

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Тактика ведения больных хроническим миелолейкозом во время беременности (анализ данных литературы и практические рекомендации)

Е.Ю. Чельшева¹, А.Г. Туркина¹, Е.С. Полушкина², М.А. Виноградова², Р.Г. Шмаков²

¹ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

² ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ул. Академика Опарина, д. 4, Москва, Российская Федерация, 117997

РЕФЕРАТ

Актуальность. Эра ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) ознаменовалась долгосрочным благоприятным прогнозом хронического миелолейкоза (ХМЛ). В такой ситуации у пациентов с ХМЛ репродуктивного возраста становятся актуальными вопросы планирования семьи с учетом риска прерывания приема ИТК в период беременности. Кроме того, серьезную проблему представляет и риск воздействия ИТК на плод.

Цель. Разработка дифференцированного подхода к терапии ХМЛ во время беременности.

Материалы и методы. Анализу подвергнуты данные литературы и собственный опыт, включающий 166 беременностей у 120 женщин с ХМЛ из регистра беременных с ХМЛ.

Результаты. Планирование беременности рекомендуется после достижения стабильного глубокого молекулярного ответа (уровень BCR-ABL > 0,01 %, IS) в течение минимум 2 лет. Можно не прерывать прием ИТК при зачатии. Однако показаны ранняя диагностика беременности и прерывание приема ИТК сразу после ее подтверждения в связи с тератогенными рисками. Кроме того, ИТК полностью исключаются в период органогенеза, т. е. вплоть до 15 нед. беременности. При отсутствии или потере полного гематологического ответа, нарастании уровня BCR-ABL > 1 % после 15 нед. беременности оправдано применение иматиниба или nilотиниба в интересах матери, учитывая ограниченное проникновение этих препаратов через плаценту. В случае отсутствия полного гематологического ответа до 15-й недели беременности возможно применение интерферона-α. При уровне BCR-ABL < 1 % возможно наблюдение без терапии или терапия интерфероном-α в течение всей беременности. Применение дазатиниба, бозутиниба и других ИТК противопоказано на любых сроках беременности. Специфических рекомендаций по ведению родов нет, родоразрешение проводится с учетом акушерской ситуации. Грудное вскармливание

MYELOID TUMORS

Management of Chronic Myeloid Leukemia Patients During Pregnancy (Analysis of Literature and Practical Recommendations)

EYu Chelysheva¹, AG Turkina¹, ES Polushkina², MA Vinogradova², RG Shmakov²

¹ National Medical Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

² VI Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4 Akademika Oparina str., Moscow, Russian Federation, 117997

ABSTRACT

Background. The tyrosine kinase inhibitors (TKI) era is marked by a long-term favorable prognosis of chronic myeloid leukemia (CML). In this context CML patients of reproductive age are faced with major issues of family planning with due regard to the risk of TKI treatment interruption during pregnancy. Additionally, TKI impact is another potential risk to the fetus.

Aim. To develop differentiated approach to CML treatment during pregnancy.

Materials & Methods. Analysis includes literature data and clinical experience based on 166 pregnancies of 120 CML patients from CML Pregnancy Registry.

Results. Pregnancy planning is recommended after achieving stable and deep molecular response (with BCR-ABL > 0.01 %, IS) within the period of at least 2 years. At conception TKI therapy does not have to be interrupted. However, early pregnancy detection and TKI treatment interruption after pregnancy confirmation are of vital importance due to teratogenic risks. Furthermore, no TKI may be administered during organogenetic period, i.e. up to the 15th week of gestation. In the absence or loss of complete hematologic response and growth of BCR-ABL > 1 % after the 15th week of gestation imatinib or nilotinib administration is justified in the interest of pregnant patients taking into account limited transfer of these drugs through placenta. In the absence of complete hematologic response before the 15th week of gestation interferon-α can be administered. With BCR-ABL < 1 % patients can be either followed-up without therapy or they can receive interferon-α throughout pregnancy. Dasatinib, bosutinib, and other TKI are contraindicated at any stage of pregnancy. There are no special recommendations for childbirth, delivery is to be adapted to obstetric conditions. Breast feeding is not recommended because of the lack of practical evidence for its safety.

не рекомендовано в связи с отсутствием практических доказательств его безопасности.

Заключение. Необходим регулярный молекулярный мониторинг уровня BCR-ABL, показателей общего анализа крови и мониторинг состояния плода. Ведение больных ХМЛ во время беременности должно осуществляться при сотрудничестве гематолога и гинеколога.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, беременность, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб.

Получено: 9 января 2019 г.

Принято в печать: 20 марта 2019 г.

Для переписки: Екатерина Юрьевна Чельшева, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)612-48-60; e-mail: denve@bk.ru

Для цитирования: Чельшева Е.Ю., Туркина А.Г., Полушкина Е.С. и др. Тактика ведения больных хроническим миелолейкозом во время беременности (анализ данных литературы и практические рекомендации). Клиническая онкогематология. 2019;12(2):202–10.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-202-210

Conclusion. A regular molecular monitoring of BCR-ABL and hematologic status is indispensable, health condition of fetus should be continuously monitored as well. CML patient management should be conducted by cooperating hematologists and gynecologists.

Keywords: chronic myeloid leukemia, pregnancy, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib.

Received: January 9, 2019

Accepted: March 20, 2019

For correspondence: Ekaterina Yur'evna Chelysheva, MD, PhD, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)612-48-60; e-mail: denve@bk.ru

For citation: Chelysheva EYu, Turkina AG, Polushkina ES, et al. Management of Chronic Myeloid Leukemia Patients During Pregnancy (Analysis of Literature and Practical Recommendations). Clinical oncohematology. 2019;12(2):202–10 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-202-210

ВВЕДЕНИЕ

Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) радикально изменило прогноз заболевания. По результатам длительного наблюдения 10-летняя общая выживаемость (ОВ) в хронической фазе (ХФ) ХМЛ при терапии иматинибом составила 83 % [1], 12-летняя ОВ — 79 % [2]. Реальной целью терапии стало достижение глубокой ремиссии заболевания при хорошем качестве жизни пациентов.

В связи с благоприятным прогнозом заболевания при терапии ИТК вопросы планирования семьи для больных ХМЛ детородного возраста становятся все более актуальными. По данным регистра больных ХМЛ EUTOS, доля больных в возрастной категории до 40 лет составляет 29–33 %, из них 39–54 % — женщины [3, 4].

Согласно доклиническим исследованиям, ИТК не оказывают генотоксического действия [5, 6]. Врожденных аномалий, связанных с приемом ИТК у детей, рожденных от мужчин с ХМЛ на фоне терапии, не описано [5–8]. Таким образом, у мужчин с ХМЛ противопоказаний к зачатию на фоне приема ИТК не установлено.

Данные по беременности и рождению детей у женщин с ХМЛ остаются разрозненными и редкими. В наиболее обширном недавнем обзоре литературы описано 265 беременностей при ХМЛ у пациенток, принимавших иматиниб [6]. Единых подходов по вопросам ведения пациенток с ХМЛ во время беременности не разработано. Мнения мировых экспертов разнятся и зависят от индивидуального опыта исследователей [6, 8–11].

Предварительные рекомендации по ведению больных ХМЛ во время беременности, базировавшиеся

на анализе собранных на тот момент данных по всему миру (125 случаев) и на собственном опыте, были разработаны в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ в 2012 г., затем были обновлены и дополнены в 2018 г. [11]. В рекомендациях предложен дифференцированный подход к терапии ХМЛ во время беременности, учитывающий объем лейкозного клона и срок беременности; предусмотрена возможность как наблюдения без терапии, так и применения отдельных ИТК (иматиниба, нилотиниба) на поздних сроках беременности при наличии у женщины срочных показаний к лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Консультации и ведение больных ХМЛ во время беременности осуществлялись в НМИЦ гематологии. Ведение беременности и консультации гинекологов у значительной части пациенток проводились в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии. Сбор данных выполнялся в регистре беременных с ХМЛ, организованном при поддержке Национального гематологического общества. В ведении больных и сборе информации принимали участие гематологи из регионов РФ [12].

С 2006 г. по декабрь 2018 г. собраны сведения о 166 беременностях у 120 женщин с ХМЛ из 45 регионов России. У 118 пациенток в дебюте заболевания отмечена ХФ ХМЛ, у 2 — фаза акселерации (ФА). У 31 (26 %) пациентки диагноз ХМЛ был установлен во время беременности. Медиана возраста на момент выявления беременности составила 29 лет (диапазон 18–44 года).

Исходы 166 беременностей были следующими: роды — 111 (66,8 %), искусственное прерывание

беременности — 36 (21,7 %), выкидыш — 11 (6,7 %), неразвивающаяся беременность — 4 (2,4 %), беременность не завершена — 4 (2,4 %). В 2006–2010 гг. происходило 2–3 родов в год. Начиная с 2011 г. ежегодно регистрируется 10–15 новых случаев рождения детей у матерей с ХМЛ.

В 122 (73 %) из 166 случаев пациентки получали терапию на момент установления беременности. Из 111 беременностей, завершившихся родами, в 77 (70 %) случаях на момент диагностики беременности пациентки принимали ИТК: иматиниб — 62 (80 %), нилотиниб — 9 (12 %), дазатиниб — 5 (6 %), понатиниб — 1 (1 %), нет данных по препарату — 1 (1 %). Пациенткам, желающим сохранить беременность, было рекомендовано прерывание приема ИТК, дальнейшая тактика ведения была индивидуальной. Из врожденных аномалий развития у 1 новорожденного отмечена гипоспадия (часто наблюдаемая в обычной популяции аномалия), связи с приемом ИТК матерью не выявлено.

В 60 случаях ведение больных до родоразрешения осуществлялось согласно описанному ниже алгоритму, учитывающему разные клинические ситуации при ХМЛ и риски применения терапии на разных сроках беременности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Риски ведения больных ХМЛ во время беременности

В настоящее время для лечения ХМЛ в мире зарегистрированы следующие ИТК: препарат первого поколения иматиниб, ИТК второго поколения (ИТК2; нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб), а также радотиниб — препарат, зарегистрированный в ряде стран Азии. К ИТК третьего поколения относится понатиниб. В Российской Федерации к настоящему времени зарегистрировано 4 ИТК: иматиниб, нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб.

Согласно классификации Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), ИТК относятся к категории D со следующим определением: «Применение данных препаратов сопряжено с определенным риском для плода, однако их можно использовать в случае, если польза от их применения превосходит возможное побочное действие».

Особенностью терапии при ХМЛ является постоянный ежедневный прием ИТК в течение всей жизни [13]. Наблюдение без терапии ИТК в настоящее время рекомендовано при стабильном глубоком молекулярном ответе (МО) с обязательным частым молекулярным мониторингом уровня BCR-ABL. Схемы наблюдения в новых клинических рекомендациях (ESMO, NCCN) аналогичны таковым, применяемым в клинических исследованиях [14–16]. Вероятность потери ремиссии у больных ХМЛ без стабильного глубокого МО не изучалась.

Таким образом, основные риски для больных ХМЛ во время беременности таковы: риск воздействия ИТК на плод и риск рецидива заболевания в случае прерыва в приеме ИТК. Оптимальный баланс этих

рисков должен быть учтен в каждом конкретном случае ведения больных ХМЛ во время беременности.

Риск воздействия ИТК на плод

В доклинических экспериментах установлено тератогенное действие иматиниба, дазатиниба, бозутиниба [6, 17, 18]. Тератогенность нилотиниба в доклинических исследованиях не установлена, однако в экспериментах на животных отмечалась фетотоксичность: самопроизвольные выкидыши, низкая масса плода [6].

При ретроспективном анализе 125 беременностей у пациенток с ХМЛ, получавших иматиниб [19], в 12 (9,6 %) случаях описаны врожденные аномалии развития. Отмечена связь их возникновения с применением иматиниба в I триместре. У части пациенток, описанных в указанной публикации, во время беременности применялись и другие потенциально тератогенные препараты (гидроксимочевина, варфарин). В связи с этим нельзя исключить многофакторный механизм развития врожденных аномалий.

Данных по применению ИТК2 при беременности крайне мало. В исследовательской брошюре по нилотинибу сообщается о нескольких случаях развития врожденных аномалий, деталей по которым, к сожалению, не представлено [6]. При терапии дазатинибом во время беременности отдельно описано такое явление, как водянка плода, включающее накопление жидкости в плевральной и перикардиальной полостях, распространенные отеки, приводящие к нежизнеспособности плода [18, 20].

Установлено, что на самых ранних сроках развития питание эмбриона осуществляется автономно. При токсическом воздействии каких-либо факторов беременность может прерваться [21]. Возможным результатом применения ИТК в 4–5 нед. беременности может быть самопроизвольный выкидыш либо последующее нормальное развитие эмбриона. По данным зарубежных исследователей и нашим собственным, до 70 % беременностей с рождением здоровых детей диагностированы на фоне приема ИТК при зачатии [7, 22, 23]. Применение ИТК на этих сроках беременности не имело отрицательного воздействия на течение беременности при условии быстрой отмены ИТК в I триместре.

Установлено, что все ИТК, используемые для терапии ХМЛ, ограниченно проникают через плацентарный барьер, однако степень проникновения через плаценту у препаратов разная [20, 24–26]. Соотношение концентраций в плазме плода и матери для иматиниба является наименьшим и составляет 0,05–0,22 [25, 26], для нилотиниба — 0,5–0,58 [25], дазатиниба — 0,75 [20]. Теоретические расчеты также подтверждают наибольшую способность проникновения через плацентарный барьер для дазатиниба и бозутиниба на основании анализа их физико-химических свойств [25].

Следует отметить некоторую избыточность частоты врожденных аномалий в первые годы применения иматиниба. Например, к аномалиям развития, связанным с иматинибом, была отнесена гипоспадия [19], частота которой высока в общей популяции (1:150–1:180). В более поздних публикациях не отме-

Таблица 1. Основные виды врожденных аномалий развития плода и их частота при терапии ИТК беременных с ХМЛ

ИТК	Тератогенность в доклинических экспериментах	Случаи с известными исходами беременности, <i>n</i>	Исходы беременности с врожденными аномалиями, <i>n</i>	Основные виды врожденных аномалий развития плода
Иматиниб [6]	+	210	12 (7 %)	Аномалии развития скелета, внутренних органов, гипоспадия
Нилотиниб [6, 8]	–	49	2 (4 %)	Доброкачественный порок сердца, омфалоцеле
Дазатиниб [18]	+	46	7 (15 %)	Аномалии развития почек, ЦНС, водянка плода (<i>n</i> = 3)
Бозутиниб [7]	+	5	0*	Нет данных

* Оценка неприменима из-за небольшого числа случаев или неполных данных.

чено нарастания частоты врожденных аномалий при терапии иматинибом [6]. В последние годы описаны новые случаи с рождением здоровых детей на фоне приема ИТК во время беременности [11, 18, 27–29].

По нашим собственным данным, при применении иматиниба во II–III триместре беременности (30 случаев) аномалий развития не отмечено; в 8 случаях роды были преждевременными, на сроке до 37 нед. Дети росли и развивались нормально.

При применении нилотиниба на поздних сроках беременности у 4 пациенток течение беременности было нормальным, родились здоровые дети. В 1 случае у пациентки, получавшей нилотиниб в III триместре, развилась преэклампсия, которая потребовала экстренного родоразрешения на сроке беременности 29 нед. У новорожденного была выявлена киста головного мозга, предположительно, гипоксического генеза. У этой пациентки была ранняя отмена нилотиниба на 4-й неделе и возобновление приема нилотиниба после 17 нед. беременности. В этом случае вклад нилотиниба в воздействие на плод трудно оценить однозначно, с большой вероятностью на исход влияли другие факторы. Однако, учитывая крайне ограниченные данные по применению нилотиниба во время беременности, несмотря на отсутствие тератогенных рисков по результатам доклинических экспериментов, мы считаем, что определение показаний к терапии нилотинибом во время беременности требует особо взвешенных подходов.

Литературные данные по врожденным аномалиям развития плода при применении ИТК представлены в табл. 1.

Таким образом, при применении ИТК существует риск развития внутриутробных аномалий. С другой стороны, с учетом того, что ИТК ограниченно проникают через плаценту, после завершения основного периода органогенеза и формирования плацентарного барьера (15-я неделя беременности) вероятность воздействия препаратов на плод снижается. Наиболее четко установлена взаимосвязь между врожденными аномалиями и применением иматиниба в I триместре беременности. Не выявлено корреляции между врожденными аномалиями и терапией иматинибом на поздних сроках беременности. При применении дазатиниба во время беременности наблюдались врожденные аномалии и водянка плода. Тератогенность нилотиниба в доклинических исследованиях не установлена, однако при его использовании во время беременности отмечались врожденные аномалии

развития. Клинических наблюдений по применению нилотиниба мало, судить о токсичности препарата у беременных на настоящий момент затруднительно; терапию нилотинибом можно обсуждать с осторожностью. Данных по терапии бозутинибом во время беременности крайне мало; учитывая расчетную высокую вероятность проникновения через плаценту, рассматривать его применение нецелесообразно.

Риск развития рецидива ХМЛ при прерывании терапии ИТК

При отмене ИТК существует риск развития рецидива ХМЛ от молекулярного и цитогенетического до гематологического с последующим прогрессирующим заболеванием.

В исследованиях по наблюдению без терапии ИТК при ХМЛ включали пациентов со стабильным глубоким МО сроком более 1–2 лет. Глубоким МО в проводимых исследованиях считали МО4 (BCR-ABL \leq 0,01 %, IS) или МО4.5 (BCR-ABL \leq 0,0032 %, IS) (IS — международная шкала). Регулярный мониторинг уровня BCR-ABL после отмены ИТК позволял своевременно выявить молекулярный рецидив, под которым в большинстве исследований понимали потерю большого молекулярного ответа (БМО) или уровень BCR-ABL $>$ 0,1 %. Молекулярный рецидив наблюдался у 40–60 % пациентов в первые 6 мес. отмены ИТК [30–34]. Наибольший риск молекулярного рецидива (потери БМО) был отмечен у больных из группы высокого риска по Sokal в дебюте заболевания, при длительности терапии иматинибом в первой линии менее 5–6 лет, при резистентности к терапии первой линии в случае отмены ИТК2 [30, 31]. Установлено, что при возобновлении лечения после потери БМО и, в ряде случаев, после потери МО2 (BCR-ABL $>$ 1 %) сохраняется чувствительность опухолевых клеток к прежней терапии и у большинства пациентов восстанавливался БМО и глубокий МО.

При оценке кинетики опухолевого клона у больных ХМЛ с разным уровнем МО во время беременности отмечено, что вероятность восстановления БМО у больных с изначальным глубоким МО через 6 и 12 мес. значительно выше и составляет 75 и 100 %, 55 и 73 % в группах пациентов с критериями «стоп» исследования EUROSKI [33] и без этих критериев соответственно. В то же время у больных только с БМО вероятность его восстановления через 6 и 12 мес. была 23 и 55 % соответственно. Вероятность восстановления БМО к 24 мес. в этой группе составила 78 % [35].

Перевод пациентов на терапию интерфероном- α (ИФН- α) может сдерживать нарастание объема опухолевого клона после отмены ИТК [36, 37]. Однако терапия ИФН- α имеет ограниченную эффективность при отсутствии глубокого МО или, по крайней мере, БМО.

На основании анализа рисков терапии или ведения без терапии сформулированы основные подходы и принципы ведения ХМЛ во время беременности.

Принципы ведения больных ХМЛ во время беременности

Основная цель — предотвратить прогрессирование заболевания у матери при минимизации воздействия проводимой терапии на плод.

Основные принципы:

- определение у беременной рисков проведения терапии ИТК и возможности отмены ИТК с учетом группы риска (Sokal, ELTS), объема лейкозного клона и сроков беременности;
- обеспечение максимально полного информирования пациентки о рисках ведения беременности в ее конкретном случае и согласия следовать рекомендациям; сообщить о возможном тератогенном риске действия ИТК;
- регулярный мониторинг объема опухолевого клона с помощью молекулярно-генетических методов исследования;
- мониторинг развития плода, родоразрешение и наблюдение пациентки акушером-гинекологом в родовспомогательном учреждении III уровня.

Учитывая, что до 15-й недели беременности превалирует риск развития внутриутробных аномалий при применении ИТК, до этого срока предусмотрено наблюдение без терапии. Применение ИТК должно быть исключено в I триместре в период органогенеза в связи с тератогенным риском. При этом возможны зачатие на фоне приема ИТК и ранняя отмена ИТК сразу же после подтверждения беременности (рис. 1). После 15 нед. беременности органогенез в основном завершен, плацентарный барьер ограничивает воздействие препаратов на плод. При быстром нарастании уровня BCR-ABL следует обсудить вопрос о целесообразности начала терапии.

Планирование беременности при ХМЛ

Планирование беременности при ХМЛ после достижения глубокого МО — наиболее оправданный

подход, учитывая высокую эффективность терапии ИТК. При подготовке к беременности необходимо оптимизировать лечение ИТК таким образом, чтобы добиться не только значительного подавления Ph-положительного опухолевого клона, но и стабильного глубокого МО. Это позволит прервать прием ИТК и выносить беременность с наименьшим риском рецидива для матери и минимальным риском для плода.

Планирование беременности у женщин с ХФ ХМЛ целесообразно после терапии длительностью 3 года и более при полной клинико-гематологической ремиссии и подтверждении стабильного глубокого МО (МО4–МО4.5) в течение минимум 2 лет наблюдения.

У женщин с ФА ХМЛ в дебюте заболевания, полной клинико-гематологической ремиссией и стабильным глубоким МО длительностью 3 года и более во время терапии планирование беременности возможно с осторожностью, т. к. нет данных по прерыванию терапии ИТК и безопасному наблюдению без лечения при ФА ХМЛ; данный подход является спорным.

При бластном кризе (БК) ХМЛ планирование беременности нецелесообразно, учитывая ожидаемую низкую выживаемость, необходимость проведения курсов химиотерапии в сочетании с ИТК или трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток после достижения ремиссии заболевания.

До получения стабильного глубокого МО всем пациенткам, получающим ИТК, рекомендована контрацепция.

Отсутствие воздействия ИТК в период органогенеза в I триместре — наиболее важный фактор благоприятного исхода беременности. По нашему опыту, почти 70 % беременностей при ХМЛ, завершившихся рождением здоровых детей, были диагностированы на фоне приема ИТК (как иматиниба, так и ИТК2). Препараты были отменены сразу после установления беременности. Только 30 % случаев зачатия происходили на фоне полной отмены ИТК. Таким образом, не выявлено взаимосвязи врожденных аномалий с зачатием на фоне терапии ИТК.

Необходимость прерывания приема ИТК при зачатии — спорный вопрос. С одной стороны, при таком подходе можно полностью избежать воздействия препарата на плод. Однако, учитывая то, что беременность может не наступить сразу, продление перерыва в лечении может привести к развитию рецидива заболевания, в связи с чем планирование беременности

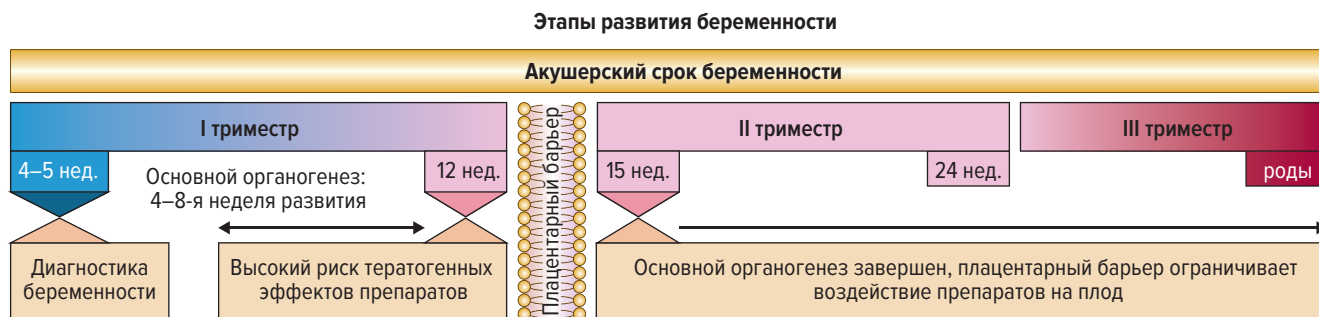


Рис. 1. Периоды беременности и риск воздействия препаратов на плод

Fig. 1. Stages of pregnancy and risk of fetal adverse effects induced by drugs

будет отложено для восстановления и стабилизации достигнутого ранее ответа. Подобная схема планирования беременности может ограничить возможности пациенток со сниженным репродуктивным потенциалом (с нарушениями репродуктивной функции, у женщин старшего репродуктивного возраста, при сочетании этих факторов).

После 15 нед. беременности, в период, когда уже сформирован плацентарный барьер, ограничивающий проникновение препаратов к плоду, возобновление терапии ИТК целесообразно при значительной опухолевой массе с целью предупредить прогрессирование заболевания. Мы считаем уровень BCR-ABL > 1 % (потерю MO2) оптимальным показанием к возобновлению приема ИТК в интересах матери, поскольку при таком объеме опухолевой массы, соответствующем потере полного цитогенетического ответа, возрастает риск развития гематологического рецидива и появления резистентных клонов. Потеря гематологической ремиссии во время беременности служит показанием к терапии ИТК.

Рекомендован следующий алгоритм действий в зависимости от срока беременности.

I триместр — до 15 нед. II триместра:

- ранняя диагностика беременности — тест-полоски (уровень хорионического гонадотропина в моче) и отмена ИТК сразу при подтверждении беременности;
- подтверждение беременности по результатам УЗИ и наблюдение гинеколога;
- оценка результатов общего анализа крови 1 раз в 4 нед.;
- при сохранении гематологического ответа — наблюдение без терапии ИТК;
- при потере гематологического ответа — терапия ИФН-α;
- обязательная оценка уровня BCR-ABL путем количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с получением результата к сроку беременности 14–15 нед. для принятия решения по тактике ведения во II–III триместре.

II триместр после 15-й недели — III триместр до родов:

- оценка результатов общего анализа крови 1 раз в 4 нед.;
- оценка уровня BCR-ABL путем количественной ПЦР 1 раз в 4–6 нед. при наблюдении без терапии;
- допустимо продолжить наблюдение без терапии при сохранении полного гематологического ответа и MO2 (BCR-ABL < 1 %);
- рассмотреть возобновление приема иматиниба в дозе 400 мг/сут после 15-й недели беременности:
 - при отсутствии или потере полного гематологического ответа;
 - при подтверждении потери MO2 (BCR-ABL > 1 %);
- при резистентности к иматинибу рассмотреть прием нилотиниба в дозе 400 мг/сут после 15-й недели беременности;
- при невозможности терапии иматинибом или нилотинибом рассмотреть терапию ИФН-α;

- после начала терапии иматинибом, нилотинибом или ИФН-α контроль уровня BCR-ABL 1 раз в 3 мес.;
- дазатиниб на любых сроках беременности не показан;
- не рассматривается назначение других ИТК (бозутиниба, понатиниба), поскольку нет клинических данных по их безопасному применению во время беременности;
- рекомендуется наблюдение гинеколога и оценка развития плода по результатам акушерско-гинекологического обследования.

Эффективность терапии ИФН-α ограничена при отсутствии MO2 (BCR-ABL > 1 %), отсутствии гематологического ответа. В этих случаях, учитывая значительный риск прогрессирования заболевания, в интересах матери предпочтительнее применение ИТК после 15-й недели беременности.

Терапия ИФН-α в дозе 3–6 МЕ через день или ежедневно в постоянном режиме может применяться:

- при отсутствии гематологической ремиссии в I триместре беременности для сдерживания роста уровня лейкоцитов до перевода на более эффективную терапию (ИТК) во II–III триместре;
- на любых сроках беременности у пациенток без глубокого MO (BCR-ABL > 0,01 %) или у больных с высоким риском потери MO2 без терапии (группа высокого риска Sokal, срок терапии ИТК < 5 лет, срок глубокого MO < 2 лет, нестабильный глубокий MO, терапия ИТК2 во второй линии при резистентности к предшествующей терапии иматинибом).

Тактика ведения больных ХМЛ во время беременности при отсутствии гематологического ответа и при ХМЛ, диагностированном во время беременности

Если ХФ ХМЛ впервые диагностирована во время беременности, решение о тактике ведения пациентки будет зависеть от срока беременности, фазы заболевания и желания женщины сохранить беременность. Согласно приказу МЗ РФ № 736 от 27 декабря 2011 г., при диагностировании ХМЛ на ранних сроках беременности (до 12 нед.) рекомендовано искусственное прерывание беременности.

Если женщина категорически настаивает на сохранении беременности, вопрос о проведении терапии должен быть рассмотрен сразу же в интересах матери. При диагностике ХФ ХМЛ до 15-й недели беременности, отсутствии гиперлейкоцитоза и гипертромбоцитоза возможны наблюдательная тактика без терапии либо применение интерферона со сдерживающей целью. После 15 нед. беременности показано назначение специфической терапии ИТК.

По данным литературы, при возрастании уровня лейкоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$ и более рекомендовано выполнение лейкафереза [8]. Применение гидроксимочевины во время беременности не показано в связи с опасностью тератогенного воздействия этого препарата. Однако опыт зарубежных исследователей и наш собственный показывают, что при необходимости быстрого купирования гиперлейкоцитоза

($\geq 100 \times 10^9/\text{л}$), гипертромбоцитоза и при отсутствии возможности проведения лейкафереза могут быть оправданы короткие курсы гидроксимочевины [10, 38–40]. Дозы препарата целесообразно подбирать с учетом уровня лейкоцитов и тромбоцитов.

При диагностировании ФА ХМЛ во время беременности и категорическом отказе женщины от прерывания беременности терапия должна быть начата в интересах матери вне зависимости от сроков беременности. Диагностированный на ранних сроках беременности БК ХМЛ считается показанием к прерыванию беременности, на поздних сроках беременности это показание к досрочному родоразрешению и немедленному началу терапии. Сроки прерывания беременности и родоразрешения определяются индивидуально при участии акушеров-гинекологов и гематологов.

Практические аспекты ведения больных ХМЛ во время беременности

Информированное согласие больных. Больным должен быть предоставлен максимальный объем информации о рисках и оптимальной схеме ведения беременности с учетом конкретной клинической ситуации. Рекомендуется подробно побеседовать с пациенткой с участием в разговоре ее родственников. В случае отказа больной от прерывания беременности целесообразно зафиксировать это в медицинской документации. Необходимо подписать информированное согласие, в котором пациентка подтверждает свою информированность, получение ответов на все интересующие ее вопросы по схеме мониторинга и терапии и согласие следовать рекомендациям специалистов.

Максимально полный сбор анамнеза. Данные, полученные при сборе анамнеза, должны включать следующее:

- фаза ХМЛ на момент диагноза и на момент оценки, группа риска по Sokal;
- информация о применяемых ИТК, их дозах и сроках терапии; в случае терапии ИТК2 — причины назначения/перевода на них (резистентность, непереносимость предыдущей линии лечения, другое);
- результаты цитогенетического и молекулярно-генетического анализов за весь период наблюдения для оценки риска рецидива заболевания при отмене ИТК;
- информация о сопутствующих заболеваниях и сопутствующей терапии;
- особенности акушерско-гинекологического анамнеза, на основании чего определяется тактика ведения беременности и объем акушерско-гинекологического обследования;
- риск тромбоэмболических осложнений во время беременности.

Рекомендации по родоразрешению и грудному вскармливанию

Сроки и способ родоразрешения выбирают с учетом акушерских показаний.

При отсутствии противопоказаний и доношенной беременности рекомендованы естественные роды,

при наличии акушерских показаний — роды путем кесарева сечения. Основное заболевание не является показанием для оперативного родоразрешения. В родах возможно проведение эпидуральной анальгезии. Если достаточный контроль клинических проявлений ХМЛ сохраняется, показаний к проведению родоразрешения раньше срока нет. При прогрессировании ХМЛ следует решить вопрос о досрочном родоразрешении. Возобновление терапии ИТК после родов при отсутствии БМО рекомендуется безотлагательно, в течение 1-й недели.

Установлено, что ИТК иматиниб и нилотиниб проникают в грудное молоко [41, 42]. Расчетная концентрация препаратов, которую может получить ребенок с грудным молоком, составляет менее 1 % от материнской. Однако в связи с тем, что эффекты воздействия даже малых доз ИТК на детей первого года жизни неизвестны, в настоящее время грудное вскармливание при терапии ИТК не рекомендовано. При необходимости проведения терапии ХМЛ сразу после родов следует подавлять лактацию. С этой целью назначают бромокриптин или каберголин.

Если к моменту родов у пациентки сохраняется глубокий МО (BCR-ABL < 0,01 %), при настоятельном желании женщины возможно продление перерыва в терапии. В такой ситуации грудное вскармливание проводится с молекулярным мониторингом 1 раз в 4–6 нед. в случае готовности пациентки завершить кормление грудью при возобновлении терапии ИТК.

Наблюдение за развитием детей

Целесообразно отмечать сроки родов и основные характеристики новорожденных: рост, масса тела, оценка по шкале Апгар, наличие аномалий развития. При контакте с пациенткой оптимально обновлять информацию о состоянии ребенка 1 раз в год в течение минимум 3 лет (наличие отклонений в развитии, значимых заболеваний).

Наблюдение за больными ХМЛ после завершения беременности

После завершения беременности терапию и мониторинг больных ХМЛ следует проводить в соответствии с актуальными рекомендациями. Наиболее важной является информация об особенностях динамики лейкозного клона при возобновлении/начале лечения ИТК и восстановлении ответа на терапию, включая молекулярный, цитогенетический, гематологический ответы.

Информирование больных ХМЛ, планирующих беременность

Пациенткам с ХМЛ репродуктивного возраста, обратившимся за консультацией по поводу планирования беременности, должен быть предоставлен максимальный объем информации с учетом клинических особенностей каждого конкретного случая. Больных следует ориентировать на планирование беременности после получения стабильного глубокого МО длительностью не менее 2 лет. В случае наступления на фоне терапии ИТК незапланированной беременности, которую пациентка желает сохранить, рекомендовано прервать прием ИТК и незамедли-

тельно обратиться за консультацией к специалистам, имеющим опыт ведения беременности при ХМЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные рекомендации по ведению ХМЛ во время беременности учитывают сроки беременности и объем опухолевого клона, а также позволяют осуществлять выбор тактики ведения в каждом конкретном случае. В 2018 г. опубликованы предварительные результаты применения указанного алгоритма ведения больных в России (49 случаев) [43, 44], которые демонстрируют практическую возможность использования данной схемы ведения и ее эффективность. Совместно с зарубежными исследователями нами опубликованы новые данные по оценке кинетики лейкозного клона у больных ХМЛ в период беременности [35], а также данные о благоприятных исходах беременности и возможности рождения здоровых детей у женщин с впервые выявленным ХМЛ [45].

Ведущие зарубежные эксперты в последнее время поддерживают мнение о возможности применения иматиниба и нилотиниба на поздних сроках беременности при наличии показаний к проведению терапии [46]. Учитывая активную работу по данной теме, можно ожидать в ближайшее время разработки экспертными группами единых международных рекомендаций по ведению женщин с ХМЛ во время беременности.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн рекомендаций: Е.Ю. Чельшева, А.Г. Туркина, Е.С. Полушкина.

Сбор и оценка данных литературы: Е.Ю. Чельшева, А.Г. Туркина, М.А. Виноградова.

Сбор, анализ и интерпретация собственных данных: Е.Ю. Чельшева, А.Г. Туркина.

Ведение больных: Е.Ю. Чельшева, А.Г. Туркина, Е.С. Полушкина, Р.Г. Шмаков.

Подготовка рукописи: Е.Ю. Чельшева, А.Г. Туркина.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Национальному гематологическому обществу и «Астон-консалтинг» за организацию и поддержку электронной базы данных, а также коллегам-гематологам из Федеральных

гематологических центров и региональных клиник России.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(10):917–27. doi: 10.1056/NEJMoa1609324.
- Shukhov O, Chelysheva E, Gusarova G, et al. Imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients in early and late chronic phase: current incidence of cytogenetic remission and a very long-term an intention-to-treat analysis. *Haematologica.* 2015;100(Suppl 1):437.
- Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю. и др. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. *Терапевтический архив.* 2014;86(7):24–30. [Kulikov SM, Vinogradova OYu, Chelysheva EYu, et al. Incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to the data of the 2009–2012 population-based study. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014;86(7):24–30. (In Russ)]
- Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European countries. *Leukemia.* 2015;29(6):1336–43. doi: 10.1038/leu.2015.73.
- Carlier P, Bernard N, Lagarde L, et al. Pregnancy outcome among partners of male patients receiving imatinib, dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: reports collected by the French network pharmacovigilance centers. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(2):269–71. doi: 10.1007/s00404-016-4262-z.
- Abruzzese E, Trawinska MM, de Fabritiis P, et al. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):2014028. doi: 10.4084/MJHID.2014.028.
- Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Pregnancy outcomes in patients treated with bosutinib. *Blood.* 2018;132:1729, abstract.
- Palani R, Milojkovic D, Apperley JF. Managing pregnancy in chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 2015;94(Suppl 2):S167–76. doi: 10.1007/s00277-015-2317-z.
- Bhandari A, Rolen K, Shah BK. Management of chronic myelogenous leukemia in pregnancy. *Anticancer Res.* 2015;35(1):1–11.
- Abruzzese E, Trawinska MM, de Fabritiis P, et al. Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(8):781–91. doi: 10.1080/17474086.2016.1205479.
- Чельшева Е.Ю., Туркина А.Г. Протокол лечения хронического миелолейкоза во время беременности. В кн.: *Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови.* Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 927–49. [Chelysheva EYu, Turkina AG. Protocol of chronic myeloid leukemia treatment during pregnancy. In: Savchenko VG, ed. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zaboolevaniy sistemy krovi.* (Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2018. Vol. 2. pp. 927–49. (In Russ)]
- Чельшева Е.Ю., Туркина А.Г., Чабаяева Ю.А. и др. Регистр случаев беременности при хроническом миелолейкозе: клинико-демографическая характеристика пациентов. *Гематология и трансфузиология.* 2016;61(1-S1):79. [Chelysheva EYu, Turkina AG, Chabaeva YuA, et al. Registry of pregnancy cases in chronic myeloid leukemia: clinical and demographic characteristics of patients. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2016;61(1-S1):79. (In Russ)]
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6):872–84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
- Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood.* 2016;128(1):17–23. doi: 10.1182/blood-2016-01-694265.
- Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv261. doi: 10.1093/annonc/mdy159.
- National Comprehensive Cancer Network. Chronic myeloid leukemia (Version 4.2018). Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf. (accessed 8.01.2019).
- Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol.* 2003;40(2 Suppl 2):21–5. doi: 10.1053/shem.2003.50038.
- Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, et al. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. *Am J Hematol.* 2015;90(12):1111–5. doi: 10.1002/ajh.24186.
- Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood.* 2008;111(12):5505–8. doi: 10.1182/blood-2007-10-114900.
- Berveiller P, Andreoli A, Mir O, et al. A dramatic fetal outcome following transplacental transfer of dasatinib. *Anti-Cancer Drugs.* 2012;23(7):754–7. doi: 10.1097/CAD.0b013e328352a8fe.
- Polin RA, Fox WW, Abman SH. *Fetal and Neonatal Physiology.* 4th edition; 2011. 2208 p. [Internet] Available from: <http://readlii.net/fetal-and-neonatal-physiology>. (accessed 8.01.2019).
- Abruzzese E, Scortechini AR, Gugliotta G, et al. Gimema Registry of conception/pregnancy in adult patients diagnosed with chronic myeloid leukemia (CML) treated with tyrosine kinase inhibitors (TKIs). *Blood.* 2014;124:1806, abstract.

- 23.** Chelysheva E, Galaiko MV, Kolosheinova TI, et al. Outcomes of pregnancy and therapeutic approaches in chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Hematologica*. 2014;99(Suppl 1):336–7.
- 24.** Jovelet C, Seck A, Mir O, et al. Variation in transplacental transfer of tyrosine kinase inhibitors in the human perfused cotyledon model. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1500–4. doi: 10.1093/annonc/mdv172.
- 25.** Chelysheva E, Turkina A, Polushkina E, et al. Placental transfer of tyrosine kinase inhibitors used for chronic myeloid leukemia treatment. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(3):733–8. doi: 10.1080/10428194.2017.1347929.
- 26.** Russel MA, Carpenter MW, Akhtar MS, et al. Imatinib mesylate and metabolite concentration in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. *J Perinatol*. 2007;27(4):241–3. doi: 10.1038/sj.jp.7211665.
- 27.** Cole S, Kantarjian H, Ault P, et al. Successful completion of pregnancy in a patient with chronic myeloid leukemia without active intervention: a case report and review of the literature. *Clin Lymph Myel*. 2009;9(4):324–7. doi: 10.3816/CLM.2009.n.064.
- 28.** Iqbal J, Ali Z, Khan AU, et al. Pregnancy outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate: short report from a developing country. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(9):2109–13. doi: 10.3109/10428194.2013.866662.
- 29.** Alizadeh H, Jaafar H, Rajnics P, et al. Outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: short report from a single centre. *Leuk Res*. 2015;39(1):47–51. doi: 10.1016/j.leukres.2014.10.002.
- 30.** Saussele S, Richter J, Hochhaus A, et al. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1638–47. doi: 10.1038/leu.2016.115.
- 31.** Mahon FX, Rea 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):1029–35. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
- 32.** Rea D, Nicolini F, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI Study. *Blood*. 2017;129(7):846–54. doi: 10.1182/blood-2016-09-742205.
- 33.** Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):747–7. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
- 34.** Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):424–30. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5797.
- 35.** Chelysheva E, Apperley J, Abruzzese E, et al. Kinetics of the leukemic clone in patients with chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):4254, abstract.
- 36.** Burchert A, Muller MC, Kostrewa P, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1429–35. doi: 10.1200/JCO.2009.25.5075.
- 37.** Law AD, Kim DHD, Lipton JH. Pregnancy: part of life in chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(2):280–7. doi: 10.1080/10428194.2016.1201571.
- 38.** Patel M, Dukes IA, Hull JC. Use of hydroxyurea in chronic myeloid leukemia during pregnancy; a case report. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(3):565–6. doi: 10.1016/0002-9378(91)90285-y.
- 39.** Tretian G, Tchernia G, Papiernik E, et al. Hydroxyurea and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(6):1868. doi: 10.1016/0002-9378(92)91590-7.
- 40.** Assi R, Kantarjian HM, Keating MJ, et al. Management of chronic myeloid leukemia (CML) during pregnancy among patients (pts) treated with a tyrosine kinase inhibitor (TKI): a single-center experience. *Blood*. 2017;130:2881, abstract.
- 41.** Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y, et al. Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(2):169–75. doi: 10.1007/s00404-008-0861-7.
- 42.** Chelysheva E, Aleshin S, Polushkina E, et al. Breastfeeding in patients with chronic myeloid leukaemia: case series with measurements of drug concentrations in maternal milk and literature review. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10(1):2018027. doi: 10.4084/MJHID.2018.027.
- 43.** Chelysheva E, Turkina A, Polushkina E, et al. Results of treatment of patients with chronic myeloid leukemia and pregnancy in accordance with the leukemic burden and term of pregnancy (the LET scheme). EHA Learning Center. 2018. Abstract PF375. Available from: https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214848/ekaterina.chelysheva.results.of.treatment.of.patients.with.chronic.myeloid.html?f=menu=6*ce_id=1346*ot_id=19052*media=3*marker=167 (accessed 8.01.2019).
- 44.** Chelysheva E, Turkina A, Polushkina E, et al. Treatment of patients with chronic myeloid leukemia during pregnancy according to scheme considering the leukemic burden and term of pregnancy (the LRT scheme). *Clin Lymph Myel Leuk*. 2018;18:S227–8. doi: 10.1016/j.clml.2018.07.102.
- 45.** Chelysheva E, Abruzzese E, Rea D, et al. Chronic myeloid leukemia diagnosed during pregnancy: therapy, outcomes and follow-up. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):4255, abstract.
- 46.** Abruzzese E, de Fabritiis P, Trawinska MM, et al. Back to the future: Treatment-free remission and pregnancy in chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2018;102(2):197–9. doi: 10.1111/ejh.13192.