

## 酪氨酸激酶抑制剂时代的慢性髓系白血病与生育

江倩

近十年来,酪氨酸激酶抑制剂(TKI)已经使慢性髓系白血病(CML)的自然病程明显延长,大部分患者长期处于疾病缓解状态,生活质量显著改善。对于育龄期患者,良好的生活质量意味着能够怀孕生子、拥有一个完美的家庭。医生也经常遇到患者咨询服用 TKI 期间能否生育。我们综述了 TKI 时代 CML 患者生育的处理。

妊娠期间白血病的发生率约为 1/7.5 ~ 10 万,其中 CML 不足 10%<sup>[1-2]</sup>。妊娠本身不影响白血病的预后,但治疗要顾及患者和胎儿两个方面。对于女性患者,白血病本身对胎儿的生长发育、抗肿瘤药物潜在的致畸作用不容忽视。对于男性患者,要考虑药物对精子和胎儿发育的影响。以往,CML 患者应用白细胞分离、干扰素、甚至羟基脲等治疗期间可以成功妊娠;近年,随着伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼等 TKI 普遍应用,CML 患者服药期间妊娠的报道已屡见不鲜。

值得注意的是,CML 的致病基础 BCR-ABL 融合蛋白不是 TKI 的唯一靶点,伊马替尼还抑制 PDGFR $\alpha$ / $\beta$  和 c-kit 等激酶,第二代 TKI 的代表达沙替尼和尼洛替尼对上述蛋白的抑制作用更强。另外,达沙替尼还靶向 SRC 激酶。研究表明,PDGFR $\alpha$ / $\beta$  和 c-kit 蛋白对性腺成熟、受精卵宫内植入和胎儿发育等具有重要影响<sup>[3-6]</sup>。因此,TKI 时代的生育问题也受到越来越广泛的关注。

## 一、TKI 对生育、致畸和哺乳的影响

1. 动物研究:动物实验证实,伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼无遗传毒性,但有生殖毒性。

(1) 雄性动物:雄性大鼠服用伊马替尼 60 mg/kg(相当于成人 600 mg/d)70 d 后,睾丸和附睾的重量及活动精子的数量下降,但生育力不受影响。相同剂量的伊马替尼对新出生幼鼠睾丸发育和精母细胞增殖、分化及迁移的干扰远大于成年大鼠。研究发现,PDGFR $\alpha$ / $\beta$  和 c-kit 信号途径参与调节胎儿期动物性腺发育过程中原始生殖细胞的迁移、增殖和凋亡以及成年动物精原细胞的增殖,对新出生幼鼠睾丸中精原干细胞和 Leyding 细胞池的形成起重要作用<sup>[7,9]</sup>。伊马替尼通过抑制 PDGFR $\alpha$ / $\beta$  和 c-kit 影响睾丸发育和精子生成。因此,研究者推测伊马替尼对青少年男性患者生育功能的影响可能较成人明显<sup>[7]</sup>。

当达沙替尼的剂量 < 10 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 时,雄性大鼠的生育力和子代无明显受损。但重复剂量的毒理研究显示,达

沙替尼有潜在的损伤生殖功能的可能,如导致雄性大鼠前列腺、精囊和睾丸发育不良,精囊体积缩小和分泌减少。当尼洛替尼的剂量 < 180 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 时,雄性大鼠的附睾重量显著降低,但精子数量和活动度正常。即使在服用相当于 5 倍人类最大剂量的尼洛替尼,雄性大鼠的生殖能力也未受影响。

(2) 雌性动物:伊马替尼不干扰雌鼠的卵巢发育和生育力,但具有胚胎毒性和致畸性。雌性大鼠服用伊马替尼  $\geq$  100 mg/kg(相当于成人  $\geq$  800 mg/d) 时,流产或死胎的发生率显著升高,在器官形成期给药可致颅骨或额面骨形成缺陷等畸形;当伊马替尼 < 30 mg/kg(相当于成人 < 300 mg/d) 时,不会导致雌鼠流产,但子代小鼠出生时体重降低。伊马替尼的致畸作用推测与其抑制 PDGFR $\alpha$  有关。动物实验结果显示,纯合子 PDGFR $\alpha$  无效突变的小鼠会发生多种骨骼异常、脐膨出、心脏缺损、泌尿生殖系异常等出生缺陷<sup>[4,10]</sup>。

当达沙替尼 < 10 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 时,不影响雌鼠的生殖能力。但是,雌性鼠和兔在怀孕早期服用任何剂量达沙替尼均可致胚胎死亡,在怀孕中晚期服药可致骨骼畸形。

服用尼洛替尼 60 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 时,雌性成年大鼠的动情周期、受孕或交配正常,但子代小鼠出生时体重降低并伴有体格发育参数的改变。当尼洛替尼  $\geq$  30 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> (特别是在  $\geq$  100 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>) 时,同样具有胚胎毒性和致畸作用。

动物研究显示,上述三种 TKI 均可通过脐血进入胎盘。伊马替尼以原形和活性代谢产物 CGP74588,达沙替尼和尼洛替尼主要以原形分泌入乳汁。

## 2. 人类研究:

(1) 男性患者:男性 CML 患者服用 TKI 期间配偶受孕所生子女先天畸形的风险未增加。2003 年,Hensley 等<sup>[11]</sup>首次报道 13 例男性患者服用伊马替尼期间配偶妊娠的情况,8 例获知结果:2 例人工流产,1 例自发性流产,1 例孕 13 周时胎死宫内,4 例顺利生产正常婴儿。Ault 等<sup>[12]</sup>报道 8 例接受伊马替尼治疗(中位 20 个月)男性患者配偶的妊娠结果:1 例自发性流产,7 例顺利生产,其中 1 例婴儿出生时胃肠旋转不良,余者未见畸形。近来,9 例服用伊马替尼<sup>[13-14]</sup>和 8 例服用达沙替尼<sup>[15-16]</sup>的男性 CML 患者的配偶受孕、无妊娠并发病、并生产正常婴儿的报道令人欣慰。

(2) 女性患者:多篇女性 CML 患者服用 TKI 期间妊娠的报道显示,意外妊娠者大部分在怀孕后停药,小部分因顾虑丧失疗效或疾病进展而继续服用伊马替尼,多数妊娠结果良好,但畸形和流产的发生率增加。Pye 等<sup>[17]</sup>报道了 180 例

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.01.018

基金项目:国家重大新药创制专项(2008ZX09312-026)

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所

女性 CML 患者在伊马替尼治疗中意外受孕的结果:70% 仅在妊娠最初 3 个月内服用,26% 妊娠全程服用伊马替尼。125 例已知的妊娠结果如下:63 例(50.4%) 产出正常婴儿(其中 18 例患者妊娠全程服药);35 例(28.0%) 选择终止妊娠,其中 3 例有可识别的畸形,其余无外观缺陷或未予检查;18 例(14.4%) 自然流产;其余 9 例(7.2%) 产出畸形婴儿。12 例(9.6%) 畸形婴(胎)儿中,以半椎体、脊柱侧凸或颅骨闭合不全等骨骼发育不良(4 例)、脐疝(3 例)和尿道下裂(2 例)多见,另有一侧肾缺如或单侧双肾、幽门狭窄、脑积水、硬脊膜膨出、心脏缺陷以及肺脏发育不全等。5 例婴儿存在 1 种畸形,1 例具有 2 种畸形,3 例并存 3 种以上的联合缺陷且均伴有相似的骨骼发育异常。脐疝的发生率(180 例中 3 例)明显高于正常人群比例(1/3000 ~ 4000)。因例数过少,尚无法分析母亲服用伊马替尼的时间、剂量以及既往治疗史、吸烟史等与婴儿畸形发生率之间的关系。

女性 CML 患者服用达沙替尼或尼洛替尼期间妊娠的结果也有报道。2 例分别服用达沙替尼治疗 8 个月和 3 年的患者在发现意外妊娠后停药,并产下正常婴儿<sup>[18-19]</sup>。1 例服用尼洛替尼的女性 CML 患者 2 次妊娠并顺利生产无畸形婴儿<sup>[20]</sup>。

尽管 TKI 治疗中妊娠者多数结果良好,但大宗病例中畸胎比例接近 10%<sup>[17]</sup>,足以令人关注 TKI 的致畸问题。

人类研究已经证实,伊马替尼及其活性代谢产物 CGP74588 可通过脐血进入胎盘,并以高浓度分泌入乳汁<sup>[21-23]</sup>。

伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼均被美国 FDA 列入妊娠类别 D。国际公认的推荐处理为接受 TKI 治疗的女性患者需采取有效的避孕措施(屏障法避孕为佳),并且应避免哺乳<sup>[12,17,24-25]</sup>。

## 二、CML 患者妊娠的处理

1. 妊娠期间确诊 CML:育龄期女性妊娠期间因常规体检发现 CML 者并不少见。恐惧白血病对胎儿可能导致的危险以及获知罹患致命性疾病的打击,常给患者及其家庭带来精神和机体的严重伤害。多数情况下,CML 病情发展相对缓慢,对于这类患者,一般推荐如下处理<sup>[24-25]</sup>:①慢性期患者若 WBC  $< 100 \times 10^9/L$ 、PLT  $< 500 \times 10^9/L$ ,可不予治疗;②尽可能避免应用 TKI,羟基脲和白消安等具有致畸可能的药物;③定期行白细胞分离术是最安全的措施,尤其在妊娠的前 3 个月;④有时白细胞分离术不能满意地控制 PLT,可予以阿司匹林或低分子肝素抗凝;⑤若上述方法不能耐受或疗效不佳,在妊娠的后 6 个月内可加用分子量较大(相对分子质量 19300)、不易透过血-胎盘屏障的干扰素  $\alpha$ 。较多研究已经确认了干扰素  $\alpha$  用于各期妊娠患者的安全性。

2. 伊马替尼治疗中女性患者意外妊娠:伊马替尼治疗期间女性患者意外妊娠时,需要权衡药物对胎儿的潜在风险和停药对母亲的不利影响。一种选择为立即中断服用伊马替尼,以避免或减少药物潜在的致畸毒性。这对胎儿是完全必要的,但对母亲可能会造成危害。Ault 等<sup>[12]</sup>报道,10 例女

性患者因妊娠而中断伊马替尼治疗,9 例停药时处于完全血液学反应(CHR)的患者中 6 例 Ph 阳性细胞比例增加,5 例丧失 CHR。重新服药后,中位追踪 18 个月,9 例再获 CHR 并均获得细胞遗传学反应(其中 3 例达完全细胞遗传学反应),1 例无效并最终进入急变期。但也有学者曾报道 2 例分别获得主要和完全分子学反应(MMR 和 CMR)的患者意外妊娠后停药直至生产,始终保持分子学疗效<sup>[26-27]</sup>。另一个选择是继续服药并继续妊娠,同时严密监测胎儿发育情况,一旦发现可识别的显著异常则终止妊娠。尽管已有学者报道怀孕后仍持续服用伊马替尼并产出正常婴儿的病例,但需警惕的是,母亲在妊娠的前 3 个月内接触伊马替尼对胎儿致畸的风险较大。

对于医生、患者及其家庭,做父母的愿望、母亲的疾病状态、目前伊马替尼的疗效、停药后可选择的替代治疗以及丧失疗效后再次服用伊马替尼能否重新获得疗效都是需要慎重考虑的问题。

3. 伊马替尼治疗中女性患者计划妊娠:对于伊马替尼治疗中渴望怀孕生子的女性患者,以 Apperley 为代表的专家认为,能否安全地、有计划地妊娠主要取决于患者对伊马替尼的反应<sup>[24-25]</sup>。对伊马替尼反应不佳者,因停药可能导致疗效丧失甚至疾病进展,故不建议这类患者妊娠。体内白血病负荷极大程度减少的患者(如获得 CMR 患者),可为了妊娠而停药,建议不超过 6 个月,从计划受孕直至生产停药伊马替尼,有可能保持疾病稳定,但需严密监测残留白血病水平。

计划妊娠者中断伊马替尼治疗的安全性和可能性有待考量。Mahon 等<sup>[28]</sup>报道,获得 CMR 达 2 年以上的 100 例患者停用伊马替尼,69 例追踪 1 年以上的患者中,61% 在 6 个月内分子学复发,但恢复用药后均再获疗效,39% 在 1 年时仍处于 CMR。此研究结果提示,获得深层分子学反应的女性患者有望为妊娠短期停药而不致疾病复发,疗效丧失者恢复治疗后可重新获得疗效。

2009 年,Apperley 等<sup>[24-25]</sup>针对伊马替尼治疗中计划妊娠的女性患者的推荐方案如下:妊娠前:①伊马替尼停药前,持续 MMR 至少 2 年;②患者应咨询伊马替尼对胎儿的致畸风险和停用伊马替尼对母亲疾病的影响;③在预计时间内受孕,以防过长时间中断治疗。伊马替尼的洗脱期:不确定,建议不长于 7 d。妊娠期间的疾病监测和治疗:每月检查血细胞计数,每月采用实时定量 PCR(RQ-PCR)检测残留白血病 2~3 次,若处于 CMR 或 MMR,不予治疗;若丧失 CMR 或 MMR,考虑治疗;若丧失 CHR,需予以治疗;若需要治疗,妊娠前 3 个月内采取白血病分离术,妊娠 3 个月以后采取白血病分离术和(或)干扰素  $\alpha$ 。生产后:再次服用伊马替尼的时间取决于 RQ-PCR 的结果;若仍处于 MMR,可继续停药并哺乳婴儿;若非 MMR,应重新开始伊马替尼治疗。

由于伊马替尼无遗传毒性、但有生殖毒性,理论上讲,女性患者停药后计划妊娠有可能生产健康婴儿,但要充分权衡疾病与妊娠的风险与收益。与国外专家推荐略有不同,笔者认为,只有持久获得 CMR、并有条件采用 RQ-PCR 技术严密

监测残留白血病的女性患者才有望实施计划妊娠。而且,生产后应避免哺乳,尽快恢复伊马替尼治疗。另外,在计划妊娠前,男女双方应首先进行必要的检查或治疗,以除外影响受孕的疾病以提高受孕成功率。

4. TKI 治疗中男性患者配偶妊娠:因伊马替尼无遗传毒性,并且目前的资料显示,伊马替尼对男性患者配偶妊娠无不良影响。故当今广为接受的观点为男性患者在服用伊马替尼期间无需避孕<sup>[24,25]</sup>。

由于动物实验提示伊马替尼有影响睾丸、附睾发育和精子生成的可能,达沙替尼有潜在损伤生育功能的危险,因此我们建议:有生育要求的男性患者最好在伊马替尼治疗前冻存精子。

总之,在 TKI 时代,CML 已经成为一种慢性、可控制性疾病。在患者的生存期显著延长的同时,关注年轻患者的妊娠生育问题并予以合理的指导和监测,是医生协助患者进一步改善生活质量的重要体现。

#### 参 考 文 献

- [1] Lichtman M, Liesveld J. Acute myelogenous leukemia// Beutler E, Lichtman M, Coller B, et al. Williams Hematology. 6th ed. New York: NY, McGraw-Hill, 2001; 1047-1084.
- [2] Zuazu J, Julia A, Sierra J, et al. Pregnancy outcome in hematologic malignancies. Cancer, 1991, 67: 703-709.
- [3] Soriano P. Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF beta-receptor mutant mice. Genes Dev, 1994, 8: 1888-1896.
- [4] Soriano P. The PDGF alpha receptor is required for neural crest cell development and for normal patterning of the somites. Development, 1997, 124: 2691-2700.
- [5] Hoch RV, Soriano P. Roles of PDGF in animal development. Development, 2003, 130: 4769-4784.
- [6] Mauduit C, Hamamah S, Benahmed M. Stem cell factor/c-kit system in spermatogenesis. Hum Reprod Update, 1999, 5: 535-545.
- [7] Nurmio M, Toppari J, Zaman F, et al. Inhibition of tyrosine kinases PDGFR and C-Kit by imatinib mesylate interferes with postnatal testicular development in the rat. Int J Androl, 2007, 30: 366-376.
- [8] Basciani S, De Luca G, Dolci S, et al. Platelet-derived growth factor receptor beta-subtype regulates proliferation and migration of gonocytes. Endocrinology, 2008, 149: 6226-6235.
- [9] Nurmio M, Kallio J, Toppari J, et al. Adult reproductive functions after early postnatal inhibition by imatinib of the two receptor tyrosine kinases, c-kit and PDGFR, in the rat testis. Reprod Toxicol, 2008, 25: 442-446.
- [10] Robertson SC, Tynan J, Donoghue DJ. RTK mutations and human syndromes: when good receptors turn bad. Trends Genet, 2000, 16: 368.
- [11] Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. Semin Hematol, 2003, 40 (2 Suppl 3): 21-25.
- [12] Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. J Clin Oncol, 2006, 24: 1204-1208.
- [13] Ramasamy K, Hayden J, Lim Z, et al. Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukaemia on imatinib therapy. Br J Haematol, 2007, 137: 374-375.
- [14] Breccia M, Cannella L, Montefusco E, et al. Male patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib involved in healthy pregnancies: report of five cases. Leuk Res, 2008, 32: 519-520.
- [15] Cortes J, O'Brien S, Ault P, et al. Pregnancy outcomes among patients with chronic myeloid leukemia treated with dasatinib. Blood, 2008, 112: 1109. Abstract #3230.
- [16] Oweini H, Otrrock ZK, Mahfouz RA, et al. Successful pregnancy involving a man with chronic myeloid leukemia on dasatinib. Arch Gynecol Obstet, 2010, 283: 133-134.
- [17] Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. Blood, 2008, 111: 5505-5508.
- [18] Conchon M, Sanabani SS, Serpa M, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myeloid leukemia while on dasatinib therapy. Adv Hematol, 2010, 2010: 136252.
- [19] Kroll T, Ames MB, Pruett JA, et al. Successful management of pregnancy occurring in a patient with chronic myeloid leukemia on dasatinib. Leuk Lymphoma, 2010, 51: 1751-1753.
- [20] 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 Hematol Oncol, 2009, 2: 42.
- [21] Russell MA, Carpenter MW, Akhtar MS, et al. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. J Perinatol, 2007, 27: 241-243.
- [22] 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: 169-175.
- [23] Kronenberger R, Schleyer E, Bornhauser M, et al. Imatinib in breast milk. Ann Hematol, 2009, 88: 1265-1266.
- [24] Apperley J. Issues of imatinib and pregnancy outcome. J Natl Compr Canc Netw, 2009, 7: 1050-1058.
- [25] Apperley J. CML in pregnancy and childhood. Best Pract Res Clinical Haematol, 2009, 22: 455-474.
- [26] Sora F, De Matteis S, Bajer J, et al. Persistence of molecular remission throughout pregnancy in CML after imatinib. Leuk Res, 2009, 33: e6-e7.
- [27] Tsuzuki M, Inaguma Y, Handa K, et al. Successful pregnancy in a patient with chronic myeloid leukemia under treatment with imatinib. Intern Med, 2009, 48: 1433-1435.
- [28] 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. Lancet Oncol, 2010, 11: 1029-1035.

(收稿日期: 2011-03-21)

(本文编辑: 王叶青)