

**Nona Giornata Fiorentina  
dedicata ai pazienti con  
malattie mieloproliferative  
croniche**

**Sabato 20 maggio 2023**

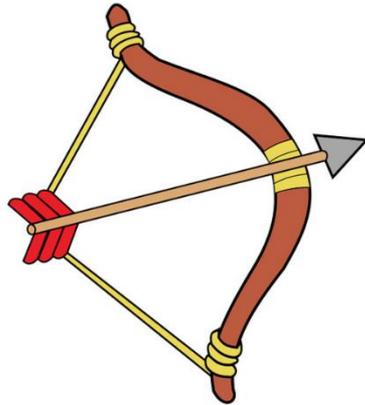
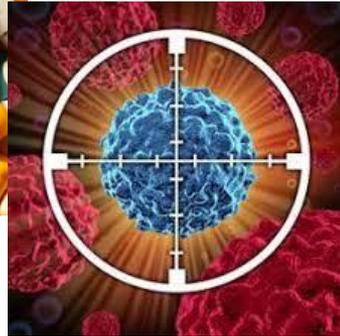
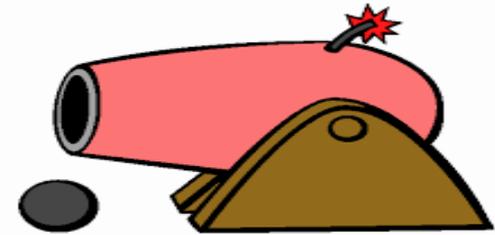
**“Gravidanza nelle MPN, si o no?”**

***Elisabetta Abruzzese***

***Ematologia  
Ospedale S. Eugenio, Roma***



# XXII secolo e terapie mirate



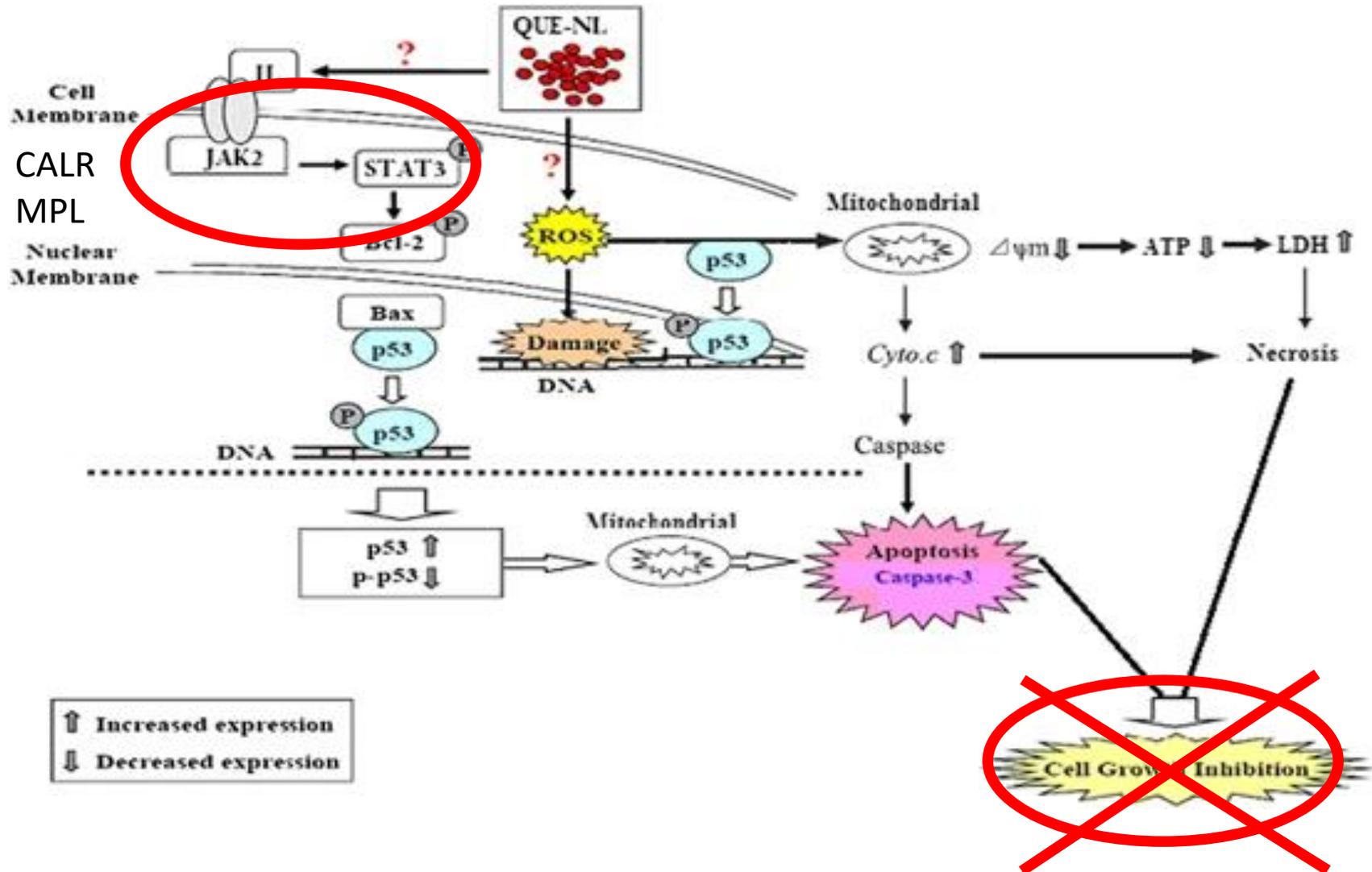
# Trattamento delle MPN in I linea

- Oncocarbide
- Cortisone
- Androgeni
- EPO
- Talidomide

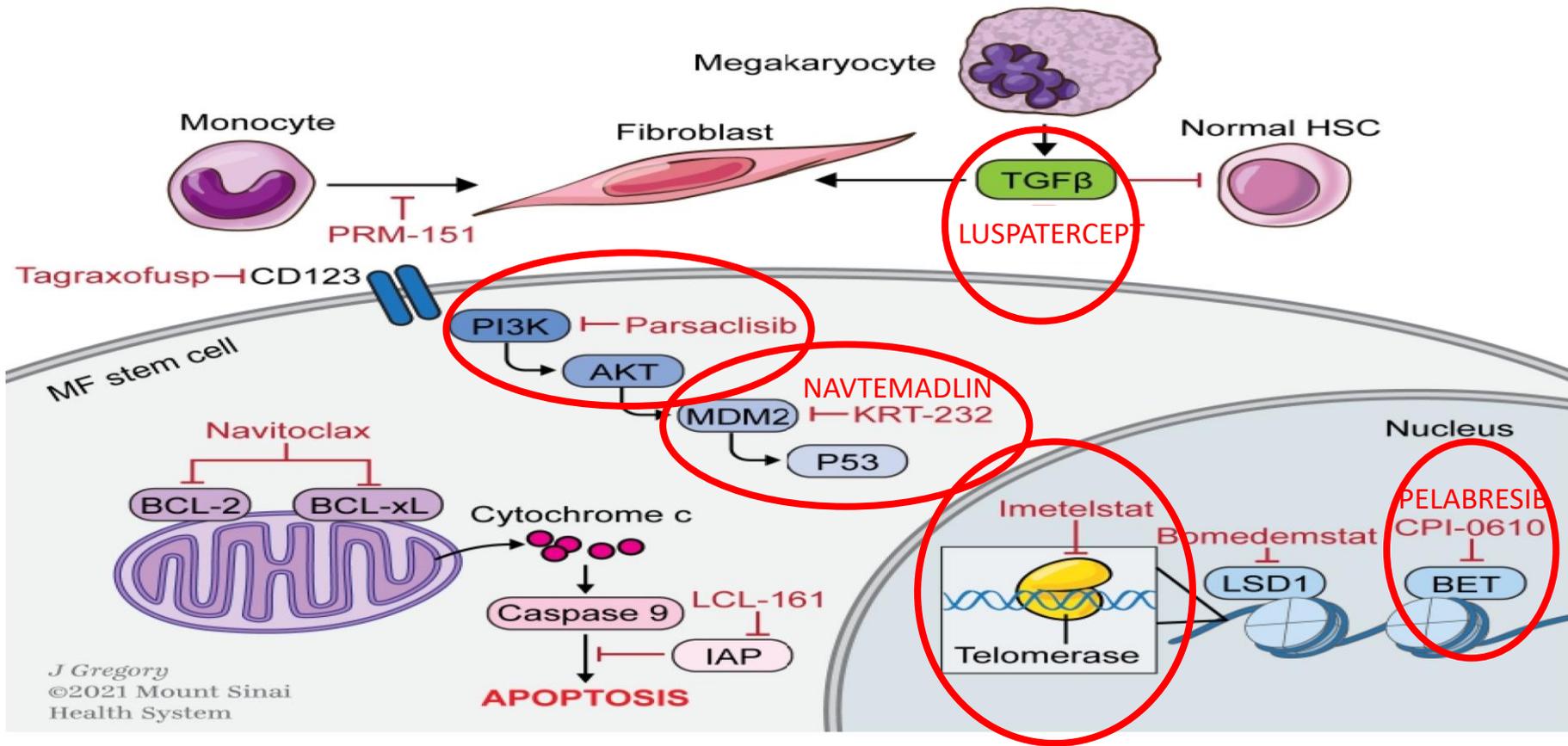
- Ruxolitinib



# Alterazione via JAK-STAT



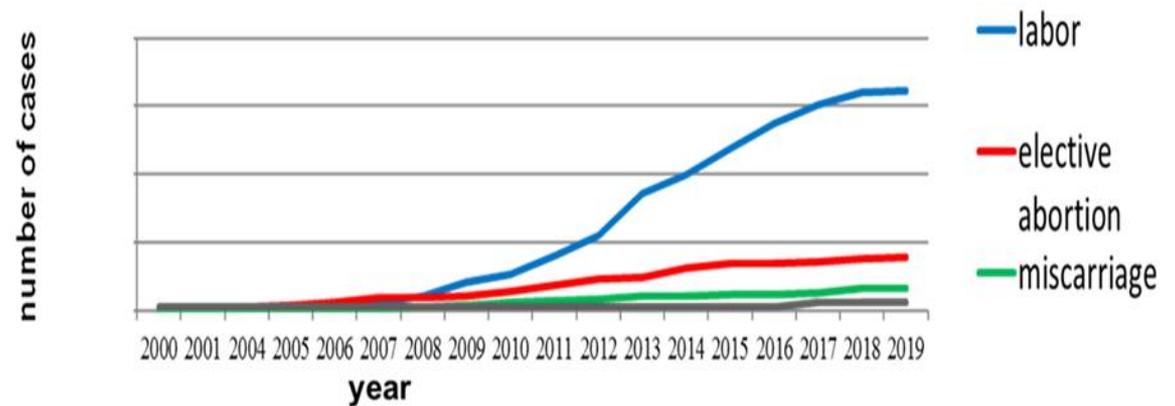
# Nuove molecole alla riscossa



D.Tremblay and J. Mascarenhas. Next Generation Therapeutics for the Treatment of Myelofibrosis. Cells, 2021

# Un «effetto collaterale» delle terapie di successo...

... l'incremento delle nascite!



Courtesy of E. Chelysheva

# Gestione della procreazione

Inizia dalla diagnosi.

E' necessario discutere di fertilità, contraccezione, procreazione, gravidanza.

Il medico deve valutare il tipo di trattamento anche base a questo aspetto.

Un'efficace contraccezione è fortemente raccomandata all'inizio del trattamento  
Nei pazienti in età fertile.



# Patologia ematologica e procreazione

Patologie ematologiche frequenti nei giovani

progressi diagnostico-terapeutici

aumento dell'età alla prima gravidanza

percentuali di guarigione/sopravvivenza in aumento



coppie desiderose di prole dopo un percorso oncologico



# MPN e gravidanza

- Sebbene le diagnosi di MPN siano più frequenti nella sesta o settima decade di vita, circa il 20% dei pazienti con trombocitemia essenziale e il 15% dei pazienti con policitemia vera hanno meno di 40 anni.
- Inoltre, dato l'uso diffuso di esami periodici e il crescente accesso all'analisi mutazionale, le MPN sono diagnosticate sempre più precocemente (es. poliaborto).
- In combinazione con la tendenza della società all'avanzare dell'età materna, le MPN vengono identificate sempre più spesso nelle donne in gravidanza o che stanno pianificando una gravidanza.
- Ci sono informazioni limitate sugli esiti fetali e materni e sulla gestione ottimale della gravidanza nelle pazienti con MPN, con la maggior parte della guida da revisioni narrative e opinioni di esperti. È stato riportato che la gravidanza con MPN è associata a trombosi materna, emorragia e disfunzione placentare che portano a limitazione o perdita della crescita fetale.

# Presa in carico

## **La gestione della fertilità inizia dalla diagnosi**

Team multidisciplinare (ematologo, ginecologo, neonatologo, andrologo, psicologo, sessuologo, PMA)

## **Valutazione della fertilità e adozione misure atte al mantenimento della stessa**

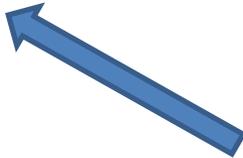
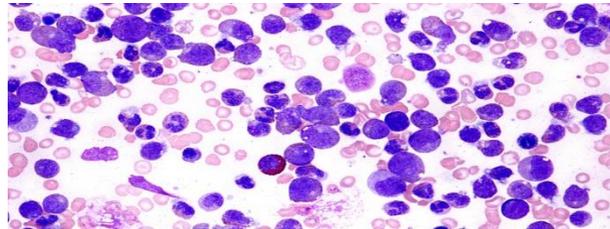
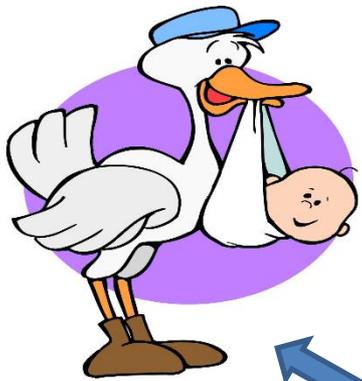
- Criopreservazione liquido seminale
- Raccolta ovociti dopo stimolazione ovarica
- Congelamento tessuto ovarico
- Protezione funzionalità ovarica durante il trattamento

## **-Supporto ed informazione volti al concepimento**

## **-Gestione gravidanza e parto**

## **-Follow up neonato-mamma-malattia**

# Cosa considerare?



© Can Stock Photo - csp6691337

# Fattori influenzanti le decisioni terapeutiche

## 1- legati alla malattia:

- biologia della neoplasia (aggressiva vs indolente, fattori di rischio)
- stato della malattia (esordio, remissione, mantenimento)
- tipo di farmaco di esposizione
- durata dell'esposizione fetale a radiazioni/farmaci (dose totale)

## 2- legati alla paziente:

- fattori psico fisiologici ed etici (età, parità, ambiente socio-culturale, religione, volontà informata)

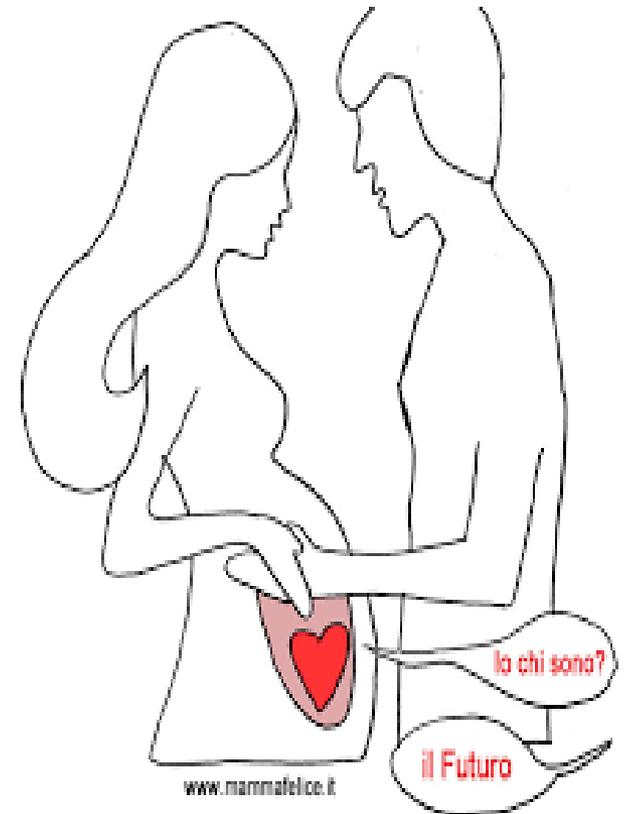
## 3- legati alla gravidanza:

- status della gravidanza (settimana di gestazione)
- andamento della gravidanza
- esposizione in rapporto alla settimana di gestazione

**Ogni caso di gravidanza deve essere singolarmente considerato e discusso collegialmente ed insieme ai diretti interessati (paziente e coniuge)**

# Possibili situazioni

- 1- paziente in gravidanza che fa diagnosi di patologia ematologica
- 2- paziente che in corso di terapia presenta una gravidanza (non programmata)
- 3- paziente che dopo terapia o in corso di terapia cronica o di mantenimento programma una gravidanza



La gravidanza non sembra influenzare negativamente il decorso naturale e la prognosi delle MPD. Tuttavia, la fertilità potrebbe essere ridotta e complicazioni trombotiche o emorragiche devono essere considerate.

Nella PV, il numero di gravidanze segnalate è basso. Mantenere Ht al di sotto del 45% è della massima importanza in relazione all'esito della gravidanza. Le complicanze trombotiche sono più frequenti.

Più rari i casi di MF con pochi casi riportati in letteratura. Importante la diagnosi precoce, in quanto in alcuni casi la stessa era stata effettuata dopo un esito sfavorevole della gravidanza.

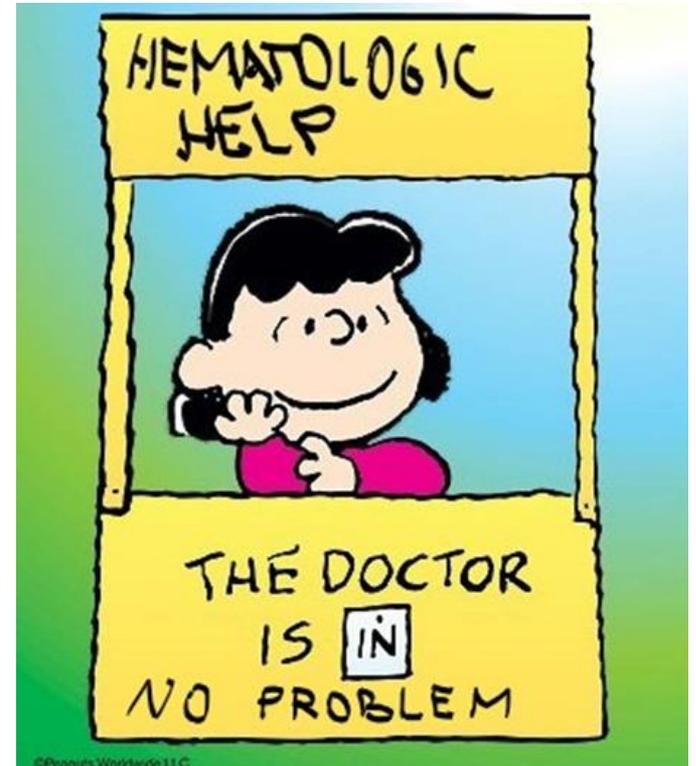
## MPN

Nella TE l'aborto nel primo trimestre è la complicanza più frequente, ma si osservano anche un aumento della mortalità perinatale e parto prematuro. Infarti placentari dovuti a trombosi possono manifestarsi. Le complicanze trombotiche o emorragiche materne sono rare ma sono più comuni di quelle osservate nella gravidanza normale. L'esito della gravidanza sembra essere influenzato positivamente dall'aspirina, almeno in alcuni casi. Il valore della citoriduzione e/o della profilassi con eparina va considerato caso per caso.

I farmaci citoriduttori dovrebbero essere generalmente evitati, se possibile, almeno fino a dopo il primo trimestre di gravidanza, l'interferone-alfa sembra essere il farmaco di scelta quando è indicata la mielosoppressione.

# Farmaci usati nelle MPN

- TKI
- Ruxolitinib
- IFN
- HU
- Anagrelide



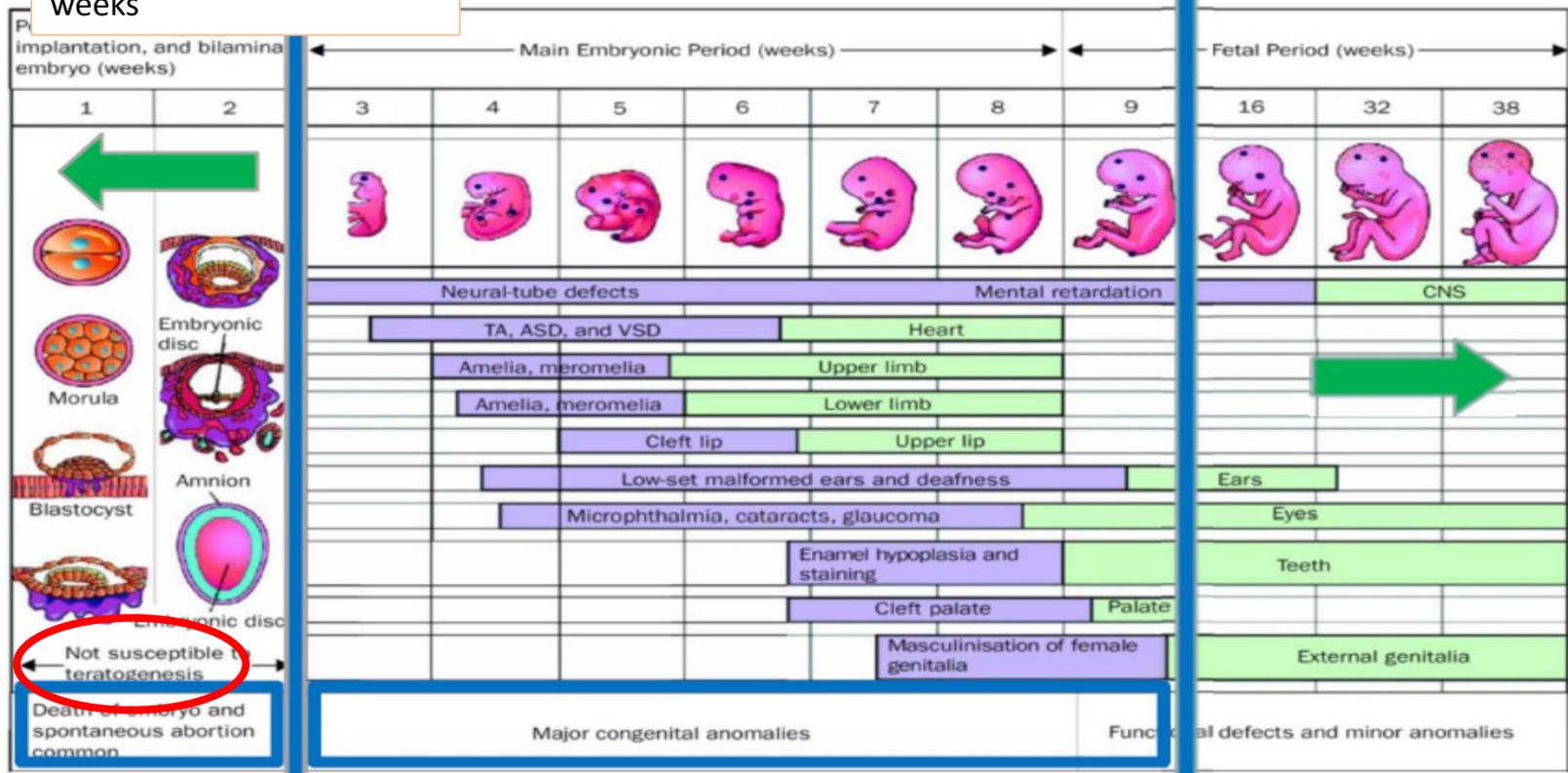
# Periodo critico dello sviluppo neonatale

First obstetrician 4-5 weeks

Weeks 6-10 - major organogenesis

> week 12-16 – fetal period

+ 2 wks



Non ci sono segnalazioni di gravidanza in donne che ricevono inibitori di JAK2. In uno studio sullo sviluppo pre e post-natale nei ratti, ad animali gravidi è stato somministrato ruxolitinib dall'impianto all'allattamento a dosi fino al doppio della dose massima terapeutica dell'uomo. Non ci sono stati risultati avversi correlati al farmaco nei cuccioli per gli indici di fertilità o per i parametri di sopravvivenza, crescita e sviluppo materni o fetali alla dose più alta valutata.

Il farmaco è stato somministrato per via orale a ratti o conigli gravidi durante il periodo dell'organogenesi. Non è segnalata teratogenicità. Tuttavia, sono state osservate diminuzioni di circa il 9% del peso fetale nei ratti e nei conigli alla dose massima somministrata.

Non è comunque indicato l'uso degli inibitori JAK in gravidanza.

L'interferone non è associato alla perdita fetale nonostante il suo uso nel primo trimestre. Mostra proprietà antiproliferative su una varietà di cellule e inibisce la crescita dei megacariociti indotta dalla trombopoietina. L'aggiunta precoce di interferone può migliorare l'ipoperfusione placentare.

Cinque gravidanze umane in cui le donne sono rimaste incinte mentre ricevevano dosi di ANAGRELIDE da 1 a 4 mg/die. L'assunzione di farmaci è stata interrotta in ogni caso quando sono state diagnosticate gravidanze (tempo non specificato) e tutte e 5 le donne hanno partorito bambini normali (Argyris. Pacchetto di approvazione dei farmaci. Revisione. 16/12/1998)

# MPN Ph- e gravidanza: istruzioni per l'uso...

Gangat, N., & Tefferi, A. (2020). Myeloproliferative neoplasms and pregnancy: overview and practice recommendations. American Journal of Hematology. doi:10.1002/ajh.26067

JAMA  
Network | **Open**<sup>™</sup>



Original Investigation | Hematology

## Association of Treatments for Myeloproliferative Neoplasms During Pregnancy With Birth Rates and Maternal Outcomes A Systematic Review and Meta-analysis

Dawn Maze, MD, FRCPC, MSc; Sajida Kazi, MBBS, FRCPath, MRCP; Vikas Gupta, MD, FRCP, FRCPath; Ann Kinga Malinowski, MD, MSc, FRCSC; Rouhi Fazelzad, BSc, MSt; Prakesh S. Shah, MSc, MBBS, MD, DCH, MRCP, FRCPC; Nadine Shehata, MD, FRCPC, MSc

Martin Griesshammer, Parvis Sadjadian & Kai Wille (2018): Contemporary management of patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms during pregnancy, Expert Review of Hematology

# Trombocitemia essenziale

- La trombocitemia non costituisce di per sé motivo di controindicazione alla gravidanza. Infatti, le complicanze materne nelle pazienti con trombocitemia non risultano mai letali e sono comunque di poco superiori a quelle della popolazione generale.
- Peraltro, l'incidenza di complicanze fetali, con perdita del feto, è di 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione di controllo, ma interessa comunque solo circa un quarto delle gravidanze, ed in questi ultimi anni è in continua riduzione, grazie alla crescente collaborazione tra ematologi e ginecologi.
- Nel caso in cui la donna con trombocitemia assuma farmaci citoreducitivi è opportuno discutere con l'ematologo la programmazione del concepimento, per quanto possibile, per sospendere o cambiare tali farmaci. Non è chiaro se l'aspirina assunta durante la gravidanza riduca in maniera apprezzabile il rischio di perdita del feto, e la scelta di assumerla va fatta caso per caso, d'accordo con l'ematologo di riferimento.
- L'impiego di eparina a basso peso molecolare è certamente giustificato nelle pazienti ad elevato rischio trombotico e più in generale è indicato nel periodo post-parto.

# Studio retrospettivo: donne in gravidanza con PV

## Ruolo JAK2V617

No. of patients	15
Median age at diagnosis, years (range)	33.2 (9.1-39.1)
Median follow-up, years (range)	17 (2.9-33)
Median WBC at diagnosis, $\times 10^9/L$ (range)	10 (5.9-21)
Median Hb at diagnosis, g/L (range)	164 (153-200)
Median Ht at diagnosis, % (range)	49.6 (46-50)
Median plts count at diagnosis, $\times 10^9/L$ (range)	656 (484-985)
Median age at conception, years (range)	34.1 (24.1-39.3)
Patients with at least 1 abortion risk factor <sup>a</sup> , n (%)	6 (40)
Patients with at least 1 miscarriage, n (%)	7 (46.7)

<sup>a</sup> Age, smoking, diabetes, hypertension, and thyroopathy.

Lo studio ha confermato che:

- **donne in gravidanza con PV hanno un aumento rischio di perdita del feto (37.5% dei casi valutati)**
- **l'alto tasso di aborti sembra correlato alla presenza della mutazione JAK2V617 (mutazione presente nel 16.7% delle donne che non hanno portato a termine la gravidanza)**
- **l'utilizzo della terapia anti-trombotica sembra ridurre questo rischio**

E234 | WILEY | AJH

Received: 30 May 2018 | Revised: 14 June 2018 | Accepted: 15 June 2018  
DOI: 10.1002/ajh.25210

### Pregnancy outcome and management of 25 pregnancies in women with polycythemia vera

Bertozzi I et al. 2018 Am J Hematol. Sep;93(9):E234

HemaSphere



Letter  
Open Access

### Outcome of 129 Pregnancies in Polycythemia Vera Patients: A Report of the European LeukemiaNET

Kai Wille<sup>1,\*</sup>, Maja Brouka<sup>1,\*</sup>, Johannes Bernhardt<sup>1</sup>, Axel Rüfer<sup>2</sup>, Emilia Niculescu-Mizil<sup>3</sup>, Mirjana Gotic<sup>4</sup>, Susanne Isfort<sup>5,6</sup>, Steffen Koschmieder<sup>5,6</sup>, Tiziano Barbui<sup>7</sup>, Parvis Sadjadian<sup>1</sup>, Tatjana Becker<sup>1</sup>, Vera Kolatzki<sup>1</sup>, Raphael Meixner<sup>8</sup>, Hannah Marchi<sup>8,9</sup>, Christiane Fuchs<sup>8,9</sup>, Frank Stegelmann<sup>10</sup>, Konstanze Döhner<sup>10</sup>, Jean-Jacques Kiladjian<sup>11</sup>, Martin Griesshammer<sup>1</sup>

# Gestione della gravidanza nelle MPN

bjh review

## How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy

Susan E. Robinson  and Claire N. Harrison 

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

### Preconception

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

### Pregnancy all

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

### Pregnancy high risk

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

### Post delivery

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

## Gennaio 2012

Donna, 28 anni, 2 fratelli 30 and 18. Guida turistica. Viaggi frequenti. Celiachia

In corso di esami routinari viene inviata all'attenzione ematologo per 800.000 plts.

*Milza 17cm*

*Citogenetica: 46, XX [20]*

*JAK-2 negativa, CALR +  
BOM MF*

Trattamento con cardioaspirina

Test gravidanza positivo Dicembre 2013

Prosegue cardioaspirina

Seguita presso altro centro per la gravidanza

Piastrine ad inizio gravidanza 500.000, ridotte spontaneamente a 350.000  
Ricoverta in ginecologia a 14 settimane di gestazione per cefalea. Suggesta aggiunta di eparina in associazione a cardioaspirina (non effettuata per paura emorragia). Dimessa dopo 15gg (16 settimane) Trattata con Ketorolac per 4 settimane.



22+4 sett. Dolore addominale  
22+5 il bambino non si muove  
Morte intrauterina



Nessun segno di trombosi placentare; bambino formato normalmente  
Autopsia non eseguita anche se richiesta (2014)

- Cardioaspirina fino al 2018
- La paziente vorrebbe intraprendere una nuova gravidanza; si decide di iniziare IFN 1.000.000U/die, Per tossicità ematologica ed effetti collaterali riduce a 1Mu alla settimana.  
Milza 16 cm



- Gennaio 2020 PEG-IFN (45mU/15gg)+ASA
- Test gravidanza positivo
- Aborto spontaneo a 9 settimane



- Febbraio 2020 IFN+ASA+ EPO (Hb 8g/dl) 40.000U

- November 2020 IFN+ASA
- Test gravidanza positivo
- Aggiunge LMW 4.000U
- Stop EPO at 12 wks
- Maggio 19 2020 vaccino COVID



- Gravidanza regolare, non disturbi, emocromo stabile.

- 30 giugno 2020: è' nato Liam! 35+6 sett CT
- (riduzione crescita, oligohydramnios, podalico)
- Peso 2.460kg, Lunghezza 48cm
- Allattato per 18 mesi



- CBC: GB 3.8, N77; Hb 11.5, MCV 85, Plts 314.000 (April 2023)

# MPN gravidanza si o no...

- GRAVIDANZA SI... ma controllata e (possibilmente) pianificata
- Studio osservazionale multicentrico retrospettivo e prospettico sui concepimenti e le gravidanze nei pazienti affetti da MPN-Ph negative
- Grazie al prof. Vannucchi, agli organizzatori ed ai colleghi, ai datamanager, infermieri , a tutti i pazienti , a Liam e a voi presenti.



Per aspra ad astra!

# Verso il futuro!

