

妊娠期停用酪氨酸激酶抑制剂 对慢性髓性白血病患者疾病状态 及生育结果影响的观察

赵慧芳 张奕莉 李珍 周健 祖璿玲 喻凤宽 桂瑞瑞 魏旭东 宋永平

【摘要】 目的 探讨女性慢性髓性白血病(CML)患者妊娠期停用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)对疾病状态及生育结果的影响。方法 回顾性收集2004年11月至2017年11月期间,因妊娠停止TKI治疗的女性CML患者的临床资料,分析其临床特征、TKI停药前后的疾病状态变化及生育结果。结果 共14例患者,均为慢性期(CP),12例Sokal评分低危。停药前TKI治疗中位时间46.5(15~123)个月。妊娠14次,妊娠时中位年龄为29(24~32)岁。12例意外妊娠者,妊娠期TKI中位暴露时间4(0~9)周。13例已获知生育结果,9例(69.2%)生产正常婴儿,1例(7.7%)生产多指畸形儿,3例(23.1%)自然流产。1例妊娠中(彩超未见器官畸形)。至随访截止日期,10例患者子女均生长发育正常,中位年龄14(0.7~65)个月。14例患者停药时疾病状态:完全分子学反应(CMR)7例,MR⁴(BCR-ABL^{IS}≤0.01%, ABL转录本>10 000)3例,主要分子学反应(MMR)2例,完全细胞遗传学反应(CCyR)2例。妊娠期间停用TKI的中位时间为33.5(4~40)周。妊娠结束时疾病状态:4例为CMR,4例为MR⁴,1例为MMR,4例为CCyR。无一例失去CCyR和血液学完全缓解。结论 伊马替尼和尼洛替尼治疗期间,意外妊娠者可生育正常婴儿,但有自然流产和先天畸形风险。获得持续稳定MMR至少24个月的慢性期且Sokal评分低危的女性CML患者,妊娠期间停药安全系数较高,但仍有导致肿瘤负荷增加的风险,妊娠期间应每月监测外周血BCR-ABL水平变化。

【关键词】 白血病,髓系,慢性,BCR-ABL阳性; 伊马替尼; 尼洛替尼; 妊娠

Effect of stopping tyrosine kinase inhibitors during pregnancy on disease status and reproductive outcomes among patients with chronic myeloid leukemia Zhao Hui Fang, Zhang Yanli, Li Zhen, Zhou Jian, Zu Yingling, Yu Fengkuan, Gui Ruirui, Wei Xudong, Song Yongping. Department of Hematology, Henan Cancer Hospital, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Song Yongping, Email: songyongping@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the pregnancy outcome and disease status among patients with chronic myeloid leukemia (CML) treated with tyrosine kinase inhibitor (TKI) when they stopped TKI treatment during pregnancy. **Methods** The clinical characteristics, reproductive outcomes and disease status of the patients who stopped TKI due to pregnancy between November 2004 to November 2017 were retrospectively collected. **Results** A total of 14 CML patients in chronic phase (CML-CP), 12 patients were Sokal-low-risk. The median time of TKI treatment was 46.5 (15-123) months before the drug was stopped. The median age at the time of pregnancy was 29 (24-32) years. The median time of TKI exposure was 4 (0-9) weeks in 12 accidental pregnancies. Outcomes were available for 13 pregnancies, 9 cases (69.2%) delivered healthy babies, 1 case (7.7%) delivered polydactylia malformation baby, 3 cases (23.1%) had spontaneous abortion. The last one was still in pregnancy (no organ malformations were observed in color Doppler ultrasound). At the end of the follow up date, 10 children developed normal, the median age was 14 (0.7-65) months. Of the 14 patients who stopped TKI, 7 in complete molecular response (CMR), 3 in MR⁴ (BCR-ABL^{IS} < 0.01%, ABL transcript > 10 000), 2 in major molecular response (MMR), 2 in

complete cytogenetic response (CCyR). The median time of TKI discontinuation during pregnancy was 33.5 (4–40) weeks. At the end of pregnancy, 4 cases were in CMR, 4 in MR⁴, 1 in MMR and 4 in CCyR. No patients lost CCyR and complete hematologic remission. **Conclusions** During the treatment of imatinib and Nilotinib, unplanned pregnancy may have a normal infant, but may lead to spontaneous abortion and congenital malformations. Female of CML-CP who had sustained and stable MMR at least 24 months and Sokal-low-risk had higher safety factor discontinued TKI during pregnancy, but still had a risk of increasing tumor load, so monitored the level of BCR-ABL of peripheral blood monthly during pregnancy is necessary.

【Key words】 Leukemia, myeloid, chronic, BCR-ABL positive; Imatinib; Nilotinib; Pregnancy

随着酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的广泛应用,慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者的生存期已接近同龄正常人。期待像正常人一样生育,日渐成为育龄期CML女性患者期待和追求的目标。女性CML患者妊娠较为特殊,需考虑TKI对胎儿的致畸风险和停用TKI导致母亲疾病进展的风险等。目前仍面临诸多挑战。我们回顾性总结我院应用伊马替尼(IM)和(或)尼洛替尼(NL)治疗的14例因妊娠停用TKI的女性CML患者疾病状态变化及生育结果。

病例与方法

1. 病例资料:河南省肿瘤医院2004年11月至2017年11月期间收治的CML-CP患者中因妊娠停药的女性患者14例。所有患者开始TKI治疗前,曾应用时间不等的羟基脲和(或)干扰素 α 。育龄期患者均接受避孕教育。14例患者中计划妊娠2例,意外妊娠12例。意外妊娠者确诊妊娠后,均立即停止TKI治疗。妊娠期间疾病监测及生产、产后再治疗在临床医师指导下进行。妊娠期间每周复查1次血常规,每月复查外周血BCR-ABL转录本水平。妊娠结束后全面进行外周血、骨髓细胞形态学及染色体检查。回顾性分析患者的临床特征,停药后的血液学、遗传学、分子学变化和再治疗疾病转归及生育结果。

2. 染色体分析和BCR-ABL转录本检测:染色体标本行R显带分析,核型异常识别和描述参照《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2009)》^[1]。BCR-ABL融合基因采用RQ-PCR法检测,抽取患者外周血2 ml,提取总RNA。以ABL为内参基因,我院BCR-ABL基因检测灵敏度 \geq MR^{4.5}(BCR-ABL^{IS} \leq 0.0032%, ABL转录本 $>$ 32 000)。BCR-ABL融合基因水平(%) = BCR-ABL拷贝数/ABL拷贝数 \times 100%。我院BCR-ABL国际标准转化系数(CF值)为0.81,即BCR-ABL^{IS} = BCR-ABL \times 0.81。

3. 疗效评估标准:疗效评估参照文献[2-3]标准,包括:①完全血液学反应(CHR)。②细胞遗传学疗效:分为完全细胞遗传学反应(CCyR)和主要细胞遗传学反应(MCyR)。③分子学疗效:分为主要分子学反应(MMR, BCR-ABL^{IS} \leq 0.1%, ABL转录本 $>$ 10 000), MR⁴(BCR-ABL^{IS} \leq 0.01%, ABL转录本 $>$ 10 000), MR^{4.5}, 完全分子学反应(CMR, RQ-PCR法检测BCR-ABL基因敏感度 \geq MR^{4.5}时未检测到BCR-ABL转录本)。④疾病进展:进展到加速期、急变期或死亡。

4. 随访:自停用TKI开始随访,截止日期为2017年11月30日,中位随访时间为15(4~75)个月。

结 果

1. 患者的疾病特征和生育结果:14例女性CML-CP患者,初诊时Sokal评分低危12例、中危1例、高危1例。妊娠前中位CML病程53.5(17~128)个月,TKI治疗的中位时间46.5(15~123)个月。其中IM(瑞士诺华制药有限公司产品,商品名格列卫)400 mg/d治疗7例,因IM一线治疗不耐受和(或)治疗警告转换为NL(瑞士诺华制药有限公司产品,商品名达希纳)300 mg每日2次者6例,另1例入组一项Ⅲ期临床试验(注册号:2014L00381, HS-10096-301),随机口服氟马替尼(江苏豪森药业股份有限公司产品)600 mg每日1次,因试验结束,序贯国产IM(江苏豪森药业股份有限公司产品,商品名昕维)400 mg/d。14例患者共妊娠14次,妊娠前患者疾病状态:CMR 7例,MR⁴ 3例,MMR 2例,CCyR 2例。妊娠时中位年龄为29(24~32)岁。12例意外妊娠者,确诊妊娠后,均立即停止TKI治疗,妊娠期间TKI中位暴露时间4(0~9)周,包括8例服用IM者,中位暴露时间4(0~9)周;4例服用NL者,中位暴露时间4(4~7)周。13例已获知生育结果,9例(69.2%)生产正常婴儿,1例(7.7%)生产多指畸形儿,3例(23.1%)自然流产。1例妊娠中,彩超未见器

官畸形。10例婴儿出生时中位身长50(46~53)cm,中位体重3.2(2.9~4.0)kg。至随访截止日期,10例患者子女均生长发育正常,中位年龄14(0.7~65)个月。患者疾病特征和生育结果见表1。

2. 停用TKI后至妊娠结束时患者疾病状态变化情况 & 产后TKI再治疗结果:14例患者中,12例意外妊娠者,确诊妊娠后,均立即停止TKI治疗,妊娠期间停用TKI的中位时间为33.5(4~40)周;2例计划妊娠者,成功妊娠前分别停药2和3个月。

妊娠前持续维持CMR≥24个月的患者7例。例6停药24周时,失去MMR(BCR-ABL^{IS}水平为0.72%),妊娠期间BCR-ABL^{IS}水平波动于0.34%~0.89%。产后3周重启IM 400 mg/d治疗,2个月后获CMR。例13妊娠期停药20周时,失去CMR,至妊娠结束维持MR⁴水平,产后4周重启IM治疗,1个月后获CMR。例12停用IM 8周时自然流产,分子学反应仍为CMR,流产后1周重启IM治疗,维持CMR。例1、例3、例5产后继续停药,目前分别停药56、15、17个月,仍持续处于CMR。例9目前孕20周,已停药16周,维持CMR。

例11、例14、例8妊娠前分别维持MR⁴20、24和18个月。其中例11和例14妊娠期间分别停药34和35周,期间维持MR⁴。均在产后4周重启IM 400 mg/d治疗,分别于再治疗后6和18个月获

CMR。例8停药8周后自然流产,维持MR⁴,流产后2d重启IM 400 mg/d治疗,3个月后获CMR。

例7和例4妊娠前分别维持MMR 22和6个月,其中例7妊娠期停药35周,停药期间BCR-ABL转录本自发转阴,且持续16周。至妊娠结束前BCR-ABL^{IS}水平波动于0.01%~0.02%。至随访结束时,已停止NL治疗12个月,仍处于MMR。例4停药4周失去MMR(BCR-ABL^{IS}水平为0.46%),维持CCyR和CHR,孕10周出现胎儿宫内发育迟缓,自然流产。至随访结束时,已重启NL治疗9个月(300 mg每日2次),BCR-ABL^{IS}水平为0.28%。

例2和例10妊娠前维持CCyR 24和9个月。例2停药时BCR-ABL^{IS}水平为1.50%,妊娠期间仅每2周行血常规检查,维持CHR,未行BCR-ABL转录本检测,分子学反应无法评估。停用NL35周,剖腹产一正常女婴。产后疗效评估BCR-ABL^{IS}水平为23.00%,维持CHR和CCyR,产后1周重启NL治疗,300 mg每日2次,4个月后获CMR。例10停药时BCR-ABL^{IS}水平为0.21%,停药16周BCR-ABL^{IS}水平上升至1.1%,停药33周,BCR-ABL^{IS}水平上升至13.00%,孕37周剖腹产,生育一正常男婴。产后3d重启IM 400 mg/d治疗,尚未评估疗效。

14例患者,产后服用原TKI再治疗者9例,其中NL 2例,IM 7例。至随访结束,7例CMR,2例

表1 14例妊娠期停用TKI的慢性髓性白血病(CML)女性患者的疾病特征及生育结果

例号	初诊时分期	Sokal评分危险度分层	妊娠时年龄(岁)	妊娠前CML病程(月)	妊娠前TKI持续服用时间(月)	妊娠类型	TKI暴露类型和时间	孕期和生产方式	婴儿				
									性别	体重(kg)	身长(cm)	目前年龄(月)	有无畸形
1	慢性期	低危	29	80	78	计划	-	足月顺产	男	3.6	50	44	无
2	慢性期	低危	29	37	36	意外	NL 4周	足月剖腹产	女	3.2	46	24	无
3	慢性期	低危	26	100	98	意外	NL 7周	足月剖腹产	男	3	51	6	手多指症
4	慢性期	高危	30	127	113	意外	NL 4周	自然流产	-	-	-	-	-
5	慢性期	低危	26	42	42	意外	NL 4周	足月剖腹产	男	3.8	50	7	无
6	慢性期	低危	32	97	82	计划	-	足月剖腹产	女	3.2	46	35	无
7	慢性期	低危	28	34	25	意外	NL 5周	足月顺产	男	4	51	4	无
8	慢性期	低危	29	48	30	意外	IM 9周	自然流产	-	-	-	-	-
9	慢性期	低危	25	57	56	意外	NL 4周	孕20周	-	-	-	-	-
10	慢性期	中危	30	17	15	意外	国产IM 4周	足月剖腹产	男	3.4	53	0.7	无
11	慢性期	低危	26	40	32	意外	IM 5周	足月剖腹产	女	3.1	50	6	无
12	慢性期	低危	28	128	123	意外	IM 8周	自然流产	-	-	-	-	-
13	慢性期	低危	28	50	48	意外	IM 4周	足月顺产	女	2.9	46	21	无
14	慢性期	低危	24	72	45	意外	IM 4周	足月顺产	男	3.1	47	65	无

注:TKI:酪氨酸激酶抑制剂;IM:伊马替尼;NL:尼洛替尼;-:不适用

CCyR。患者妊娠前、妊娠结束时疾病状态变化情况和产后 TKI 再治疗随访结果见表 2。

讨 论

随着 TKI 的应用,大部分 CML-CP 患者长期处于疾病缓解状态,生活质量显著改善。对于女性育龄期 CML 患者,能够怀孕生子则是生活质量提高的重要体现。研究表明,PDGFR α/β 和 c-kit 蛋白在性腺成熟、受精卵宫内植入和胎儿发育方面具有重要作用。IM 和 NL 除靶向抑制 CML 的致病基础 BCR-ABL 融合蛋白,同时抑制 PDGFR α/β 和 c-kit 等激酶活性,后者针对上述蛋白的抑制作用更强。动物研究数据显示,IM 及其活性代谢产物 CGF74588 可通过脐血进入胎盘,具有胚胎毒性和致畸性。当 NL $\geq 30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (特别是在 $\geq 100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)时,同样具有胚胎毒性和致畸作用。

2008 年 Pye 等^[4]报道 180 例女性 CML 患者在 IM 治疗中的妊娠结果,26%在妊娠全程服用 IM 治疗,70%在妊娠前 3 个月内服用了 IM。其中 125 例获知妊娠结果,包括 35 例(28.0%)选择性流产(3 例胎儿存在可识别的畸形),18 例(14.4%)自然流产,12 例(9.6%)生产畸形婴(胎)儿,63 例(50.4%)生产正常婴儿。2014 年 Abruzzese 等^[5]报道的 210 例女性 CML 妊娠患者中,妊娠期 IM 的暴露时间均大于 5 周。167 例获知生育结果:24 例(14.4%)自然流

产,15 例(9.0%)严重先天畸形,128 例(76.6%)生产正常婴儿。两项报道中自然流产率均略高于正常人群的自然流产率 12%^[6],且先天畸形率近 10%。本研究中,8 例妊娠期间 IM 中位暴露时间 4(0~9)周,6 例(75%)生产正常婴儿,2 例(25%)自然流产。正常婴儿生产率同 Abruzzese 等^[5]的报道接近。自然流产率较高且未发现畸形婴儿,可能同妊娠早期 IM 暴露时间较长的 2 例患者(分别暴露 8 周和 9 周)均发生自然流产有关,也可能同病例数较少及人种差异有关。

目前,女性 CML 患者服用 NL 期间妊娠的报道多为个案,2009 年意大利 Conchon 等^[7]首次报道 1 例 32 岁女性,妊娠早期 NL 200 mg 每日 2 次暴露 7.4 周,生产 1 名正常婴儿。法国 CML 协作组^[8]报道 1 例 38 岁女性,确诊妊娠后停用 NL,采用干扰素替代治疗,孕 3 个月时彩超发现巨大脐疝,选择流产。本研究中,6 例妊娠期间 NL 中位暴露时间为 4(4~7)周,4 例足月生产[3 例(50.0%)生产正常婴儿,1 例(16.7%)生产多指畸形婴儿],1 例(16.7%)自然流产,1 例在孕。由于先天性多指畸形在正常人群生育的婴儿中属较为常见先天畸形之一,目前病因尚不明确,一般认为多为常染色体显性遗传。接触有害化学物质等为致畸的高危因素^[9]。该患儿母亲妊娠时疾病处于 CMR,染色体核型正常。父亲和母亲家族中未见先天多指畸形病例出现。母亲妊娠

表 2 14 例慢性髓性白血病患者妊娠前、妊娠结束时疾病状态变化情况和产后 TKI 再治疗随访结果

例号	妊娠前 疾病状态	妊娠结束时 疾病状态	产后 TKI 再治疗的时间	产后再治疗 TKI 类型及用法	目前 疾病状态
1	CMR	CMR	未治疗	-	CMR
2	CCyR	CCyR	产后 1 周	NL 300 mg, 每日 2 次	CMR
3	CMR	CMR	未治疗	-	CMR
4	MMR	CCyR	流产后 1 周	NL 300 mg, 每日 2 次	CCyR
5	CMR	CMR	未治疗	-	CMR
6	CMR	CCyR	产后 3 周	IM 400 mg/d	CMR
7	MMR	MMR	未治疗	-	MMR
8	MR ⁴	MR ⁴	流产后 2 d	IM 400 mg/d	CMR
9	CMR	-	-	-	CMR
10	CCyR	CCyR	产后 3 d	IM 400 mg/d	CCyR
11	MR ⁴	MR ⁴	产后 4 周	IM 400 mg/d	CMR
12	CMR	CMR	流产后 1 周	IM 400 mg/d	CMR
13	CMR	MR ⁴	产后 4 周	IM 400 mg/d	CMR
14	MR ⁴	MR ⁴	产后 4 周	IM 400 mg/d	CMR

注: TKI:酪氨酸激酶抑制剂;CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应(BCR-ABL1^{IS} $\leq 0.1\%$);MR⁴:BCR-ABL1^{IS} $\leq 0.01\%$, ABL 转录本 $>10\ 000$;CMR:完全分子学反应(BCR-ABL1^{IS} $\leq 0.0032\%$, ABL 转录本 $>32\ 000$)。IM:伊马替尼;NL:尼洛替尼;-:不适用

期间曾NL 300 mg 每日2次暴露7周。推测患儿多指畸形可能同NL暴露相关,由于病例数较少,尚不足以证明两者之间的必然性。尽管妊娠期间TKI治疗,多数妊娠结果良好,但大宗病例数据显示妊娠不良事件的发生率高达24%^[4-5],应高度警惕TKI暴露对胎儿的影响风险。Abruzzese等^[10]建议:计划妊娠者在排卵期或排卵后7~10 d受精卵着床前停用TKI;首次妊娠试验阳性停用TKI;末次月经后5~13周或第31~71天内,避免应用TKI。备孕前至少应获得>MMR(检测灵敏度 \geq MR^{4.5})持续>18~24个月。

发达国家的“停药试验”入组标准均建立在严格的“BCR-ABL转录本检测灵敏度 \geq MR^{4.5},持续获得CMR \geq 2年”条件下,STIM1^[11]和TWISTER^[12]研究显示:尽管38%和43%的患者在停药6个月内失去MMR,仍有41%和47.1%的患者在24个月获得稳定的无治疗缓解(TFR)。2017版NCCN指南中明确提出:年龄 \geq 18岁的CML-CP患者、TKI治疗 \geq 3年、获得稳定MR⁴ \geq 2年者可尝试停药。但现实中,育龄期CML患者,由于个人、家庭以及社会等多因素的影响,因妊娠而被动停止TKI治疗时,患者疾病状态差异性较大。本研究中顺利生产的10例患者因妊娠停药时疾病状态CMR 5例、MR⁴ 2例、MMR 1例、CCyR 2例。

目前国内外尚无因妊娠停药的大宗随访数据报道。国内Zhou等^[13]报道的6例顺利生产的CML患者,妊娠时疾病状态:CMR 3例、MMR 1例、CCyR 1例、MCyR 1例,妊娠结束时CMR 3例、CCyR 2例、CHR 1例。无一例失去CHR。Mukhopadhyay等^[14]报道的7例妊娠期间中位停用IM 17周并顺利生产者,妊娠时MMR 5例、CCyR 1例、CHR 1例,妊娠结束时MMR 4例,CCyR 1例,2例失去CHR。本研究中,顺利生产的10例患者,妊娠期间停TKI的中位时间为33.5周。妊娠结束时CMR 3例,MR⁴ 3例,MMR 1例,CCyR 3例。尽管有4例患者妊娠期间出现肿瘤负荷不同程度的上升,但无一例患者因妊娠期间停TKI导致疾病进展。本研究结果同Zhou等的报道类似,可能同研究人种无差异以及疾病状态接近相关。国外Mukhopadhyay等^[14]的报道中有2例患者失去CHR,可能同入组患者疾病状态为MMR及以下水平有关,甚至有1例患者妊娠时仅获CHR。美国Benjamini等^[15]报道的35例CML患者(因妊娠停药者仅9%)的停药结果显示:中位随访3.5个月时,27

例(77%)CMR状态下停药者中,11例(41%)分子学复发;5例MR^{4.5}状态下停药者,1例失去细胞遗传学反应;3例MMR状态下停药者,全部失去细胞遗传学反应,其中1例进展至加速期。非妊娠状态下停用TKI似乎较妊娠期间停药导致疾病进展的风险更高。目前,多项停药试验数据^[11-12,16-17]显示:停用TKI后,外周血NK细胞计数明显升高者更易获得TFR。Cristiani等^[18]研究显示,NK细胞亚群扩增在胎盘形成和成功妊娠中同样发挥重要作用。妊娠期间NK细胞亚群扩增是否有助于降低妊娠CML患者疾病进展的风险,尚需要进一步研究证实。

育龄期CML患者妊娠,建议在血液科医师和妇产科医师的指导下完成。医师需要综合考虑患者年龄和生育能力、生育愿望及其家庭背景、疾病状态、初诊时Sokal评分、TKI治疗时间和获得最佳疗效持续时间,以及停药后丧失疗效或疾病进展时可选择的替代治疗,再次服用原TKI能否重新获得疗效等诸多因素。意外妊娠者,尚需权衡TKI暴露对胎儿的致畸风险和妊娠的收益。一旦成功妊娠,需动态监测母亲的疾病状态和胎儿的生长发育情况,每月检测BCR-ABL水平很有必要,一旦发现肿瘤负荷明显升高,及时结合妊娠周期和母亲疾病状态,行个体化的治疗干预。总之,女性CML患者妊娠,需要更多的个体化指导和治疗,以及多学科协助。

参考文献

- [1] Brothman AR, Persons DL, Shaffer LG, et al. Nomenclature evolution: Changes in the ISCN from the 2005 to the 2009 edition [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2009, 127 (1):1-4. DOI: 10.1159/000279442.
- [2] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Chronic Myelogenous Leukemia. V.2. 2017. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#cmf.
- [3] 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):633-638.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.001.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Laferla JJ. Spontaneous abortion [J]. *Clin Obstet Gynaecol*, 1986,13(1):105-114.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 修新红, 袁丽, 王晓明, 等. 出生缺陷影响因素的病例对照研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2011, 46(7):481-486. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2011.07.001.
- [10] Abruzzese E, Trawinska MM, de Fabritiis P, et al. Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients [J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9(8): 781-791. DOI: 10.1080/17474086.2016.1205479.
- [11] Mahon FX, 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11):1029-1035. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
- [12] Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study [J]. *Blood*, 2013, 122(4):515-522. DOI: 10.1182/blood-2013-02-483750.
- [13] Zhou L, You JH, Wu W, et al. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitor [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(10):1216-1221. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.07.020.
- [14] Mukhopadhyay A, Dasgupta S, Kanti Ray U, et al. Pregnancy outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib therapy [J]. *Ir J Med Sci*, 2015, 184(1):183-188. DOI: 10.1007/s11845-014-1084-5.
- [15] Benjamini O, Kantarjian H, Rios MB, et al. Patient-driven discontinuation of tyrosine kinase inhibitors: single institution experience [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(12):2879-2886. DOI: 10.3109/10428194.2013.831092.
- [16] Imagawa J, Tanaka H, Okada M, et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2015, 2(12):e528-535. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00196-9.
- [17] Hander M, Olsson-Strömberg U, Schlums H, et al. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2017, 31(5):1108-1116. DOI: 10.1038/leu.2016.360.
- [18] Cristiani CM, Palella E, Sottile R, et al. Human NK cell subsets in pregnancy and disease: toward a new biological complexity [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 656. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00656.

(收稿日期:2018-01-15)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、疾病、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部