

# 尼洛替尼暴露对女性慢性髓性白血病患者妊娠结局的影响

赵慧芳 宋永平 李珍 周健 喻凤宽 桂瑞瑞 祖璿玲 魏旭东 张奕莉  
郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院 450008  
通信作者:张奕莉, Email: 13203729690@163.com

**【摘要】** 目的 观察尼洛替尼(NIL)治疗期间女性慢性髓性白血病(CML)患者的妊娠结果。方法 回顾性收集2015年3月至2019年1月接受NIL治疗期间妊娠的CML患者的治疗情况和生育相关信息。结果 11例患者,妊娠时中位年龄28(25~40)岁。妊娠前NIL中位治疗34(3~48)个月。11例患者共妊娠12例次,计划妊娠2例次,意外妊娠10例次(83.3%)。10例次意外妊娠患者,妊娠早期NIL暴露剂量600 mg/d者9例(90.0%),NIL中位暴露4(4~7)周,NIL暴露4周者8例次(80.0%)。已知生育结果8例次,其中5例次生产正常婴儿,2例次自然流产,1例次生产并指畸形男婴,其母亲妊娠早期NIL 600 mg/d暴露7周。11例女性患者共生产7例婴儿,男4例,女3例,出生时中位身高50(41~54)cm,中位体重3.2(3.0~4.6)kg。目前,7例患者所生子女生长发育均正常,中位年龄19(4~41)个月。12例次患者妊娠时疾病状态:完全分子学反应3例次、分子学反应4.0(MR<sup>4.0</sup>)2例次、主要分子学反应(MMR)3例次、未达MMR 4例次,妊娠期间中位停药35(15~36)周,无患者失去完全血液学反应。结论 妊娠早期NIL 600 mg/d暴露4周的女性CML患者可生产正常婴儿,但仍有自然流产和生产先天畸形儿的可能。

**【关键词】** 白血病,髓系,慢性; 尼洛替尼; 妊娠

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.003

## Effect of nilotinib on pregnancy outcome in female patients with chronic myeloid leukemia

Zhao Huifang, Song Yongping, Li Zhen, Zhou Jian, Yu Fengkuan, Gui Ruirui, Zu Yingling, Wei Xudong, Zhang Yanli

Department of Hematology, Henan Cancer Hospital, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Zhang Yanli, Email: 13203729690@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the pregnancy outcome among patients with chronic myeloid leukemia (CML) treated with Nilotinib (NIL). **Methods** Clinical data of pregnancy delivery in CML patients treated with NIL from March 2015 to January 2019 were retrospectively collected. **Results** A total of 11 patients were recruited with median pregnancy age 28 (25–40) years. The median duration of NIL treatment before pregnancy was 34 (3–48) months. There were 12 pregnancies, included 2 planned ones and 10 (83.3%) unplanned. In the 10 unplanned patients, 9 (90.0%) received NIL 600 mg/d. The median exposure time were 4 (4–7) weeks. In eight patients with delivery outcomes, 5 cases had well-developed babies, 2 had spontaneous abortion and 1 case with an baby of syndactyly deformity, whose mother was exposed to NIL 600 mg/d for 7 weeks in the early trimester of pregnancy. Seven infants were 4 boys and 3 girls with the median height at birth 50 (41–54) cm and median weight 3.2 (3.0–4.6) kg. They all grew with a normal pattern and well developed. Now the median age is 19 (4–41) months. The disease status during 12 pregnancies included 3 cases in CMR, 2 cases in MR<sup>4.0</sup>, 3 cases in MMR, 4 cases not acquiring MMR. The median time of drug discontinuation was 35 (15–36) weeks during pregnancy. No patient lost CHR during this period. **Conclusions** Female CML patients exposed to NIL 600 mg/d for 4 weeks in early pregnancy can give birth to normal babies, but there is still a risk of spontaneous abortion and congenital malformations.

**【Key words】** Leukemia, myeloid, chronic; Nilotinib; Pregnancy

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.003

二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)尼洛替尼(nilotinib, NIL)或达沙替尼(dasatinib, DAS)一线治疗慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者可较伊马替尼(imatinib, IM)一线治疗更快获得更深层的分子学反应<sup>[1-2]</sup>。随着NIL和DAS获批进入CML一线治疗,治疗期间的生育问题逐渐成为年轻CML患者关注的热点之一。已发表的TKI与人类妊娠的相关研究结果显示,TKI暴露并不增加男性患者服药期间配偶受孕所生子女先天畸形的风险,但女性患者TKI暴露后发生畸胎的比例增高<sup>[3-5]</sup>。女性CML患者口服DAS治疗期间不良妊娠事件的发生率高达67%,仅33%的患者可生产正常婴儿<sup>[5]</sup>。目前有关妊娠早期NIL暴露的女性CML患者的妊娠结果的相关报道,国外多为个案,国内尚未见类似报道。现将本中心11例CML女性患者NIL治疗期间的妊娠结果总结如下。

### 病例与方法

1. 病例资料:自2015年3月至2019年1月,在我院门诊随诊的NIL治疗期间发生妊娠的女性CML患者共11例。所有育龄期CML患者均接受避孕教育,一旦确诊意外妊娠,均立即停止TKI治疗。停药后每周复查血常规,每月复查外周血BCR-ABL转录本水平。

2. 疗效评估指标和检测方法:疗效评估指标参考《中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016年版)》<sup>[6]</sup>。本中心PCR检测通过CML参比实验室验证,RQ-PCR检测敏感度达分子学反应4.5(MR<sup>4.5</sup>)。BCR-ABL国际标准化(IS)有效转换系数(CF值)为0.81。实时定量PCR法检测BCR-ABL转录本水平,采用外周血或骨髓标本,以ABL为内参基因,ABL拷贝数至少32 000。BCR-ABL转录本水平=BCR-ABL拷贝数/ABL拷贝数×100%,以IS数值表达。

3. 随访:自停用NIL开始随访,末次随访时间为2019年4月30日,中位随访时间21.0(3.8~51.0)个月。

### 结 果

1. 妊娠前患者基线特征:11例患者,初诊中位年龄23(13~38)岁,均为CML-CP, Sokal评分:低危5例、中危4例、高危1例,未知1例。TKI治疗前,均曾应用过为期不等的羟基脲和(或)干扰素 $\alpha$ 治疗。妊娠前CML病程56(20~185)个月,妊娠前

TKI中位治疗56(20~113)个月,其中NIL中位治疗34(3~48)个月。一线治疗2例,二线治疗9例,转换NIL原因:4例因IM治疗未达主要分子学反应(MMR),1例因IM治疗不耐受,4例期待停药。

2. 妊娠早期NIL暴露对生育结果的影响:11例患者,10例单次妊娠,1例双次妊娠,共妊娠12次,妊娠时中位年龄28(25~40)岁。意外妊娠10例次,妊娠早期NIL 600 mg/d剂量暴露者9例,800 mg/d剂量暴露者1例,中位暴露4(4~7)周,其中8例患者暴露4周。已知生育结果8例次,5例次生产正常婴儿,1例次生产并指畸形婴儿,2例次自然流产。2例次自然流产患者,1例在首次妊娠时NIL 600 mg/d暴露4周,孕10周胎儿宫内停止发育,第2次计划妊娠,停药20 d后成功妊娠,孕35周生产一正常女婴;另1例患者胎盘检出异常染色体(47,XX,+8[20])。该例并指畸形婴儿的母亲在妊娠早期曾NIL 600 mg/d暴露7周,该婴儿并未发现其他器官畸形。2例次妊娠中患者,彩超动态随访胎儿宫内发育情况,未见明显异常。计划妊娠2例次,分别于停NIL 20 d和3个月成功妊娠,1例生产正常婴儿,1例妊娠中。11例患者,共生产7例婴儿,男4例,女3例,出生时中位身高50(41~54)cm,中位体重3.2(3.0~4.6)kg。截至随访日期,7例儿童中位年龄19(4~41)个月,生长发育均正常(表1)。

3. 停药期间患者疾病状态变化和NIL再治疗情况:12例次患者妊娠时疾病状态为完全分子学反应(CMR)3例次、MR<sup>4.0</sup>2例次、MMR3例次,未获MMR者4例次,BCR-ABL<sup>IS</sup>分别为1.50%、0.48%、0.72%、35.42%。妊娠期间中位停药35(15~36)周,至随访结束,3例次维持CMR,2例次失去MR<sup>4.0</sup>维持MMR;3例次MMR患者,1例次自发CMR,2例次失去MMR;4例次未获MMR的患者BCR-ABL<sup>IS</sup>分别为1.15%、5.73%、23.00%、49.58%。11例患者,无一例患者失去完全血液学反应(CHR)。妊娠结束后治疗情况:4例患者重启NIL治疗,1例治疗3个月获CMR,2例分别治疗3和6个月获MMR,1例治疗12个月,BCR-ABL<sup>IS</sup>0.59%。11例患者停药期间疾病状态变化和NIL再治疗情况详见表2。

### 讨 论

妊娠第5至8周是器官形成的关键期,往往是导致先天缺陷的药物窗口期<sup>[7]</sup>。女性CML患者TKI治疗期间一旦发生意外妊娠,应高度警惕TKI

表1 11例慢性髓性白血病患者妊娠期间NIL暴露情况及妊娠结果

例号	妊娠时年龄(岁)	妊娠类型	妊娠前		NIL暴露剂量(mg/d)	妊娠期间NIL暴露时间(周)	孕期和分娩方式	婴儿出生时基本情况				目前婴儿年龄(月)
			NIL治疗时间(月)	妊娠时最佳疗效				是否合并畸形	性别	体重(kg)	身高(cm)	
1	26	意外	3	BCR-ABL <sup>IS</sup> :1.50%	600	4	孕37周剖宫产	无	女	3.2	46	41
2	26	意外	42	CMR	600	4	孕40周剖宫产	无	男	3.2	50	21
3	26	意外	36	CMR	600	7	孕38周剖宫产	并指畸形	男	3	51	22
4	28	意外	16	MMR	600	5	孕40周顺产	无	男	4	41	19
5	25	意外	32	CMR	600	4	孕40周剖宫产	无	男	3.2	50	12
6 <sup>a</sup>	30	意外	34	MMR	600	4	自然流产	-	-	-	-	-
		计划	10	BCR-ABL <sup>IS</sup> :0.48%	-	0	孕35周剖宫产	无	女	4.1	54	11
7	40	意外	25	MMR	600	4	孕39周顺产	无	女	4.6	51	4
8	31	计划	3	BCR-ABL <sup>IS</sup> :35.42%	-	0	孕中28周	-	-	-	-	-
9	31	意外	44	BCR-ABL <sup>IS</sup> :0.72%	600	4	自然流产	-	-	-	-	-
10	26	意外	48	MR <sup>4.0</sup>	800	4	孕中23周	-	-	-	-	-
11	25	意外	20	MR <sup>4.0</sup>	600	4	孕中19周	-	-	-	-	-

注:NIL:尼洛替尼;CMR:完全分子学反应(RQ-PCR法检测BCR-ABL基因敏感度MR<sup>4.5</sup>时未测到BCR-ABL转录本);MMR:主要分子学反应(BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.1%);MR<sup>4.0</sup>:BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.01%(ABL转录本>10 000);-:不适用;<sup>a</sup>患者共妊娠2次

表2 11例妊娠慢性髓性白血病患者停药期间疾病状态变化和NIL再治疗情况

例号	妊娠时疾病状态	妊娠期间停药时间(周)	妊娠结束时疾病状态	重启NIL的时机	至随访结束时疗效
1	BCR-ABL <sup>IS</sup> :1.50%	33	BCR-ABL <sup>IS</sup> :23.00%	产后2.8个月	MMR
2	CMR	36	CMR	未治疗	CMR
3	CMR	31	CMR	未治疗	CMR
4	MMR	35	CMR	产后4个月	CMR
5	CMR	36	CMR	未治疗	CMR
6 <sup>a</sup>	MMR	-	失去MMR	产后1d	-
	BCR-ABL <sup>IS</sup> :0.48%	35	BCR-ABL <sup>IS</sup> :5.73%	产后1个月	MMR
7	MMR	35	BCR-ABL <sup>IS</sup> :0.63%	产后1个月	MMR
8	BCR-ABL <sup>IS</sup> :35.42%	28	-	-	BCR-ABL <sup>IS</sup> :49.58%
9	BCR-ABL <sup>IS</sup> :0.72%	-	BCR-ABL <sup>IS</sup> :1.15%	产后1d	BCR-ABL <sup>IS</sup> :0.59%
10	MR <sup>4.0</sup>	19	-	-	MMR
11	MR <sup>4.0</sup>	15	-	-	MMR

注:NIL:尼洛替尼;CMR:完全分子学反应(RQ-PCR法检测BCR-ABL基因敏感度MR<sup>4.5</sup>时未测到BCR-ABL转录本);MMR:主要分子学反应;MR<sup>4.0</sup>:BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.01%(ABL转录本>10 000);-:不适用;<sup>a</sup>患者共妊娠2次

暴露导致先天缺陷发生的可能性。DAS和NIL的临床前研究数据显示:当DAS剂量<10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>时不影响雌鼠的生育生殖能力,但在雌鼠和兔的妊娠早期,任何剂量的DAS暴露均可导致胚胎死亡,妊娠中晚期暴露可导致骨骼畸形<sup>[8]</sup>。而在妊娠小鼠暴露于相当于人类NIL 800 mg/d治疗剂量0.25倍和0.7倍药物浓度时,并无致畸和相关妊娠不良事件发生(如低体重),仅在暴露剂量超过上述剂量的2倍的妊娠兔中观察到自然流产事件增加,以及仔兔体重降低伴轻微骨骼异常<sup>[9]</sup>。

一项来自百时美施贵宝公司的回顾性研究数据显示,DAS治疗期间妊娠的78例女性CML患者,46例已知生育结果,其中42例(91%)妊娠期间有

DAS暴露,32例(76%)在妊娠早期停用DAS。结果15例(33%)生产正常婴儿,5例(11%)异常妊娠,26例(57%)终止妊娠,包括18例选择性流产和8例自然流产<sup>[5]</sup>。明显高于文献[3-4]报道的IM暴露相关不良妊娠事件的发生率。

目前关于女性CML服用NIL期间的生育结果,文献仅报道6例。2009年Conchon等<sup>[10]</sup>首次报道1例30岁女性患者妊娠早期NIL 400 mg/d暴露7.4周,孕33周剖宫产一正常男婴。Abrusezze等<sup>[11]</sup>和Orlandi等<sup>[12]</sup>报道中,2例妊娠早期NIL 800 mg/d分别暴露5周和6周的患者均生产正常婴儿。在Theodora等<sup>[13]</sup>的一篇综述中记载,1例妊娠期第1至4周IM暴露,第5至9周NIL暴露的35岁女性患者,

生产一正常婴儿,但另1例NIL暴露9.4周的患者发生自然流产。Chelysheva等<sup>[14]</sup>报道了1例妊娠早期NIL 800 mg/d暴露4周,孕20周重启NIL治疗直至妊娠结束的患者,生产正常婴儿。Alizaden等<sup>[15]</sup>报道了1例妊娠全程(40周)持续服用NIL患者(剂量不详),生产一正常男婴。法国CML协作组<sup>[16]</sup>报道的1例妊娠早期NIL暴露5周,随后干扰素替代治疗的38岁女性,在孕3个月时彩超发现巨大脐疝,选择流产。由此可见妊娠早期NIL暴露患者大多可生产正常婴儿,但仍有自然流产和导致畸形的风险。

本研究中10例次意外妊娠者,妊娠早期NIL中位暴露4(4~7)周,90%的患者NIL暴露剂量为600 mg/d。已知生育结果8例次,5例次生产正常婴儿、2例次自然流产、1例次生产并指畸形胎儿。并指畸形是最常见的先天性肢体畸形,通常在胚胎期第6~8周手指开始发育。本研究中该例并指畸形男婴的母亲在妊娠早期曾NIL 600 mg/d暴露7周,推测并指畸形可能同妊娠期NIL暴露及持续时间较长相关,但该婴儿未发现其他先天缺陷。本研究2例自发流产患者,1例在首次意外妊娠,孕10周时胎儿宫内停止发育,第2次计划妊娠,停药第20天成功妊娠,孕35周生产1名正常女婴;另1例患者胎盘染色体分析示47,XX,+8[20],自发流产是否同NIL暴露相关尚不清楚。本研究中NIL治疗期间正常婴儿的出生率较高,同文献报道一致。本组11例患者妊娠时,其中4例患者疗效未达MMR,妊娠期间中位停药33.5周,除3例CMR患者持续获得无治疗缓解,其他患者的肿瘤负荷均有所上升,但无患者失去CHR。未发现妊娠中晚期肿瘤负荷上升对生育结果有影响。

总之,妊娠早期NIL 600 mg/d暴露4周的女性CML患者可生产正常婴儿,但仍有自然流产和先天畸形的风险。NIL 600 mg/d暴露>4周而母亲妊娠意愿强烈者,可在严密动态监测胎儿发育的情况下继续妊娠。本研究为小样本临床观察研究,NIL暴露对女性CML患者的生育结果的影响仍有待继续扩大样本总结。

#### 参考文献

- [1] Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up [J]. *Leukemia*, 2012, 26(10):2197-2203. DOI: 10.1038/leu.2012.134.
- [2] Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-

- year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) [J]. *Blood*, 2012, 119(5):1123-1129. DOI: 10.1182/blood-2011-08-376087.
- [3] Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome [J]. *Blood*, 2008, 111(12):5505-5508. DOI: 10.1182/blood-2007-10-114900.
- [4] Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP, et al. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2014, 6(1):e2014028. DOI: 10.4084/MJHID.2014.028.
- [5] Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, et al. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(12):1111-1115. DOI: 10.1002/ajh.24186.
- [6] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(8):633-639. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.001.
- [7] Holmes LB. Teratogen-induced limb defects [J]. *Am J Med Genet*, 2002, 112(3):297-303. DOI: 10.1002/ajmg.10781.
- [8] He K, Lago MW, Iyer RA, et al. Lactal secretion, fetal and maternal tissue distribution of dasatinib in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(12):2564-2570. DOI: 10.1124/dmd.108.022764.
- [9] Barkoulas T, Hall PD. Experience with dasatinib and nilotinib use in pregnancy [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2018, 24(2):121-128. DOI: 10.1177/1078155217692399.
- [10] Conchon M, Sanabani SS, 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]. *J Hematol Oncol*, 2009, 2:42. DOI: 10.1186/1756-8722-2-42.
- [11] Santorsola D, Abruzzese E. Successful management of pregnancy and hepatic toxicity in a CML female patient treated with nilotinib: a case report and a review [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2015, 7(1):e2015020. DOI: 10.4084/MJHID.2015.020.
- [12] Orlandi EM, Elena C, Zibellini S. Chronic-phase chronic myeloid leukemia: Not always a reassuring diagnosis [J]. *Leuk Res Rep*, 2015, 4(2):45-46. DOI: 10.1016/j.lrr.2015.05.003.
- [13] Barkoulas T, Hall PD. Experience with dasatinib and nilotinib use in pregnancy [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2018, 24(2):121-128. DOI: 10.1177/1078155217692399.
- [14] Chelysheva E, Turkina A, Polushkina E, et al. Placental transfer of tyrosine kinase inhibitors used for chronic myeloid leukemia treatment [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(3):733-738. DOI: 10.1080/10428194.2017.1347929.
- [15] Alizadeh H, Jaafar H, Kajtar B. Outcome of 3 pregnancies in a patient with chronic myeloid leukemia who received 3 types of tyrosine kinase inhibitors each in different pregnancy: follow-up of the case with a review of published reports [J]. *Ann Saudi Med*, 2015, 35(6):468-471. DOI: 10.5144/0256-4947.2015.468.
- [16] Etienne G, Milpied B, Réa D, et al. [Guidelines for the management of nilotinib (Tasigna)-induced side effects in chronic myelogenous leukemia: recommendations of French Intergroup of CML (Fi-LMC group)] [J]. *Bull Cancer*, 2010, 97(8):997-1009. DOI: 10.1684/bdc.2010.1136.

(收稿日期:2019-08-06)

(本文编辑:王叶青)