

ТАКТИКА ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Екатерина Юрьевна ЧЕЛЫШЕВА¹, Анна Григорьевна ТУРКИНА¹,
Евгения Сергеевна ПОЛУШКИНА², Роман Георгиевич ШМАКОВ³

¹ ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России
125167, Москва, Новый Зыковский пр., 4

² ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России
117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4

Представлен случай успешного завершения беременности у больной с хронической фазой хронического миелолейкоза. Особенностью данного наблюдения была необходимость выбора терапии хронического миелолейкоза во время беременности. На момент диагностики беременности и при дальнейшем мониторинге у пациентки с клинико-гематологической ремиссией наблюдалось нарастание опухолевого клона, определяемое с помощью метода количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени по уровню экспрессии химерного онкогена *BCR-ABL*. Со II триместра беременности пациентка получала терапию иматинибом, что сопровождалось быстрым снижением уровня транскрипта и достижением полного молекулярного ответа при хорошей переносимости лечения. Беременность завершилась рождением здорового ребенка на сроке 37 недель. Обсуждаются подходы по тактике терапии хронического миелолейкоза во время беременности.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, беременность, иматиниб.

До последнего времени беременность была крайне редким событием у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Отчасти это обусловлено распространенностью заболевания преимущественно среди больных старшего возраста. Кроме того, плохой прогноз заболевания и неизбежность развития продвинутых фаз ХМЛ до применения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) не позволяли говорить о целесообразности сохранения беременности. Однако высокие показатели длительной выживаемости (9-летняя выживаемость до 75 % у больных в поздней хронической фазе [1], до 85 % в ранней хронической фазе [2]) при терапии ИТК, возможность достижения глубокой ремиссии заболевания и хорошее качество жизни больных в настоящее время делают все более актуальным рассмотрение вопросов о сохранении беременности и планировании семьи у больных ХМЛ.

Единого унифицированного подхода к терапии ХМЛ при беременности не разработано. Каждый случай требует индивидуальных решений и тщательного мониторинга. В настоящий момент для терапии ХМЛ зарегистрированы три ИТК: иматиниб и ИТК второго поколения нилотиниб и дазатиниб. Учитывая тот факт, что лечение ИТК проводится в непрерывном режиме, следует учесть два основных риска: 1) риск воздействия ИТК на плод во время беременности; 2) риск рецидива заболевания при прерывании приема ИТК.

В большинстве представленных в литературе случаев беременность у больных ХМЛ диагностирована при терапии иматинибом; при терапии ИТК второго поколения есть единичные описания. При применении иматиниба во время беременности описаны случаи с формированием аномалий развития плода, а также за-

Челышева Е.Ю. – к.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения миелопролиферативных заболеваний, e-mail: denve@bk.ru

Туркина А.Г. – д.м.н., проф., зав. научно-консультативным отделением миелопролиферативных заболеваний, e-mail: turkianna@yandex.ru

Полушкина Е.С. – к.м.н., научный сотрудник акушерского физиологического отделения, e-mail: epolushkina@mail.ru

Шмаков Р.Г. – д.м.н., рук. акушерского физиологического отделения, e-mail: mdshmakov@mail.ru

вершившиеся самопроизвольными выкидышами [3–5]. Поэтому в случае желая больной ХМЛ сохранить беременность, как правило, стандартной рекомендацией является прерывание терапии. Однако отсутствие лечения на период вынашивания беременности представляет собой опасность с точки зрения развития рецидива. По данным французского исследования STIM (STop IMatinib), установлено, что почти у половины больных с хронической фазой (ХФ) ХМЛ и длительным (в течение 2 лет) полным молекулярным ответом (ПМО), который характеризуется отсутствием экспрессии маркера опухолевых клеток химерного транскрипта *BCR-ABL*, при отмене лечения наблюдались молекулярные рецидивы. Вероятность сохранения ПМО в течение 12 мес. после отмены лечения составляла 41 %. Рецидивы развивались в основном в течение первых 6–7 месяцев после отмены иматиниба [6] и были обратимы при возобновлении терапии. Темпы развития дальнейшего рецидивирования ХМЛ (цитогенетический рецидив, гематологический рецидив) не описаны.

Оптимальной схемой ведения беременности с учетом этих рисков можно считать ее планирование при достижении стабильного ПМО длительностью не менее 2 лет. При этом показан перерыв в приеме ИТК на время беременности под контролем молекулярного мониторинга и возобновление лечения сразу после родоразрешения. Однако на практике в момент диагностики беременности грация ответа на терапию может быть разной: от ПМО до отсутствия клинико-гематологической ремиссии. Не решены вопросы о том, какая степень ремиссии является показанием для возобновления терапии при ХМЛ, а также какую терапию и на каких сроках возможно применять.

В данном сообщении представлен случай успешного завершения беременности у больной ХМЛ с отсутствием полной молекулярной ремиссии, особенностью которого была необходимость взвешивания рисков проведения терапии и выбора терапии во время беременности.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентке А., 1987 г. р., в сентябре 2007 г. установлен диагноз: хронический миелолейкоз, хроническая фаза, группа промежуточного риска (Sokal score 2).

Диагноз установлен на основании клинической картины (слабость, тяжесть в левом подреберье, спленомегалия) и данных общего анализа крови. На момент установления диагноза в гемограмме: *содержание лейкоцитов*

$279 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина 110 г/л, тромбоцитов $717 \times 10^9/\text{л}$, бластов 3 %, промиелоцитов 1 %, миелоцитов 27 %, юных 9 %, палочкоядерных 33 %, сегментоядерных 22 %, базофильных 2 %, эозинофильных 2 %, лимфоцитов 1 %. По данным ультразвукового исследования отмечалась спленомегалия $21,7 \times 9,6$ см. Диагноз хронического миелолейкоза подтвержден данными цитогенетического исследования: кариотип 46 XX t (9;22), Ph'-хромосома выявлена в 100 % метафаз (24.09.2007). Проводилась циторедуктивная терапия гидроксимочевинной, на фоне которой отмечено улучшение самочувствия, нормализация уровня лейкоцитов, исчезновение миелоцитарного сдвига. Однако в дальнейшем в течение 7 месяцев пациентка не являлась на прием к гематологу, специфической терапии не получала. Обратилась к гематологу повторно в апреле 2008 г. с прогрессом клинической симптоматики, нарастанием слабости, болей в левой половине живота (спленомегалия +20 см). В гемограмме на момент повторного обращения: *содержание лейкоцитов* $119,5 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина 108 г/л, тромбоцитов $302 \times 10^9/\text{л}$, бластов 8 %, юных 5 %, палочкоядерных 15 %, сегментоядерных 60 %, базофильных 5 %, эозинофильных 5 %, лимфоцитов 2 %. Была назначена терапия иматинибом (Гливек) в дозе 400 мг/сут. В течение 1,5 мес. получена клинико-гематологическая ремиссия. В течение года больная соблюдала режим терапии, однако с 2009 г. самостоятельно снижала дозу иматиниба до 300 мг/сут, делала перерывы в лечении. При этом полная клинико-гематологическая ремиссия сохранялась. Пациентка отказывалась от выполнения стерильных пункций. Контрольное цитогенетическое исследование костного мозга было выполнено однократно, через 2 года терапии, в апреле 2010 г. Отмечен полный цитогенетический ответ (ПЦО): кариотип 46 XX. Одновременно было выполнено молекулярно-биологическое исследование периферической крови методом количественной полимеразной цепной реакции (RQ-ПЦР), констатирован ПМО.

В июле 2011 г., в возрасте 24 лет, у пациентки диагностирована беременность. Зачатие произошло во время перерыва в терапии иматинибом. На момент обращения к гематологу срок составил 6 недель, перерыв в терапии – около 2 месяцев. Каких-либо сопутствующих заболеваний у пациентки не было. Беременность была первой, и пациентка настаивала на ее сохранении. У больной сохранялась полная клинико-гематологическая ремиссия. В гемограмме: *содержание лейкоцитов* $9,3 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина

127 г/л, эритроцитов $4,14 \times 10^{12}/л$, тромбоцитов $216 \times 10^9/л$, сегментоядерных 70 %, эозинофильных 4 %, лимфоцитов 18 %, моноцитов 5 %.

Учитывая отсутствие на тот момент актуальных данных по цитогенетическому и молекулярному мониторингу, с целью оценки степени ремиссии было выполнено молекулярно-биологическое исследование периферической крови RQ-ПЦР. Уровень экспрессии *BCR-ABL* составлял 1,11 % (IS), что свидетельствовало об отсутствии прогностически благоприятного большого молекулярного ответа (БМО) и относительно большой массе опухоли. Как правило, уровень экспрессии *BCR-ABL* ≥ 1 % (IS) коррелирует с потерей ПЦО [7]. Для больных без изначального большого молекулярного ответа (БМО) описано несколько случаев наблюдения беременности при ХМЛ без терапии, при которых отмена ИТК на ранних сроках беременности и длительный перерыв в лечении приводили к развитию гематологического рецидива [8, 9]. Таким образом, риск развития гематологического рецидива при отсутствии терапии у пациентки был существенным. Однако темпы рецидивирования были трудно предсказуемы: специальных исследований по прекращению терапии у пациентов с таким уровнем минимальной остаточной болезни не проводилось.

Риск воздействия на плод в первом триместре беременности при возобновлении лечения также был расценен как существенный. Учитывая сохраняющуюся клинко-гематологическую ремиссию, было принято решение о продолжении наблюдения пациентки без терапии, рекомендован мониторинг общего анализа крови 1 раз в месяц и выполнение RQ-ПЦР 1 раз в месяц.

На сроках от 6 до 15 недель беременность развивалась нормально, пациентка терапии не получала. Сохранялась клинко-гематологическая ремиссия. RQ-ПЦР была выполнена на 15-й неделе беременности, результат получен и оценен к 17-й неделе. Уровень экспрессии *BCR-ABL* составлял 7,7 % (IS). На этом сроке беременности происходит завершение органогенеза и формирования плаценты, и риск воздействия на плод лекарственных препаратов, которые не проникают через плацентарный барьер, снижен по сравнению с I триместром. Учитывая нарастание опухолевого клона в динамике и, соответственно, увеличение риска гематологического рецидива, решено было возобновить специфическую терапию ХМЛ с целью предотвращения прогрессии.

Выбор терапии у пациентки во II триместре беременности сводился к альтернативе между назначением альфа-интерферона или возобновлением терапии иматинибом. Следует отметить, что оба этих лекарственных средства относятся к категории «D», согласно разработанной системе классификации FDA (*Food and Drug Administration – Администрация по продуктам питания и лекарственным препаратам, США*) [10]. В соответствии с этой классификацией, учитывающей потенциальную тератогенность лекарств, к категории «D» относятся «препараты, применение которых связано с определенным риском для плода, однако их возможно использовать в случае, если польза от их применения превосходит возможное побочное действие».

В качестве аргументов «за» назначение терапии альфа-интерфероном рассматривался тот факт, что препарат не проникает через плацентарный барьер, нет тератогенных эффектов, а также есть многочисленные данные об успешных исходах беременности. При совместной работе ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России и ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России накоплен собственный опыт ведения около 50 беременностей у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями на фоне лечения альфа-интерфероном [11]. Однако ограничивающим к применению фактором также является плохая переносимость такой терапии у многих пациентов. Кроме того, лечение альфа-интерфероном при большой массе опухоли у больных ХМЛ может обуславливать недостаточный контроль ремиссии [12]. Среди собственных наблюдений в ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России только в половине случаев у больных ХМЛ с изначальным отсутствием цитогенетического ответа в момент диагностики беременности (у 3 из 6 пациенток) удавалось поддерживать полную гематологическую ремиссию при применении препаратов альфа-интерферона на протяжении беременности [13]. Возможность получения в дальнейшем у этих пациенток более глубоких ремиссий при возобновлении терапии иматинибом могла быть ниже, требовалась коррекция дозы или перевод на терапию ИТК второго поколения. При обсуждении возможности возобновления лечения иматинибом со II триместра беременности основным аргументом в пользу этого решения была возможность адекватного контроля ремиссии для пациентки с полученным ранее ПМО на этом виде терапии.

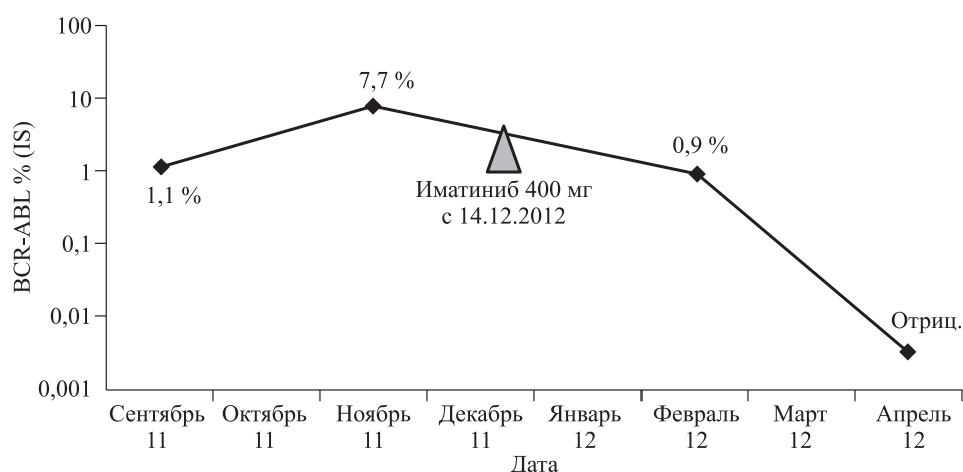


Рис. Данные молекулярного мониторинга пациентки А. в период беременности

По данным литературы, иматиниб не проникает через плацентарный барьер [14], переносимость лечения иматинибом хорошая; также есть данные литературы по успешному завершению беременности при терапии иматинибом [5]. При этом собственный опыт назначения иматиниба со II триместра беременности был относительно небольшим: 3 случая, которые завершились рождением здоровых детей.

Пациентка была подробно информирована о преимуществах и недостатках этих видов лечения. После совместного обсуждения и взвешивания всех рисков было принято решение о возобновлении лечения иматинибом в дозе 400 мг/сут под контролем клинического анализа крови, RQ-ПЦР мониторинга крови, мониторинга состояния плода. Терапия иматинибом была возобновлена с 21-й недели беременности. Показатели гемограммы были стабильными, сохранялась клиничко-гематологическая ремиссия, отмечен умеренный лейкоцитоз $11\text{--}13 \times 10^9/\text{л}$, укладывающийся в картину лейкоцитоза при беременности. Переносимость лечения была хорошей, клинически значимых побочных явлений терапии не отмечено.

По результатам молекулярного исследования RQ-ПЦР, через 2 месяца после возобновления терапии иматинибом экспрессия *BCR-ABL* в крови снизилась до 0,9 %, а еще через 2 месяца был получен отрицательный результат RQ-ПЦР (при чувствительности более 4lg). Динамика результатов молекулярного мониторинга отражена на рисунке.

Беременность протекала без осложнений. По данным скрининга, проведенного в I и II триместрах беременности, был отмечен низкий риск формирования врожденных пороков развития плода. На протяжении беременности кроме

иматиниба пациентка получала, по рекомендации гинеколога, фолиевую кислоту, витамин Е, йодомарин, магне В6.

Плод, по данным УЗИ-мониторинга и функциональных методов исследования, развивался нормально. На 37-й неделе беременности (при госпитализации в акушерско-гинекологическую клинику) по данным УЗИ диагностирована плацентарная недостаточность с синдромом задержки развития плода I степени (отставание по массе на 3 недели, предполагаемая масса плода 2000 г), трехкратное обвитие пуповиной вокруг шеи плода. По данным функциональных методов оценки состояния плода (доплерометрия, кардиотокография) были выявлены выраженные нарушения состояния плода. В связи с прогрессирующей гипоксией плода было принято решение об экстренном оперативном родоразрешении (кесарево сечение). Родился живой мальчик, вес 2048 г, рост 48 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. После родов пациентка продолжила терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут. Лактация была подавлена препаратами бромкриптина, так как иматиниб экскретируется с грудным молоком [5, 10]. Ребенок растет и развивается нормально, находится на искусственном вскармливании. К возрасту 4,5 мес. массо-ростовые показатели составляют: вес 6300 г, рост 63 см.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном случае отмечена возможность рождения здорового ребенка у пациентки с ХМЛ при применении иматиниба со II триместра. При принятии решения о терапии во время беременности принимались во внимание риск воздействия лекарственных средств на плод на ранних и поздних сроках беременности, а также риск рецидива ХМЛ с учетом данных молеку-

лярно-биологического исследования экспрессии *BCR-ABL*.

По имеющимся данным доклинических исследований и описанным в литературе случаям беременности при терапии иматинибом следует учитывать риск развития внутриутробных аномалий и риск самопроизвольного прерывания беременности [5, 10]. С другой стороны, так как иматиниб не проникает через плаценту [12], логично предполагать, что после формирования плацентарного барьера (15–16-я недели беременности) вероятность воздействия препарата на плод снижена. Далеко не по всем случаям применения иматиниба при беременности, о которых сообщается в литературных источниках, отслежены исходы беременности, представлены характеристики пациенток, их сопутствующей патологии, сопутствующей терапии и других потенциальных факторов влияния на развитие плода. Поэтому окончательные выводы о возможности применения иматиниба при беременности делать, безусловно, нужно с осторожностью, основываясь на тщательном анализе каждого случая.

В целом можно отметить, что баланс между риском воздействия препаратов на плод и риском развития рецидива при отмене терапии в каждом случае должен быть определен индивидуально, с учетом результатов клинико-гематологического статуса, а также цитогенетического, молекулярно-генетического исследований, отражающих объем опухолевой массы. Необходимость терапии ХМЛ при беременности – это вопрос, который решается в каждом конкретном случае беременности с учетом взвешивания этих двух рисков.

Оптимальным решением является достижение максимально полного ответа на лечения (ПМО), его стабилизация и планирование беременности в этот период. Все пациентки детородного возраста должны быть подробно информированы о важности соблюдения режима терапии и получения наиболее полной ремиссии.

Для более четкого и взвешенного суждения о наиболее безопасном ведении беременности при ХМЛ необходим анализ максимально возможного доступного количества информации по этому вопросу, накопление собственного опыта и создание алгоритмов мониторинга и терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лазарева О.В. Информационные технологии мониторинга и анализа отдаленных результатов терапии больных хроническим миелолейкозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
2. Виноградова О.Ю. Клиническая эволюция хронического миелолейкоза в процессе лечения ингибиторами тирозинкиназ: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011.
3. Investigators Brochure, STI 571 (formerly CGP 57148B), and data on file, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland.
4. Hensley M.L., Ford J.M. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy // *Semin. Hematol.* 2003. 40. (2). 21–25.
5. Pye S., Cortes J., Ault P. et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome // *Blood.* 2008. 111. (12). 5505–5508.
6. Mahon F.X., Réa D., Guilhot J. et al. 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 // *Lancet Oncol.* 2010. 11. (11). 1029–1035.
7. Аксенова Е.В., Крутов А.А., Солдатова И.Н. и др. Молекулярный мониторинг у пациентов с хроническим миелолейкозом: корреляция с цитогенетическим ответом, прогностическое значение, оценка ответа на терапию // *Клинич. онкогематол.* 2010. (2). 151–159.
8. Bayraktar S., Morency B., Escalyn M.P. Successful pregnancy in a patient with chronic myeloid leukaemia exposed to dasatinib during the first trimester // *BMJ Case Reports.* 2010. doi:10.1136/bcr.2975.
9. Conchon M., Sanabani S.S., Bendit I. et al. Two successful pregnancies in a woman with chronic myeloid leukemia exposed to nilotinib during the first trimester of her second pregnancy: case study // *J. Hematol. Oncol.* 2009. 2. 42.
10. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. LWW, 2008. 918–921.
11. Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г., Хорошкова Н.Д. и др. Тактика ведения беременности у женщин с онкогематологическими заболеваниями (Часть II – миелопролиферативные заболевания) // *Клинич. онкогематол.* 2009. 2. (3). 250–256.
12. Conchon M., Sanabani S.S., Serpa M. et al. Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myeloid leukemia while on Dasatinib therapy // *Adv. Hematol.* 2010. 1–4.
13. Chelysheva E.Y., Turkina A.G., Kolosheina T.I. et al. Pregnancy outcomes and treatment regimens in patients with chronic myeloid leukemia // 17th congress of European Hematology Association. Amsterdam, 2012. Abstract 0766.
14. Russell M.A., Carpenter M.W., Akhtar M.S. et al. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord, placenta and breast milk // *J. Perinatol.* 2007. 27. 241–243.

TACTICS OF THERAPY IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA DURING PREGNANCY. CLINICAL CASE

**Ekaterina Yurjevna CHELYSHEVA¹, Anna Grigorjevna TURKINA¹,
Evgenija Sergeevna POLUSHKINA², Roman Georgievich SHMAKOV³**

¹ FBSI Hematology Research Center Minzdrava Russia
125167, Moscow, Novy Zykovsky av., 4

² FBSI «Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I.Kulakov
of Ministry of Health and Social Development of Russia
117997, Moscow, Akademik Oparin str., 4

A case of a successful pregnancy outcome in a patient with chronic phase of chronic myeloid leukemia has been provided. The need to choose a therapy during pregnancy was the particularity of the case. The increasing of the leukemic cell mass evaluated by quantitative method of real-time polymerase chain reaction (expression of chimeric oncogene *BCR-ABL*) has been observed at the moment of pregnancy diagnostics and during further monitoring. Since the 2nd trimester of pregnancy the patient was treated by imatinib. BCR-ABL transcript level rapidly decreased and a complete molecular remission was achieved at high tolerability. A healthy child was born at the 37th week of pregnancy. The approaches to therapy tactics of chronic myeloid leukemia during pregnancy have been discussed.

Key words: cchronic myeloid leukemia, pregnancy, imatinib.

Chelysheva E.Yu. – candidate of medical sciences, senior researcher of scientific and consultative department of myeloproliferative disorders, e-mail: denve@bk.ru

Turkina A.G. – doctor of medical sciences, professor, head of scientific and consultative department of myeloproliferative disorders, e-mail: turkianna@yandex.ru

Polushkina E.S. – candidate of medical sciences, researcher of obstetric physiological department, e-mail: epolushkina@mail.ru

Shmakov R.G. – doctor of medical sciences, head of obstetric physiological department, e-mail: mdshmakov@mail.ru