

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОБЛЕМИ ВАГІТНОСТІ ПРИ ХРОНІЧНІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ

К. Б. Котлярчук

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів

Резюме. Дедалі більшої актуальності серед пацієнтів з ХМЛ набуває проблема планування та виношування вагітності на фоні перебігу цього захворювання. В статті підсумовано дані аналізу власної групи пацієнтів з ХМЛ, які стикнулись з питанням вагітності в умовах необхідності одночасного спостереження та лікування лейкемії (16 випадків). Результати дослідження доводять, що при належному плануванні та коректному підході до протилейкемічної терапії, вагітність при ХМЛ може протікати без значних ускладнень як для матері, так і для плода. Терапія ІТК вагітних жінок з ХМЛ потребує додаткового вивчення. Негативного впливу лікування імаїнібом пацієнтів-чоловіків на розвиток, перебіг та результат вагітності у їх партнерок не було виявлено.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, вагітність, цитогенетична відповідь, молекулярна відповідь, імаїніб, інгібітори тирозинкінази.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

К. Б. Котлярчук

ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины»,
Львов

Резюме. Все более актуальным среди пациентов с ХМЛ становится вопрос планирования, вынашивания беременности и назначение антилейкемической терапии в этот период. В статье подитожены данные анализа собственной группы пациентов с ХМЛ, которые столкнулись с вопросом беременности на фоне заболевания (16 случаев). Результаты исследования показали, что при надлежащем планировании и корректном подходе к антилейкемической терапии, беременность при ХМЛ может протекать без существенных осложнений как для матери, так и для плода. Терапия беременных женщин с ХМЛ препаратами группы ИТК требует дополнительного изучения. Лечение имаїнібом пациентов-мужчин не выявило негативного влияния на развитие, течение и результат беременности у их партнерш.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, беременность, цитогенетический ответ, молекулярный ответ, имаїніб, ингибиторы тирозинкиназы.

MODERN APPROACHES TO THE ISSUE OF PREGNANCY IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

K. Kotlyarchuk

LI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine, NAMS of Ukraine»,
Lviv

Summary. *the issue of pregnancy and treatment of CML during this period becomes increasingly interesting among the patients with this disease. The article summarizes data from our own group of CML patients dealing with the issue of pregnancy during the disease course (16 cases). Our results suggest that pregnancy in CML may be managed without significant complications both for mother and fetus provided that appropriate planning and adequate approach to anti-leukemic treatment are performed. Therapy of pregnant women with CML using TKI needs more profound and careful investigation. Treatment of male patients with imatinib did not show any adverse influence on development, course and result of pregnancy in their partners.*

Key words: *chronic myeloid leukemia, pregnancy, cytogenetic response, molecular response, imatinib, tyrosine kinase inhibitors.*

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є клональним мієлопроліферативним неопластичним захворюванням, яке виникає внаслідок пухлинної проліферації клітин-прекурсорів гемопоєзу. Виявлення специфічного цитогенетичного маркера ХМЛ – транслокації t(9;22), та подальше встановлення ролі фузійного гена *BCR/ABL*, привело до розробки таргетної терапії захворювання препаратами з групи інгібіторів тирозинкінази (ІТК), першим з яких став імаїніб мезилат (ІМ). Введення більше 10 років тому цих препаратів у широку практику дозволило кардинально змінити прогноз, тривалість та якість життя пацієнтів з ХМЛ. Так, за результатами дослідження IRIS, опублікованими Deininger et al., 8-річне загальне виживання при терапії ІМ досягло 85% пацієнтів [5]. Враховуючи такі значні здобутки в лікуванні пацієнтів з ХМЛ, видиме покращення якості їхнього життя та суттєву пропорцію осіб молодого віку з цим захворюванням, поступово стали виникати та набувати дедалі більшої актуальності серед вказаної категорії хворих питання планування та виношування вагітності, а також проблема підходів до протилейкемічної терапії в цей період. Ця проблематика на даний час широко обговорюється у світовій спеціалізованій літературі, розробляються рекомендації щодо лікування таких пацієнтів, проте, як правило, кожен окремий випадок потребує індивідуального підходу [1, 2, 4, 9]. В Україні випадки вагітності при ХМЛ виникають достатньо часто, проте пацієнти не завжди звертаються до гематолога, у зв'язку з чим зібрати інформацію та систематизувати ці дані є непростим завданням. В

цій статті здійснено спробу проаналізувати дані пацієнтів, які спостерігаються у ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», та які стикнулись з питанням вагітності на тому чи іншому етапі перебігу ХМЛ.

Матеріали та методи досліджень. Проаналізовано 16 випадків вагітності при ХМЛ у хронічній фазі. Серед них – у 10 випадках вагітність спостерігалась у жінок, хворих на ХМЛ, у 6 випадках вагітність виникла у партнерок пацієнтів-чоловіків у хронічній фазі ХМЛ. Всім хворим проводились загальноклінічні, цитологічні, морфологічні та цитогенетичні обстеження в умовах ДУ «ІПКТМ НАМН України». Молекулярний моніторинг проводився окремим пацієнтам, у зв'язку з обмеженим доступом до методу.

Результати та їх обговорення. За період з 2009 до 2014 рр. виникнення вагітності при ХМЛ зафіксовано у 16 випадках, які було поділено на 2 групи. До першої з них увійшло 8 жінок з хронічною фазою ХМЛ на різних етапах перебігу захворювання. У двох з них вагітність виникала двічі протягом періоду спостереження, у зв'язку з чим загальна кількість зафіксованих випадків вагітності в цій групі – 10. На даний час особливий інтерес становить перебіг вагітності на фоні терапії інгібіторами ТК, оскільки питання тератогенного впливу іматинібу на плід досліджене не до кінця. Даних щодо тератогенності нілотинібу, дазатинібу, босутинібу чи понатинібу є ще менше. З огляду на це, окремо виділено підгрупи пацієток, які на тому чи іншому етапі вагітності приймали іматиніб (4 випадки), та пацієток, які не приймали ІТК (6 випадків).

Серед п'яти пацієток, не лікованих іматинібом під час вагітності, у двох випадках препарат було відмінено за 2-3 місяці перед заплідненням; обидві хворі на момент відміни лікування знаходились у повній цитогенетичній ремісії (ПЦВ). В результаті, у однієї з цих пацієток зафіксовано ранній викидень, відновлено прийом іматинібу в стандартній дозі. В іншому випадку – пацієтка виносила вагітність та народила здорову дитину; цитогенетична ремісія утримувалась протягом всієї вагітності, протилейкемічного лікування за цей час не приймала. ІМ відновлено відразу після пологів. Ще одна пацієтка з цієї підгрупи знаходилась на ранніх термінах вагітності на момент встановлення у неї діагнозу ХМЛ. Вагітність було перервано за медичними показами. У решти двох пацієток лейкемію було також діагностовано на фоні вагітності – у терміні до 12 тижнів в однієї, та 32-33 тижні – в іншої. Протилейкемічного лікування, незважаючи на наявність розгорнутої клініко-гематологічної картини ХМЛ, не проводилось, обидві хворі народили в термін здорових немовлят. Після розршення вагітності розпочали лікування іматинібом в дозі 400 мг/день, причому у однієї з них

через 6 місяців терапії досягнуто велику цитогенетичну відповідь. В шостому випадку дані про пацієнтку та захворювання обмежені, відомо, що після встановлення діагнозу тривалий час лікувалась бусульфаном. На момент початку вагітності та під час її перебігу жодного протилейкемічного лікування не приймала, до гематолога звернулась на 27-28 тижні вагітності у зв'язку з прогресуванням ХМЛ. Вагітність триває, протилейкемічного лікування не отримує. Утримується хронічна фаза захворювання.

У підгрупі пацієток, які приймали ІМ під час вагітності на тих чи інших термінах, троє продовжували лікування на момент запліднення та протягом перших 3-4 тижнів вагітності. У всіх трьох ІМ було відмінено відразу ж після виявлення вагітності. На цей момент у однієї пацієнтки була мала цитогенетична відповідь. На жаль, на 15-16 тижні вагітності у неї зафіксовано втрату гематологічної ремісії, продовжено спостереження в динаміці. З огляду на подальше прогресування ХМЛ, за життєвими показами на терміні 22-23 тижні вагітності було відновлено лікування ІМ в дозі 400 мг/д, який пацієнтка приймала до завершення вагітності. Хвора народила здорове немовля природнім шляхом, після чого продовжила лікування ІМ в попередній дозі. Обидві інші пацієнтки, які завагітніли на фоні таргетної терапії, також народили в термін здорових немовлят. При цьому перша з них на момент початку вагітності перебувала в повній гематологічній та цитогенетичній ремісії, яку втратила на час завершення вагітності. Відновила прийом ІМ в дозі 600 мг/д, та досягла через рік лікування повну цитогенетичну відповідь. У другій пацієнтки перед початком вагітності виявлено велику молекулярну відповідь, яка утримувалась протягом всього періоду виношування та після пологів. Остання хвора з даної підгрупи захворіла на ХМЛ на 22 тижні вагітності, проводилось динамічне спостереження, проте у зв'язку з різким наростанням лейкоцитозу, з 26 тижня за життєвими показами розпочала лікування ІМ по 400 мг/д, на фоні чого гематологічні показники нормалізувалися, вагітність завершилась в термін народженням здорового немовляти. У післяпологовому періоді у пацієнтки виникли явища гепатиту неясного генезу, який після проведення симптоматичного лікування регресував. Ускладнень у дитини виявлено не було. Дані щодо цієї групи хворих підсумовано в таблиці 1.

Таблиця 1

Перебіг вагітності у жінок, хворих на ХМЛ

	К-ть випадків	Термін ваг. під час прийому ІМ		Нормальні пологи/здорові немовлята	Вагітність триває	Ранній викидень	Переривання за мед. показами
		1-4 тиж	22-40 тиж				
Терапія ІМ	4	3	2	4	0	0	0
Без терапії	6	-		3	1	1	1
Всього	10	-		7	1	1	1

Друга група пацієнтів, які увійшли в дане дослідження, включала 4 чоловіків з ХМЛ у хронічній фазі захворювання, партнерки яких завагітніли на тому чи іншому етапі перебігу захворювання пацієнтів. Всього проаналізовано 6 випадків вагітностей, оскільки у дружин двох пацієнтів вагітність виникала двічі. Усі пацієнти отримували лікування імаїнібом в стандартній дозі 400 мг/д. Лише в одному випадку пацієнт тимчасово відмінив ІМ за 2-3 місяці до виникнення вагітності, інший хворий припинив прийом ІМ більш, ніж за рік до зачаття. Решта пацієнтів продовжували вказане лікування без перерв. У всіх 6 випадках вагітності перебігали без особливостей і завершилися народженням 6 здорових немовлят (табл. 2).

Таблиця 2

Перебіг вагітності у партнерок чоловіків, хворих на ХМЛ

	К-ть випадків	Нормальні пологи/здорові немовлята	Вагітність триває	Ранній викидень	Переривання за мед. показами
ІМ	4	4	0	0	0
Без терапії	2	2	0	0	0
Всього	6	6	0	0	0

Проблема ХМЛ та вагітності набуває все більшої актуальності в еру інгібіторів тирозинкінази. З кожним роком зростає кількість пацієнтів, які можуть вести активний спосіб життя, працювати та прагнуть до створення повноцінної сім'ї. Так, за даними реєстру пацієнтів з ХМЛ італійської групи GIMEMA близько 50% вперше діагностованих пацієнтів перебувають у репродуктивному віці. Саме тому дане питання широко досліджується науковцями різних країн. Одними з перших даною проблематикою зацікавились Ault та Puc [7, 8]. За даними останнього, зі 125 проаналізованих випадків вагітностей, у 12 було виявлено аномалії, причому 10 з цих 12 немовлят підлягали впливу імаїнібу протягом I триместру вагітності. Виявлені аномалії розвитку підтверджували доклінічні дослідження на тваринах та включали екзенцефалії, енцефалопатії та порушення розвитку кісток черепа. Згідно загальноприйнятих рекомендацій [1, 4], при виявленні непланованої вагітності у жінок з ХМЛ, слід негайно відмінити протилейкемічне лікування. В подальшому, при ознаках прогресування ХМЛ під час вагітності слід призначати препарати інтерферону альфа (IFN), можлива також симптоматична циторедукція методом лейкоцитаферезу, при відсутності відповіді на вказані методи можливе застосування гідроксисечовини для циторедукції на пізніх термінах вагітності [2, 4, 9]. Останнім часом з'являються повідомлення про те, що в окремих випадках, при відсутності відповіді на ІФН здійснюються вдалі спроби застосовувати ІМ в третьому триместрі вагітності [9]. Існують також певні норми, які стосуються планування вагітності у таких пацієнтів. Так, в межах досліджень Rousselot та співавт. (13 міжнародна конференція Європейської школи гематології «Хронічна мієлоїдна лейкемія: біологія і терапія», м. Ешторіл, Португалія), жінки з ХМЛ перед плануванням вагітності відміняли лікування ТКІ після тривалої (принаймні 2 роки) глибокої великої молекулярної відповіді [3]. Такий підхід дозволяв максимально зменшити ризик рецидиву ХМЛ протягом всієї вагітності, а також знівелювати ризик тератогенної дії імаїнібу на плід. На жаль, набагато частіше спостерігаються випадки непланованої вагітності на фоні тієї чи іншої протилейкемічної терапії [6]. Саме така закономірність спостерігалась серед жінок, які увійшли в дане дослідження. Так, лише у двох випадках пацієнтки свідомо відміняли ІМ перед плануванням вагітності. Незважаючи на це, спонтанне переривання вагітності серед всієї досліджуваної групи виникло лише у одному випадку, причому у хворої, яка відміняла лікування перед вагітністю. У новонароджених не виявлено жодного випадку аномалій розвитку, які описані при подібних клінічних ситуаціях в літературі [2, 7, 8, 9]. Такі результати імовірно пов'язані з малою кількістю виявлених на даний час випадків. Іншою

причиною може бути той факт, що імаїніб пацієнтки приймали або на дуже ранніх термінах (до 4–5 тижня вагітності) перед початком процесу закладки органів, або ж вже після 22–23 тижня, коли органогенез завершується, та вже сформований плацентарний бар'єр [1, 9]. Цікавими є дані щодо застосування імаїнібу на пізніх термінах вагітності, яке у трьох описаних нами випадках виявилось ефективним та безпечним як для матері (за винятком гепатиту помірної активності, генез якого невідомий) так і плоду, хоча така тактика на даний час потребує обережності та подальшого вивчення на більшій вибірці пацієнтів, оскільки існують повідомлення про те, що імаїніб виявляється у слідових концентраціях в пуповинній крові [9, 10]. Застосування імаїнібу або інших ТКІ під час грудного вигодовування є протипоказаним, оскільки ці препарати виявляються в грудному молоці у небезпечних концентраціях [9].

Що стосується пацієнтів-чоловіків, результати даного дослідження, а також дані літературних джерел, свідчать про відсутність впливу терапії імаїнібом на розвиток та перебіг вагітності у партнерок цих пацієнтів; аномалій розвитку у новонароджених не було виявлено [1, 2, 9, 10].

В останні роки активізувались спроби систематизувати випадки вагітностей при ХМЛ у реєстри, ініційовані зокрема російськими та італійськими вченими в межах співпраці з European LeukemiaNet, з метою збору достатньої кількості даних для розробки більш чітких рекомендацій для цієї когорти пацієнтів [9, 10].

Підсумовуючи результати нашого дослідження та дані, опубліковані у спеціалізованих джерелах, можна зробити висновок про те, що наявність ХМЛ на сучасному етапі не є категоричним протипоказом до вагітності, проте при цьому необхідне ретельне планування та узгодження з лікуючим гематологом; пацієнтка повинна перебувати у тривалій великій молекулярній відповіді, а будь-яке протилейкемічне лікування потрібно припинити заздалегідь перед плануванням вагітності. У випадку виникнення непланованої вагітності на фоні терапії ТКІ, останню слід негайно припинити та проводити ретельне спостереження за пацієнткою. При наростанні ознак прогресії захворювання – рекомендоване лікування препаратами IFN, лейкоцитаферез. Призначення імаїнібу в пізніх термінах вагітності може бути перспективним, проте потребує обережності та додаткового ретельного вивчення. Лікування ІТК у чоловіків, очевидно, не є протипоказом для планування вагітності у їхніх партнерок. Загалом, проблематика ХМЛ та вагітності потребує ширшого вивчення, можливо, в межах міжнародних проектів, які дозволять створити реєстри та узагальнити дані аналізу значно більшої кількості випадків, що дасть можливість підвищити достовірність та інформативність досліджень в цьому напрямку.

Література

1. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями. / Под ред. Г. Т. Сухих, М. И. Давыдова, В. Г. Савченко. – М., 2012. – С. 199–222.
2. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. / F. X. Mahon, D. Réa, J. Guilhot et al. // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11, № 11. – P. 1029–1035.
3. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. / M. Baccarani, M. Deininger, G. Rosti et al. // *Blood.* – 2013. – Vol. 122, № 6. – P. 872–884.
4. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. / M. Deininger, S. O'Brien, F. Guilhot et al. // *Blood.* – 2009. – Vol. 114, № 22. Abs. 1126.
5. Koh, L.P. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia in the era of imatinib / L. P. Koh, D. Kanagalingam. // *Int J Hematol.* – 2006. – Vol. 84, № 5. – P. 459-462.
7. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. / P. Ault, H. Kantarjian, S. O'Brien et al. // *J Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 24, № 7. – P. 1204-1208.
8. The effects of Imatinib on pregnancy outcome. / S. M. Pye, J. Cortes, P. Ault et al. // *Blood.* – 2008. – Vol. 111. – P. 5505-5508.
9. Tyrosine Kinase Inhibitors and Pregnancy. / E. Abruzzese, M. Trawinska, A. Perrotti, et al. // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* – 2014. – Vol. 6, № 1: e2014028, DOI 10.4084/MJHID.2014.028.
10. Using of tyrosine kinase inhibitors in females with chronic myeloid leukemia during pregnancy and considerations for transplacental penetration of leukemic cells and drugs / E. Chelysheva, A. Turkina, K. Kotlyarchuk et al. // *Haematologica.* – 2013. – Vol. 98, Suppl. 1. – P. 552.