

# Terapia przewlekłej białaczki szpikowej u kobiet w ciąży

## Treatment of chronic myeloid leukemia in pregnant women

Joanna Góra-Tybor

Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

### Streszczenie

*Wprowadzenie do terapii przewlekłej białaczki szpikowej (CML) inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) BCR-ABL1 spowodowało istotne wydłużenie życia pacjentów. Leki te są na ogół dobrze tolerowane, a jakość życia chorych — bardzo dobra. Powoduje to duże oczekiwania pacjentów względem realizacji własnych planów życiowych, również tych dotyczących prokreacji. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano teratogenne działanie TKI. Również doświadczenia zebrane na podstawie obserwacji przebiegu ciąży u kobiet leczonych imatynibem (IM) wskazują na prawdopodobieństwo zwiększenia częstości wad wrodzonych u płodu. Z tego względu IM nie może być bezpiecznie stosowany u pacjentek w ciąży, zwłaszcza w okresie organogenezy. Zalecane postępowanie obejmuje leukaferезę i stosowanie interferonu alfa. Stwierdzono, że dzieci mężczyzn leczonych IM rozwijają się prawidłowo, dlatego u mężczyzn nie zaleca się przerywania terapii IM w okresie starań o poczęcie dziecka.*

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinazy tyrozynowej, imatynib, dasatynib, nilotynib, ciąża

*Hematologia 2011; 2, 1: 57–62*

### Abstract

*Introducing BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors (TKI) dramatically improved the survival of patients with chronic myeloid leukemia (CML). Tolerance of treatment is very good as well as patients have high quality of life and expectations, including fertility and procreation. Animal data suggest that TKI are teratogenic for fetus. The data relating to children born to women exposed to imatinib (IM) during pregnancy indicate an occurrence of rare congenital malformation, such that IM cannot be recommended during pregnancy, particularly within a period of organogenesis. Alternative strategies of CML treatment, including leukapheresis and interferon alfa, are thus recommended. In contrast children born to men taking IM seem healthy and current advice is not to interrupt treatment.*

**Key words:** chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, dasatinib, nilotinib, pregnancy

*Hematologia 2011; 2, 1: 57–62*

## Wprowadzenie

Wprowadzenie do terapii przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) BCR-ABL1 znacznie wydłużyło czas życia chorych i poprawiło jego jakość. Przewlekła białaczka szpikowa jest traktowana jak choroba przewlekła, podczas której pacjenci starają się prowadzić normalne życie i realizować swoje plany — również te dotyczące prokreacji. Inhibitory kinazy tyrozynowej, w tym imatynib (IM), nilotylinib i dazatylinib, hamują nie tylko kinazę BCR-ABL1, ale również inne kinazy tyrozynowe, takie jak Arg, c-Kit oraz receptor dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) alfa i beta [1–5]. Dazatylinib jest ponadto silnym inhibitorem kinaz Src (Fyn, Lck, Src, Yes) [6]. Wyniki badań na zwierzętach wskazują na istotną rolę tych kinaz w procesach rozwoju gonad i organogenezy [7–12]. Dowiedziono, że zarówno IM, jak i TKI II generacji — nilotylinib i dazatylinib — wykazują teratogenne działanie u zwierząt [13]. Dane dotyczące wpływu TKI na przebieg ciąży u ludzi są ograniczone i pochodzą przede wszystkim z opisów przypadków. Dlatego decyzje dotyczące zastosowania leków z tej grupy u kobiet w ciąży muszą być podejmowane bardzo ostrożnie, z uwzględnieniem ryzyka zarówno dla matki, jak i płodu.

Nie można wykluczyć, że u części pacjentów z CML na pewnym etapie leczenia niezbędna będzie wielolekowa chemioterapia i przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*). Z tego względu wskazane jest zabezpieczenie materiału genetycznego (u mężczyzn — zamrożenie nasienia) w okresie rozpoznawania choroby. Niestety, u kobiet zamrożenie zarodka, oocyta i/lub fragmentu jajnika nie należy do rutynowych procedur i wymaga skomplikowanych zabiegów.

### Wpływ IM na rozwój gonad i organogenezę u zwierząt

Podawanie IM dorosłym samcom myszy nie wpływało na proces spermatogenezy. Natomiast stosowanie leku u niedojrzałych samców szczurów wywoływało zahamowanie wzrostu jąder, upośledzało migrację gonocytów, proliferację i różnicowanie spermatogonii typu A oraz formowanie puli komórek Leydiga. Podobnie IM podany mysim noworodkom płci męskiej istotnie ograniczał liczbę spermatogonii [13–16]. Działanie to jest najprawdopodobniej związane z zahamowaniem PDGF $\alpha$ , który odgrywa

istotną rolę w procesach proliferacji i migracji gonocytów [16].

Podawanie IM dorosłym samicom myszy nie wpływało na morfologię i funkcję jajników. Imatynib stosowany u ciężarnych samic szczurów przez 6 pierwszych dni ciąży wywoływał poronienia, urodzenie martwych płodów oraz zwiększał śmiertelność noworodków do 4. dnia po porodzie. Lek ten, poza hamowaniem kinazy tyrozynowej BCR-ABL1, hamuje między innymi PDGF $\alpha$  i  $\beta$ . U myszy homozygotycznych pod względem mutacji *null* w genie *PDGFR* stwierdzono liczne wady rozwojowe, takie jak: rozszczip podniebienia, rozszczip kręgosłupa, wady serca, przepuklina pępkowa, anomalie układu moczowo-płciowego, wady żeber i kręgow [7–10]. Wykazano, że PDGFR odgrywa także rolę w rozwoju płuc [10]. Imatynib podawany ciężarnym samicom myszy w okresie organogenezy w dawce 100 mg/kg mc. wywoływał wady wrodzone płodu, takie jak przepuklina mózgowia, ubytek kości czołowych i skroniowych. Lek stosowany w dawce przekraczającej 100 mg/kg mc. powodował utratę płodu [13].

### Wpływ IM na płodność u mężczyzn

Doniesienia dotyczące rozwoju dzieci poczętych przez mężczyzn leczonych IM wskazują na brak niekorzystnego wpływu tego leku na rozwój płodu [13, 17–20]. Ault i wsp. [17] opisali 8 przypadków ciąży poczętych przez mężczyzn leczonych IM (mediana czasu terapii — 20 miesięcy). W przebiegu tych ciąży wystąpiło jedno samoistne poronienie, urodziło się 6 zdrowych dzieci, a u jednego dziecka wystąpił brak rotacji trzewi wymagający korekcji chirurgicznej. Breccia i wsp. [18] opisali 5 ciąży poczętych przez mężczyzn leczonych IM, zakończonych urodzeniem zdrowych dzieci [18]. Profesor Jane Apperly powołuje się na dane firmy *Novartis* dotyczące 60 niepowikłanych, zakończonych porodem zdrowego dziecka ciąży, które poczęli mężczyźni leczeni IM [13, 17]. Dane te wskazują na możliwość bezpiecznego poczęcia dziecka przez mężczyznę leczonego IM, bez konieczności przerywania przez niego terapii.

### Wpływ IM na rozwój płodu

W piśmiennictwie jest wiele doniesień dotyczących pacjentek z CML leczonych IM, które przyjmowały ten lek w czasie ciąży [20–31]. W większości przypadków rezultatem było urodzenie zdrowego dziecka. Jedynie Choudhary i wsp. [24] opisali przypadek 25-letniej pacjentki przyjmującej IM do

6. tygodnia ciąży, u której w 34. tygodniu ciąży doszło do porodu martwego płodu z przepukliną mózgową. Pye i wsp. [32] opublikowali dane dotyczące 180 kobiet, które w trakcie ciąży przyjmowały IM. Czas ekspozycji na IM w trakcie ciąży był znany w przypadku 145 (80%) z nich, w tym 103 (57%) przyjmowały lek w I trymestrze (przy czym 4 kobiety — w I i II trymestrze), a 38 kobiet (21%) było poddanych terapii IM przez całą ciążę, a 4 przyjmowały lek po I trymestrze. Przebieg i wynik ciąży był znany w przypadku 125 (69%) kobiet (tab. 1). W 63 przypadkach (50%) ciąża zakończyła się urodzeniem zdrowego dziecka. U 35 kobiet (28%) dokonano przerwania ciąży, w tym w 3 przypadkach — po identyfikacji wad wrodzonych u płodu. U 18 (14,4%) pacjentek doszło do spontanicznego poronienia, jednak liczba ta mieści się w granicach przewidywanych dla zdrowej populacji (10–15%) [33]. Pozostałe 9 ciąż zakończyło się urodzeniem 8 żywych noworodków i jednego martwego

płodu — u wszystkich dzieci stwierdzono wady wrodzone. Rodzaje defektów wymieniono szczegółowo w tabeli 2.

**Tabela 1.** Przebieg ciąży u kobiet z przewlekłą białaczką szpikową leczonych imatynibem (na podstawie: [32])

**Table 1.** Pregnancy outcome in women with chronic myeloid leukemia treated with imatinib (according to: [32])

Przebieg ciąży	Liczba
Poronienie indukowane (wada płodu)	3
Poronienie indukowane (stan płodu nieznan)	32
Poronienie samoistne	18
Poród martwego płodu z wadami wrodzonymi	1
Żywe dziecko z wadami wrodzonymi	8
Zdrowe dziecko	63
Stan płodu/dziecka nieznan	55
Ogółem	180

**Tabela 2.** Wady wrodzone u dzieci kobiet leczonych imatynibem (IM) w trakcie ciąży (na podstawie: [32])

**Table 2.** Congenital defects identified following maternal exposure to imatinib (IM) (according to: [32])

Trymestr ciąży podczas terapii IM	Wynik ciąży	Inne leki	Wady wrodzone
Pierwszy	Poronienie indukowane	Nie	Nieprawidłowe badanie USG płodu, podwyższone stężenie AFP
Wszystkie	Poronienie indukowane	Warfaryna, paracetamol, lewofloksacyna, lorazepam, heparyna, prochlorperazylna	Embriopatia warfarynowa, zespół Dandy-Walkera, defekt przegrody międzykomorowej, koarkcja aorty, wytrzewienie
Nieznan	Poronienie indukowane	Omeprazol	Polidaktylia, rozszczep podniebienia
Pierwszy	Poród martwego płodu w 34. tyg. ciąży	Hydroksykarbamid w II i III trymestrze	Przepuklina oponowa w obrębie czaszki
Pierwszy	Żywe dziecko	Hydroksykarbamid	Przedwczesne zamknięcie szwów czaszkowych (craniosynostosis)
Pierwszy	Wcześnieśnik (30. tydz. ciąży), zmarł po 45 min	Nie	Przepuklina pępkowa i skolioza
Pierwszy	Żywe dziecko	Nieznane	Wodogłowie, niedorozwój mózdzku, defekt przegrody międzyprzedsionkowej, aorta „jeździec”, wodobrzusze, płyn w osierdziu
Pierwszy	Żywe dziecko	Anagrelid, hydroksykarbamid	Spodzieństwo
Pierwszy	Żywe dziecko	Nie	Spodzieństwo
Pierwszy	Żywe dziecko	Hydroksykarbamid po I trymestrze	Zwężenie żołądka
Pierwszy	Żywe dziecko	Nie	Hipoplazja płuc, przepuklina pępkowa, podwójna lewa nerka, brak prawej nerki, anomalie prawej kości ramiennej, niezrośnięte kręgi
Nieznan	Żywe dziecko	Interferon alfa	Przepuklina pępkowa, brak prawej nerki, niezrośnięte kręgi

USG — ultrasonografia; AFP — alfa-fetoproteina

Zwraca uwagę duży odsetek wad układu kostnego (niezrośnięte kręgi, przedwcześnie zarośnięte szwy czaszkowe, anomalie kości ramiennej, przepuklina mózgowa). Należy podkreślić, że podobne wady rozwojowe obserwowano w badaniach u szczurów [10]. Również częstość występowania przepukliny pępkowej (3/125) była istotnie większa niż w zdrowej populacji (1/3–4 tys. urodzeń) [34]. Ponadto dzieci, u których występowała przepuklina, miały liczne inne złożone wady, co zwiększa prawdopodobieństwo ich związku z ekspozycją na IM.

Russel i wsp. [35] wykazali, że IM przenika przez dojrzałe łożysko w niewielkim stopniu. Jednakże w czasie pierwszych 10 tygodni ciąży zarodek czerpie potrzebne składniki drogą dyfuzji z krwi matki, a zatem nie ma przeszkód w penetracji leku [36]. Większość (10/12) opisanych pacjentek przyjmowała IM w I trymestrze ciąży (u 2 brak danych), co może mieć kluczowe znaczenie dla teratogenności działania leku.

### Rozpoznanie CML u kobiety w ciąży

Przewlekła białaczka szpikowa stanowi około 10% wszystkich białaczek rozpoznawanych u kobiet w ciąży. Częstość jest szacowana na około 1/100 000 ciąż/rok [37]. Uważa się, że w przypadku, gdy liczba leukocytów nie przekracza 100 G/l, a liczba płytek — 500 G/l, pacjentka nie wymaga leczenia. U chorych z wyższą leukocytozą wskazane jest wykonywanie leukaferazy, a przy liczbie płytek powyżej 500 G/l dodatkowo jest wskazana terapia kwasem acetylosalicylowym i/lub heparyną drobnocząsteczkową [13, 17, 38, 39].

U pacjentek wymagających dodatkowej terapii cytoredukcyjnej lekiem z wyboru jest interferon alfa ( $INF\alpha$ ). Ze względu na dużą wielkość cząsteczki (19 300 Da) lek ten nie przenika przez łożysko. Nie stwierdzono teratogenności działania  $INF\alpha$  u zwierząt, a wieloletnie doświadczenia ze stosowaniem tego leku u kobiet w ciąży potwierdzają bezpieczeństwo jego stosowania [40–42].

### Nieplanowana ciąża podczas terapii IM

W przypadku ciąży, do której doszło u pacjentki leczonej IM, konieczna jest ocena ryzyka dla płodu związanego z kontynuowaniem terapii oraz dla matki — związanego z przerwaniem terapii. Największe ryzyko teratogenności działania IM istnieje w I trymestrze ciąży i przynajmniej wtedy terapię za pomocą TKI należy przerwać.

Ryzyko związane z przerwaniem terapii u matki zależy przede wszystkim od aktualnej odpowiedzi

na IM. Z badań Rousselot i wsp. [43] wynika, że wśród pacjentów pozostających w całkowitej remisji molekularnej (CMoR, *complete molecular response*) przez co najmniej 2 lata połowa chorych pozostaje w remisji mimo przerwania leczenia (media-na obserwacji — 18 miesięcy).

Sora i wsp. [30] opisali przypadek 27-letniej pacjentki z CML, leczonej początkowo  $INF\alpha$ , a następnie IM, która zaszła w ciążę, będąc od 3 lat w CMoR. U chorej przerwano terapię TKI w 8. tygodniu ciąży i ponownie włączono po porodzie — po 2-tygodniowym okresie karmienia piersią. Pacjentka pozostała w CMoR; obecnie nadal otrzymuje IM w dawce 400 mg na dobę.

### Planowanie ciąży u pacjentki z CML leczonej IM

Planowanie ciąży u pacjentki z CML leczonej IM wymaga przede wszystkim rozmowy z chorą i dokładnego omówienia ryzyka dla niej i dla dziecka w zależności od wybranego postępowania. Optymalnie, planując ciążę, chora powinna być w długotrwałej (co najmniej 2-letniej) CMoR. Ze względu na potencjalne teratogenne działanie IM należy go odstawić około 7 dni przed rozpoczęciem starań o dziecko (okres eliminacji leku). Okres od odstawienia leku do zajścia w ciążę nie powinien przekraczać 6 miesięcy (ewentualna stymulacja hormonalna). W przypadku utrzymywania się CMoR lub większej odpowiedzi molekularnej (MMoR, *major molecular response*) chora nie wymaga terapii przez cały okres ciąży. U pacjentek z utratą MMoR lub całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*) wskazane jest rozważenie leczenia [13, 17]. Chore po utracie całkowitej remisji hematologicznej (CHR, *complete hematologic response*) wymagają terapii, a postępowaniem z wyboru jest leukaferaza w I trymestrze ciąży i  $INF\alpha$  — w II i III trymestrze. U pacjentek pozostających w MMoR/CMoR dopuszczalne jest przedłużenie okresu odstawienia leku i karmienie dziecka piersią. U wszystkich pozostałych pacjentek konieczny jest jak najszybszy powrót do terapii IM [13, 17]. Proponowany schemat postępowania przedstawiono w tabeli 3.

### TKI II generacji a ciąża

Dane dotyczące wpływu TKI II generacji na rozwój płodu pochodzą przede wszystkim z badań na zwierzętach. Należy podkreślić, że dazatynib jest dodatkowo inhibitorem kinaz Src, które mogą odgrywać rolę w procesach organogenezy [6]. Wykazano, że zarówno nilotynib, jak i dazatynib nie wpływają na

**Tabela 3.** Postępowanie u pacjentki w ciąży z przewlekłą białaczką szpikową**Table 3.** Managing chronic myeloid leukemia during pregnancy

Przerwanie terapii imatynibem 7 dni przed rozpoczęciem starań o potomstwo
Przerwanie terapii imatynibem w okresie ciąży nieplanowanej
Kontrola morfologii raz w miesiącu, metodą RQ-PCR co 2 tygodnie
Bez leczenia w przypadku CMoR/MMoR
Rozważenie leczenia w przypadku utraty MMoR/CCyR (leukaferezy, INF $\alpha$ )
Włączenie leczenia w przypadku utraty CHR (leukaferezy, INF $\alpha$ )
Powrót do terapii imatynibem jak najszybciej po porodzie, z wyjątkiem chorych chcących karmić dziecko piersią i pozostających co najmniej w MMoR

RQ-PCR (*real-time quantitative polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowej polimerazy z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym; CMoR (*complete molecular response*) — całkowita remisja molekularna; MMoR (*major molecular response*) — większa remisja molekularna; CCyR (*complete cytogenetic response*) — całkowita remisja cytogenetyczna; CHR (*complete hematologic response*) — całkowita remisja hematologiczna, INF $\alpha$  — interferon alfa

plodność badanych zwierząt [13]. Nilotynib stosowany w okresie ciąży u królików i szczurów powodował wady układu kostnego płodów — między innymi zaburzenia kostnienia kręgów szyjnych. Stosowany u szczurów w dużych dawkach, we wczesnym okresie ciąży wywoływał śmierć zarodków [13]. Podobnie dazatynib podawany szczurom i królikom we wczesnym okresie ciąży prowadził do obumierania zarodków, natomiast stosowany w późniejszym okresie ciąży powodował wady układu kostnego u płodu [13].

Dane z piśmiennictwa dotyczące ciąży u pacjentek przyjmujących TKI II generacji są bardzo ograniczone. Conchon i wsp. [44] opisali przypadek 30-letniej pacjentki, u której rozpoznano CML w 16. tygodniu pierwszej ciąży — wówczas u chorej nie stosowano leczenia przez cały okres ciąży. Chora zaszła w kolejną ciążę po 2 latach, w trakcie terapii nilotynibem w dawce  $2 \times 200$  mg na dobę. Leczenie przerwano w 7. tygodniu ciąży; pacjentka urodziła zdrowe dziecko. Cortes i wsp. [45] opisali przypadki 13 kobiet, które zaszły w ciążę podczas terapii dazatynibem. U wszystkich pacjentek lek odstawiono w chwili stwierdzenia ciąży. U 4 chorych ciążę przerwano, u 2 wystąpiło samoistne poronienie, 2 pacjentki urodziły dzieci (1 zdrowe, 1 z niską wagą urodzeniową), natomiast przebieg ciąży w pozostałych 5 przypadkach był nieznany.

Należy podkreślić, że nie ma badań, w których oceniono by ryzyko odstawienia TKI II generacji dla kobiety, a potencjalne działanie teratogenne leków z tej grupy stwarza niebezpieczeństwo powstania wad wrodzonych u płodu.

### Ciąża w zaawansowanych fazach CML

W zaawansowanych fazach CML, akceleracji i kryzie blastycznej, konieczne jest szybkie wdrożenie intensywnej terapii, często opartej nie tylko

na TKI, ale również na złożonych schematach chemioterapii. Zastosowanie wielolekowej chemioterapii, zwłaszcza w I trymestrze ciąży, jest obarczone bardzo dużym ryzykiem (10–20%) rozwoju wad wrodzonych u płodu [37]. Z kolei opóźnienie terapii stanowi zagrożenie dla życia matki. Z tego względu często zapada decyzja o wywołaniu poronienia.

### Podsumowanie

Badania przeprowadzane na zwierzętach, a także doświadczenia zebrane na podstawie obserwacji przebiegu ciąży u kobiet leczonych TKI wskazują na prawdopodobieństwo zwiększenia częstości wad wrodzonych u płodu. Z tego względu w trakcie terapii lekami z tej grupy zalecana jest antykoncepcja, a planowanie potomstwa powinno być omówione z lekarzem, pod względem ryzyka zarówno dla kobiety, jak i dziecka. Ze względu na rzadkie współwystępowanie ciąży i CML źródłem wiedzy w tym zakresie są głównie opisy przypadków. Optymalne postępowanie u pacjentki w ciąży jest w dużym stopniu indywidualne i muszą być w nim uwzględnione: decyzja chorej, faza choroby oraz efekt dotychczasowego leczenia przeciwbiałaczkowego.

### Piśmiennictwo

1. Schindler T., Bornmann W., Pellicena P., Miller W.T., Clarkson B., Kuriyan J. Structural mechanism for STI-571 inhibition of Abl tyrosine kinase. *Science* 2000; 289: 1938–1942.
2. Okuda K., Weisberg E., Gilliland D.G., Griffin J.D. ARG tyrosine kinase activity is inhibited by STI571. *Blood* 2001; 97: 2440–2448.
3. Heinrich M.C., Griffith D.J., Druker B.J., Wait C., Ott K.A., Ziegler A.J. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000; 96: 925–932.
4. Buchdunger E., Cioffi C.L., Law N. i wsp. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J. Pharm. Exp. Ther.* 2000; 295: 139–145.

5. Golemovic M., Verstovsek S., Giles F. i wsp. AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of Bcr-Abl, has in vitro activity against imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2005; 1: 4941–4947.
6. Lombardo L.J., Lee F.Y., Chen P. i wsp. Discovery of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. *J. Med. Chem.* 2004; 47: 6658–6661.
7. Soriano P. Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF beta receptor mutant mice. *Genes Dev.* 1994; 8: 1888–1896.
8. 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.
9. Hoch R.V., Soriano P. Roles of PDGF in animal development. *Development* 2003; 130: 4769–4784.
10. Sun T., Jayatilake D., Afink G.B. i wsp. A human YAC transgene rescues craniofacial and neural tube development in PDGFR alpha knockout mice and uncovers a role for PDGFR alpha in prenatal lung growth. *Development* 2000; 127: 4519–4529.
11. Tybulewicz V.L., Crawford C.E., Jackson P.K. i wsp. Neonatal lethality and lymphopenia in mice with a homozygous disruption of the c-abl proto-oncogene. *Cell* 1991; 65: 1153–1163.
12. Mauduit C., Hamamah S., Benahmed M. Stem cell factor/c-kit system in spermatogenesis. *Hum. Reprod. Update* 1999; 5: 535–545.
13. Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2009; 22: 455–474.
14. Nurmio M., Toppari J., Zaman F. i wsp. 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.
15. Nurmio M., Kallio J., Toppari J., Jahnukainen K. 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.
16. Basciani S., De Luca G., Dolci S. i wsp. Platelet-derived growth factor receptor beta subtype regulates proliferation and migration of gonocytes. *Endocrinology* 2008; 149: 6226–6235.
17. Ault P., Kantarjian H., O'Brien S. i wsp. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1204–1208.
18. Breccia M., Cannella L., Montefusco E. i wsp. Male patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib involved in healthy pregnancies: report of five cases. *Leuk. Res.* 2008; 32: 519–520.
19. Apperley J. Issues of imatinib and pregnancy outcome. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2009; 7: 1050–1058.
20. Ramasamy K., Hayden J., Lim Z. i wsp. Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukaemia on imatinib therapy. *Br. J. Haematol.* 2007; 137: 374–375.
21. Heartin E., Walkinshaw S., Clark R.E. Successful outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia treated with imatinib. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 1307–1308.
22. Ali R., Ozkalemkas F., Ozelik T. i wsp. Pregnancy under treatment of imatinib and successful labor in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML). Outcome of discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular remission. *Leuk. Res.* 2005; 29: 971–973.
23. Koh L.P., Kanagalingam D. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia in the era of imatinib. *Int. J. Hematol.* 2006; 84: 459–462.
24. Choudhary D.R., Mishra P., Kumar R. i wsp. Pregnancy on imatinib: fatal outcome with meningocele. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 178–179.
25. Suppiah R., Kalaycio M. Successful outcome of pregnancy in a patient with chronic myelogenous leukemia exposed to imatinib during the first trimester. *Leuk. Lymphoma* 2006; 47: 1149–1150.
26. Garderet L., Santacruz R., Barbu V. i wsp. Two successful pregnancies in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinib. *Haematologica* 2007; 92: e9–e10.
27. Yilmaz M., Demirhan O., Kucukosmanoglu E. i wsp. Pregnancy in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48: 2454–2456.
28. Meera V., Jijina F., Shrikande M. i wsp. Twin pregnancy in a patient of chronic myeloid leukemia on imatinib therapy. *Leuk. Res.* 2008; 32: 1620–1622.
29. Buyukbayrak E.E., Ergen B., Karsidag Y.K. i wsp. Pregnancy complicated with chronic myelogenous leukemia (CML) successfully treated with imatinib: a case report. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008; 278: 161–163.
30. Sora F., De Matteis S., Bajer J. i wsp. Persistence of molecular remission throughout pregnancy in CML after imatinib. *Leuk. Res.* 2009; 33: e6–e7.
31. Klamova H., Markova M., Moravcova J. i wsp. Response to treatment in women with chronic myeloid leukemia during pregnancy and after delivery. *Leuk. Res.* 2009; 33: 1567–1569.
32. Pye S.M., Cortes J., Ault P. i wsp. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008; 111: 5505–5508.
33. Laferla J.J. Spontaneous abortion. *Clin. Obstet. Gynaecol.* 1986; 13: 105–114.
34. Calzolari E., Bianchi F., Dolc H., Milan M.; EUROCAT Working Group. Omphalocele and gastroschisis in Europe: a survey of 3 million births 1980–1990. *Am. J. Med. Genet.* 1995; 58: 187–194.
35. Russell M.A., Carpenter M.W., Akhtar M.S., Lagattuta T.F., Egorin M.J. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. *J. Perinatol.* 2007; 27: 241–243.
36. Glazier J.D., Jansson T. Placental transport in early pregnancy: a workshop report. *Placenta* 2004; 18: S57–S59.
37. Lichtman M. Acute myelogenous leukemia. W: Beutler E., Lichtman M., Coller B. (red.). *Williams Hematology*. 6<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill, New York 2001: 1047–1049.
38. Bazarbashi M.S., Smith M.R., Karanes C., Zielinski I., Bishop C.R. Successful management of Ph chromosome chronic myelogenous leukemia with leukapheresis during pregnancy. *Am. J. Hematol.* 1991; 38: 235–237.
39. Strobl F.J., Voelkerding K.V., Smith E.P. Management of chronic myeloid leukemia during pregnancy with leukapheresis. *J. Clin. Apher.* 1999; 14: 42–44.
40. Baer M.R., Ozer H., Foon K.A. Interferon-alpha therapy during pregnancy in chronic myelogenous leukaemia and hairy cell leukaemia. *Br. J. Haematol.* 1992; 81: 167–169.
41. Baykal C., Zengin N., Coskun F., Guler N., Ayhan A. Use of hydroxyurea and alpha interferon in chronic myeloid leukemia during pregnancy: a case report. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2000; 21: 89–90.
42. Kuroiwa M., Gondo H., Ashida K. i wsp. Interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia during pregnancy. *Am. J. Hematol.* 1998; 59: 101–102.
43. Rousselot P., Huguet F., Rea D. i wsp. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007; 109: 58–60.
44. Conchon M., Sanabani S.S., Bendit I., Santos F.M., Serpa M., Dorliac-Llacer P.E. 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.
45. Cortes J., O'Brien S., Ault P. i wsp. Pregnancy outcomes among patients with chronic myeloid leukemia treated with dasatinib. *Blood* 2008; 112: abstrakt 1109.