos ir palaikomojo gydymo, trunkančio apie 2,5 metų [24,25]. Gydymo metu taip pat atliekama neuroleukemijos profilaktika. Gydymo principai nėštumo metu tokie patys kaip ir kitiems pacientams. Gydymo planas parenkamas atsižvelgiant į pacientės būklę ir nėštumo trimestrą. Ligos prognozę lemia rizikos veiksniai ir simptomų intensyvumas. Indukcijos fazė priklausomai nuo pasirinkto gydymo protokolo gali apimti įvairius chemoterapinius preparatus trunka 4 savaites. Indukcijos tikslas yra pasiekti visišką remisiją bei atkurti hemopoezės balansą. Jei remisija po indukcijos negaunama, didinamas gydymo intensyvumas, išskirtiniais atvejais svarstant ir alogeninę kaulų čiulpų transplantaciją [24,26].

Pasibaigus indukcijos fazei ir pasiekus remisiją, gydymas tęsiamas konsolidacijos fazėje, Konsolidacijos fazėje naudojami vaistai ir jų dozavimas įvairiuose protokoluose šiek tiek skiriasi. CNS leukemijos profilaktikai skiriama intratekalinė chemoterapija. Palaikomoji terapija trunka dar 2-3 metus po indukcijos [27].

Konsolidacijos ir palaikomojo gydymo fazės vyksta jau po vaiko gimimo. Gydymo metu

nerekomenduojama maitinti krūtimi, nes chemoterapiniai preparatai gali patekti į motinos pieną. Norint maitinti krūtimi, reikia palaukti mažiausiai dvi savaites po paskutinės chemoterapinių preparatų dozės [25,28,29].

Pirmojo trimestro metu rekomenduojama vengti chemoterapijos dėl žalingo poveikio vaisiaus organogenezės metu (2-8 savaitės po apvaisinimo), kuomet vaisius yra jautriausias teratogeniniam preparatų poveikiui [30,31]. Pranešama apie tokius pašalinius chemoterapinių preparatų poveikius kaip vaisiaus augimo sulėtėjimas, vaisiaus intrauterinė ar neonatalinė mirtis, neišnešiotumas bei mielosupresija. Literatūroje pateikiamos gydymo rekomendacijos diagnozavus ŪLL pirmojo trimestro metu skiriasi. Kai kuriuose šaltiniuose prieš pradėdant chemoterapiją rekomenduojamas nėštumo nutraukimas, tačiau taip pat pateikiama galimybė išsaugoti nėštumą, skiriant trumpą steroidų kursą ir pradėdant gydymą citotoksinais chemoterapiniais preparatais pasibaigus embriogenezės laikotarpiui [25,30,31]. 2021 metais publikuotame kohortiniame tyrime apie chemoterapijos skyrimo laiką nėštumo metu teigiama, jog pavojingiausias laikotarpis yra pirmos 12 nėštumo savaičių, o pasiekus antrąjį trimestrą rizika mažėja [32]. Nors yra duomenų apie chemoterapijos skyrimą nepaisant nėštumo trimestro, daugelyje šaltinių teigiama, jog chemoterapinis gydymas neturėtų būti taikomas iki antrojo trimestro pradžios. Antrojo ir trečiojo trimestro metu skiriamas įprastas chemoterapinis gydymas, stebima vaisiaus būklė. Kilus priešlaikinio gimdymo grėsmei sprendžiama dėl vaisiaus plaučių brandinimo kortikosteroidais [27,32,33].

Siekiant išvengti pancitopenijos rizikos gimdymo metu, sulaukus 30-32 nėštumo savaitės rekomenduojama gimdymo indukcija [1,25]. Pasirenkant gimdymo būdą, reikia atsižvelgti į kraujo rodiklius ir atlikti Cezario pjūvį tik esant

ginekologinėms indikacijoms bei normaliam trombocitų kiekiui, siekiant išvengti didelės kraujavimo rizikos. Jei ŪLL diagnozuojama trečiojo trimestro pabaigoje, rekomenduojama nukelti gydymo pradžią po gimdymo, jei leidžia gimdyvės būklė. Maždaug nuo 35 gestacijos savaitės gimdymas gali prasidėti spontaniškai, o dėl galimos kaulų čiulpų funkcijos neatsistatymo rekomenduojama vengti gimdymo maždaug tris savaites po chemoterapijos skyrimo. Pacientėms, kurioms liga diagnozuojama antrojo nėštumo trimestro metu arba trečiojo trimestro pradžioje, chemoterapijos skyrimas yra būtinas, kadangi laukimas iki gimdymo termino kelia didelę riziką pacientės ir vaisiaus gyvybei [24,27,31].

Literatūroje pateikiami ŪLL gydymo trečiojo trimestro metu atvejai rodo skirtingus vaistų pasirinkimus. Viename tyrime aprašyti du atvejai, kuomet ŪLL diagnozavus trečiame trimestre gydymui buvo pasirinkta indukcinė chemoterapija, po kurios pacientės pasiekė visišką remisiją [1]. Kitame tyrime aprašytas atvejis, kai antrojo trimestro metu (26 savaitę) pacientei buvo skirta Hyper-CVAD vaistų kombinacija, o po 4 savaites trukusios indukcijos (sulaukus 30 nėštumo savaitės) buvo atlikta Cezario pjūvio operacija [30]. Abiejuose paminėtuose atvejuose pacientės pasiekė remisiją, tačiau įvyko recidyvai. 2023 metais vienos Indijos ligoninės atliktoje apžvalgoje minimos penkios ŪLL nėštumo metu susirgusios pacientės. Keturioms iš jų gydymas buvo parinktas pagal BFM-2002 protokolą, vienai – pagal E-WALL protokolą. Trims iš jų liga diagnozuota ir chemoterapija pradėta trečiojo trimestro metu, o dviem – antrojo (26 ir 24 sav.). Visos penkios moterys pagimdė gyvus vaikus be malformacijų [28].

4.7. Gydymo poveikis vaisiui

Antimetabolitų grupės vaistas metotreksatas, dažnai naudojamas ūminės limfoblastinės leukemijos

(ŪLL) gydyme didelėmis dozėmis, gali sukelti vaisiaus sindromą, pasižymintį ausų, kaukolės deformacijomis ir mikrognatija, todėl rekomenduojama šio vaisto neskirti iki trečiojo nėštumo trimestro. Kitas antimetabolitas citarabinas, vartojamas pirmojo trimestro metu, gali indukuoti galūnių malformacijas tiek monoterapijoje, tiek kartu su doksorubicinu, prednizonu ar vinkristinu. Skiriant citarabiną antruoju ir trečiuoju trimestro metu gali sulėtėti vaisiaus augimas, išsivystyti citopenijos, gastroenteritas bei intrauterinė ar neonatalinė mirtis [25]. Tirozino kinazės inhibitoriai, naudojami esant ŪLL su Filadelfijos chromosoma, siejami su vaisiaus mirtimi, persileidimu ar mažesniu naujagimio svoriu, ypač jei vartojami pirmojo trimestro metu. Tačiau šie vaistai laikomi saugiais antruoju ir trečiuoju trimestro laikotarpiais. Alkilinantis preparatas ciklofosfamidai, skiriamas pirmojo trimestro metu, gali sukelti gomurio vientisumo defektus, kojų pirštų neišsivystymą, akių anomalijas. Skiriant šį preparatą antruoju ar trečiuoju trimestru, gali atsirasti stemplės atrezija ir apatinės tuščiosios venos anomalijos [23,26]. Svarbu pažymėti, jog pacienčių, kurios pasirenka atidėti gydymą iki vėlesnio nėštumo laikotarpio ar gimdymo, mirtingumas yra didesnis lyginant su pacientėmis, kurioms chemoterapija skiriama nedelsiant po ŪLL diagnozės [31,32,34].

5. Išvados

Ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL) nėštumo metu yra reta, tačiau sudėtinga būklė. Siekiant išsaugoti tiek motinos, tiek vaisiaus gyvybes reikia tinkamos, laiku atliktos diagnostikos ir individualizuoto gydymo plano. ŪLL simptomai, tokie kaip pancitopenija, nėštumo metu gali būti palaikomi įprastais fiziologiniais pokyčiais. Tiksliai ligos diagnozei būtina kaulų čiulpų biopsija ir imunofenotipavimas bei genetiniai tyrimai. ŪLL

gydymo nėštumo metu taktika priklauso nuo nėštumo trimestro. Pirmojo trimestro metu chemoterapijos reikėtų vengti dėl didelės teratogeninio poveikio bei intrauterinės mirties rizikos, o antrąjį ir trečiąjį trimestrais galimų komplikacijų rizika yra mažesnė, todėl būtina pritaikyti adekvatų, veiksmingą gydymą. Laiku pradėtas gydymas, multidisciplininė komandinė priežiūra, savalaikis komplikacijų gydymas padidina motinos išgyvenamumo rodiklius ir sumažina vaisiaus komplikacijų riziką. Aptartas atvejis patvirtina, kad multidisciplininė priežiūra gali lemti pilną ūminės leukemijos kontrolę motinai ir palankias vaisiaus išėitis.

Literatūros šaltiniai:

1. Zhu D, Tang D, Chai X, Zhang G, Wang Y. Acute leukemia in pregnancy: a single institutional experience with 21 cases at 10 years and a review of the literature. *Ann Med.* 2021 m. sausio 6 d.;53(1):567–75.
2. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017 m. birželio 30 d.;7(6):e577–e577.
3. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2015 m. rugpjūčio 17 d.;121(15):2517–28.
4. Chennamadhavuni A, Lyengar V, Mukkamalla SKR, Shimanovsky A. *Leukemia.* 2024.
5. Hao T, Li-Talley M, Buck A, Chen W. An emerging trend of rapid increase of leukemia but not all cancers in the aging population in the United States. *Sci Rep.* 2019 m. rugpjūčio 19 d.;9(1):12070.
6. Nadeem S, Elahi E, Iftikhar I, Umar S, Ahsan B, Ahmad U, ir kt. Management of Acute Lymphoblastic Leukemia During Pregnancy: A Case

Report and Review of the Literature. *Cureus*. 2024 m. sausio 18 d.;

7. Huang FL, Yu SJ, Li CL. Role of Autophagy and Apoptosis in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Control*. 2021 m. sausio 1 d.;28:107327482110191.

8. Radadiya A, Zhu W, Coricello A, Alcaro S, Richards NGJ. Improving the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biochemistry*. 2020 m. rugsėjo 8 d.;59(35):3193–200.

9. Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. *J Hematol Oncol*. 2020 m. gruodžio 5 d.;13(1):70.

10. Panuciak K, Margas M, Makowska K, Lejman M. Insights into Modern Therapeutic Approaches in Pediatric Acute Leukemias. *Cells*. 2022 m. sausio 2 d.;11(1):139.

11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, ir kt. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 m. rugsėjo 15 d.;140(11):1200–28.

12. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, ir kt. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 m. liepos 22 d.;36(7):1720–48.

13. Stelljes M, Marks DI, Giebel S. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing; 2024. p. 649–57.

14. Kang ZJ, Liu YF, Xu LZ, Long ZJ, Huang D, Yang Y, ir kt. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer*. 2016 m. gruodžio 27 d.;35(1):48.

15. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2020 m. balandžio;395(10230):1146–62.

16. Tebbi CK. Etiology of Acute Leukemia: A Review. *Cancers (Basel)*. 2021 m. gegužės 8 d.;13(9):2256.

17. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020 m. birželio;10(6):a034819.

18. Maimaitiyiming Y, Ye L, Yang T, Yu W, Naranmandura H. Linear and Circular Long Non-Coding RNAs in Acute Lymphoblastic Leukemia: From Pathogenesis to Classification and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022 m. balandžio 18 d.;23(8):4442.

19. Pastorczak A, Domka K, Fidyk K, Poprzeczko M, Firczuk M. Mechanisms of Immune Evasion in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2021 m. kovo 26 d.;13(7):1536.

20. Blackburn LM, Bender S, Brown S. Acute Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Semin Oncol Nurs*. 2019 m. gruodžio;35(6):150950.

21. Ali AM, Mirrakhimov AE, Abboud CN, Cashen AF. Leukostasis in adult acute hyperleukocytic leukemia: a clinician's digest. *Hematol Oncol*. 2016 m. birželio 27 d.;34(2):69–78.

22. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi-Kashani F, Short NJ, Jabbour E. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: current treatments and future perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018 m. kovo;16(3):216–23.

23. Baltazar Y C. Leukemia During Pregnancy. *Obstet Gynecol Int J*. 2017 m. balandžio 26 d.;6(6).

24. Gökbüget N, Hoelzer D. Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin Hematol*. 2009 m. sausio;46(1):64–75.

25. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood*. 2014 m. vasario 13 d.;123(7):974–84.

26. Pieters R, Carroll WL. Biology and Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010 m. vasario;24(1):1–18.
27. Nadeem S, Elahi E, Iftikhar I, Umar S, Ahsan B, Ahmad U, ir kt. Management of Acute Lymphoblastic Leukemia During Pregnancy: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus.* 2024 m. sausio 18 d.;
28. Bhattacharjee S, Ghosh S, Ray SS, Samanta S, Sinha N, Saha S, ir kt. Pregnancy and Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Series and Review of Literature. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology.* 2023 m. gegužės 17 d.;
29. Saleh AJM, Alhejazi A, Ahmed SO, Al Mohareb F, AlSharif F, AlZahrani H, ir kt. Leukemia during pregnancy: Long term follow up of 32 cases from a single institution. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2014 m. birželio;7(2):63–8.
30. Ticku J, Oberoi S, Friend S, Busowski J, Langenstroer M, Baidas S. Acute lymphoblastic leukemia in pregnancy: a case report with literature review. *Ther Adv Hematol.* 2013 m. spalio 5 d.;4(5):313–9.
31. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004 m. gegužės;5(5):283–91.
32. van Gerwen M, Maggen C, Cardonick E, Verwaaijen EJ, van den Heuvel-Eibrink M, Shmakov RG, ir kt. Association of Chemotherapy Timing in Pregnancy With Congenital Malformation. *JAMA Netw Open.* 2021 m. birželio 9 d.;4(6):e2113180.
33. Wolters V, Heimovaara J, Maggen C, Cardonick E, Boere I, Lenaerts L, ir kt. Management of pregnancy in women with cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2021 m. kovo 1 d.;31(3):314–22.
34. Wang P, Yang Z, Shan M, Lu S, Zhang L, Li S, ir kt. Pregnancy Complicated with Acute Leukemia: An Eight-Year Retrospective Study of Maternal and Fetal Outcomes. *SSRN Electronic Journal.* 2021 m.;