

# Planowana ciąża u chorej na przewlekłą białaczkę szpikową leczoną imatynibem

## Planned pregnancy in patient with chronic myelogenous leukemia treated with imatinib

Ilona Seferyńska<sup>1</sup>, Iwona Solarska<sup>2</sup>, Krzysztof Warzocha<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>2</sup>Pracownia Biologii Molekularnej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

### Streszczenie

*Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) stosowane w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML) mogą powodować zaburzenia rozwoju płodu u kobiet w ciąży. Z tego powodu kobietom w okresie rozrodczym zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji. U pacjentek pragnących zajść w ciążę należy przerwać leczenie za pomocą TKI w okresie przed zapłodnieniem i w okresie ciąży. Optymalnym okresem przerywania terapii jest utrzymująca się przez co najmniej 2 lata leczenia remisja molekularna. W artykule przedstawiono przypadek pacjentki, u której w wieku 24 lat rozpoznano CML w okresie kryzy mieloblastycznej. Po włączeniu imatynibu uzyskano głęboką i trwałą remisję molekularną białaczki. Po 5 latach, w związku z planami prokreacyjnymi, zaprzestano leczenia. W okresie ciąży u chorej obserwowano stopniowy wzrost ilości transkryptu BCR-ABL1, dlatego w II trymestrze włączono interferon  $\alpha$ . Chora urodziła zdrowe dziecko. Ponownie włączono imatynib; po 3 miesiącach uzyskano głęboką odpowiedź molekularną.*

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka szpikowa, ciąża

**Hematologia 2017; 8, 1: 79–84**

### Abstract

*Tyrosine kinase inhibitors (TKI) used in the treatment of chronic myelogenous leukemia (CML) can cause disturbances in fetal development in pregnant women. Women of childbearing potential are recommended to practice effective contraception. Women who want to become pregnant should stopped treatment with TKI before and during pregnancy. The optimal time to stop treatment is deep molecular response after minimum 2 years of treatment. We present a case study of a 24-year-old female patient with CML, diagnosed in myeloblastic phase. After treatment with imatinib deep and permanent molecular remission was achieved. Treatment was interrupted after 5 years in order to become pregnant. During pregnancy increase in BCR-ABL1 transcript was observed and treatment with interferon  $\alpha$  was introduced. The baby was healthy. The imatinib was reintroduced, after 3 months deep molecular response was achieved.*

**Key words:** chronic myelogenous leukemia, pregnancy

**Hematologia 2017; 8, 1: 79–84**

**Adres do korespondencji:** Ilona Seferyńska, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. 22 34 96 334, faks 22 34 96 335, e-mail: iseferynska@wp.pl

## Wprowadzenie

Dzięki wprowadzeniu imatynibu do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) w ostatnich kilkunastu latach ich rokowanie uległo radykalnej poprawie. U pacjentów leczonych imatynibem, którzy po 2 latach uzyskali większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*), czas przeżycia jest zbliżony do czasu przeżycia w populacji ogólnej [1–3]. Obecnie obok imatynibu dostępne są inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) drugiej generacji, dazatynib i nilotynib, stosowane w sytuacji niepowodzenia leczenia imatynibem oraz w leczeniu pierwszej linii części chorych. Ponatynib — TKI trzeciej generacji — jest wskazany u wybranych chorych w sytuacji niepowodzenia leczenia TKI pierwszej i drugiej linii, w tym przede wszystkim w przypadku obecności mutacji genu *T315I* [3]. Dobre wyniki i dobra tolerancja leczenia dały chorym możliwość prowadzenia normalnego trybu życia, a dla chorych w okresie reprodukcyjnym stało się możliwe posiadanie i wychowanie dzieci. Dlatego pojawiły się pytania dotyczące możliwości prokreacji u kobiet i mężczyzn leczonych TKI oraz wpływu leków z tej grupy na rozwój płodu. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano negatywny wpływ ekspozycji na TKI pierwszej, drugiej i trzeciej generacji na możliwości reprodukcyjne zwierząt oraz toksyczność wobec rozwijającego się płodu [4, 5]. Kinazy tyrozynowe są mediatorami dróg sygnałowych regulujących proliferację, różnicowanie, przeżycie i metabolizm komórek. Inhibitory kinazy tyrozynowej nie są specyficzne tylko dla białka BCR-ABL1, hamują również inne kinazy, takie jak c-KIT, receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu i inne [6]. Tłumaczy to występujące objawy niepożądane, w tym także możliwy negatywny wpływ na rozwój gonad, na implantację i rozwój płodu. Leczenie za pomocą TKI w okresie zapłodnienia i ciąży może skutkować poronieniem samoistnym lub zaburzeniami rozwojowymi u dzieci [4, 5, 7].

Informacje dotyczące wpływu TKI na przebieg ciąży i rozwój płodu u kobiet leczonych w chwili zapłodnienia i w okresie ciąży opierają się na opisach przypadków i kilku badaniach obserwacyjnych opublikowanych w piśmiennictwie. W badaniu Ault i wsp. [8] opisano przebieg ciąży u 10 kobiet, które w chwili poczęcia i przez kilka tygodni, średnio 4 tygodnie, leczono imatynibem. U 2 kobiet nastąpiło poronienie, u 1 przerwano ciążę. U 1 noworodka rozpoznano spodziectwo; pozostałe narodzone dzieci były zdrowe. W 2008 roku opublikowano

wyniki międzynarodowego retrospektywnego badania dotyczącego 180 kobiet leczonych imatynibem w czasie ciąży [9]. Spośród 125 chorych, których przebieg ciąży został dokładnie opisany, 50% urodziło zdrowe dzieci, u 14,4% nastąpiło samoistne poronienie, u 20% natomiast wykonano elektywną aborcję. U 12 płodów, w tym u 8 żywo urodzonych dzieci, stwierdzono wady wrodzone, często dotyczące układu kostnego. Abruzzese i wsp. [10] opisali przebieg ciąży u 128 kobiet, które przyjmowały imatynib przez więcej niż 5 pierwszych tygodni ciąży. W tej grupie 77% kobiet urodziło zdrowe dzieci, u 14% nastąpiło samoistne poronienie, a u 9% narodzonych dzieci stwierdzono poważne wady rozwojowe. Doniesienia o wpływie leczenia kobiet dazatynibem i nilotynibem na przebieg ciąży są mniej liczne. Podobnie jak w przypadkach leczonych imatynibem opisano negatywny wpływ na przebieg ciąży, w tym samoistne poronienia i wady wrodzone płodu. Przedmiotem analiz był również wpływ leczenia TKI mężczyzn z rozpoznaniem CML na przebieg ciąży u ich partnerek. Dotychczas nie wykazano negatywnego wpływu leczenia imatynibem mężczyzn, którzy przyjmowali lek w okresie zapłodnienia [11–13]. Podobnie też nie wykazano negatywnego wpływu leczenia mężczyzn dazatynibem lub nilotynibem. Nie zaleca się przerywania leczenia TKI u mężczyzn w okresie planowanego zapłodnienia.

W niniejszym artykule opisano przypadek chorej, u której w 24. roku życia rozpoznano CML w fazie transformacji mieloblastycznej i w wyniku zastosowanego leczenia imatynibem uzyskano trwałą remisję białaczki, w tym głęboką remisję molekularną. Po 5 latach leczenia po uprzednim odstawieniu imatynibu chora zaszła w ciążę. W I trymestrze ciąży nie była leczona, natomiast w II i III trymestrze, z powodu utraty większej remisji molekularnej, podawano interferon  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ). Po zakończeniu ciąży wstrzymano laktację i włączono imatynib, szybko uzyskując głęboką remisję molekularną.

## Opis przypadku

Kobieta w wieku 24 lat, uprzednio zdrowa, została przyjęta do Kliniki Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHT) w lipcu 2010 roku z powodu nadpłytkowości stwierdzonej przypadkowo w morfologii krwi. Przy przyjęciu chora nie zgłaszała dolegliwości, w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyień od normy, wątroba i śledziona były niepowiększone. W morfologii krwi stwierdzono obniżoną do 3,08 G/l leukocytozę,

prawidłowe stężenie hemoglobiny, równe 12,2 g/dl, liczba płytek krwi natomiast wynosiła 2337 G/l, w rozmazie stwierdzono 1% metamielocytów, 23% neutrofilów, 2% kwasochłonnych, 3% zasadochłonnych, 65% limfocytów i 6% monocytów. W badaniach biochemicznych aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) była podwyższona, poza tym nie było odchyień od normy, w badaniach obrazowych (badanie radiologiczne [RTG] klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne [USG] jamy brzusznej) również nie wykazano zmian. Wykonano biopsję szpiku. W mielogramie komórkowość szpiku była prawidłowa; odsetek blastów wynosił 38%, stwierdzono liczne megakariocyty. W trepanobiopsji opisano zmiany typowe dla CML z odsetkiem blastów 5%. Badanie cytogenetyczne szpiku metodą GTG ujawniło obecność translokacji t(9;22)(q34;q11) we wszystkich 20 zbadanych metafazach, a w badaniu metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent hybridization in situ*) wykazano fuzję *BCR-ABL1* w 99% komórek szpiku. W komórkach krwi, metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR *real-time polymerase chain reaction*), stwierdzono obecność genu fuzyjnego *BCR/ABL1* p210, nie stwierdzono mutacji genu *JAK2* V617F. Na podstawie wyników badań ustalono rozpoznanie CML Filadelfia-dodatniej (Ph+, *Philadelphia*+) i *BCR-ABL1*(+) w fazie transformacji blastycznej. Badania ludzkich antygenów leukocytarnej (HLA, *human leukocyte antigen*) chorej i członków jej rodziny wykazały całkowitą zgodność chorej i brata, ale decyzję o przeprowadzeniu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych uzależniono od wyników leczenia za pomocą TKI.

27 lipca 2010 roku rozpoczęto leczenie imatynibem, początkowo w dawce 800 mg/dobę, którą po kilku dniach zmniejszono do 600 mg, a następnie do 400 mg/dobę. Zmniejszenie dawki leku było spowodowane głęboką leukopenią z neutropenią. W czasie leczenia obserwowano szybki spadek liczby płytek do wartości prawidłowych. Optymalną dawką w leczeniu chorej okazało się 400 mg/dobę. Tolerancja leczenia tą dawką była bardzo dobra. Po miesiącu uzyskano całkowitą remisję hematologiczną, natomiast po 3 miesiącach — całkowitą remisję cytogenetyczną (CCR, *complete cytogenetic remission*) i głęboką odpowiedź molekularną (DMR, *deep molecular response*) na poziomie 0,002% *BCR-ABL1*. Taka odpowiedź utrzymywała się przez kolejne lata. Chora była uprzedzona o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia imatynibem i konieczności poinformowania

lekarza przed decyzją o zajściu w ciążę, albowiem leczenie należy wstrzymać w okresie zapłodnienia i ciąży.

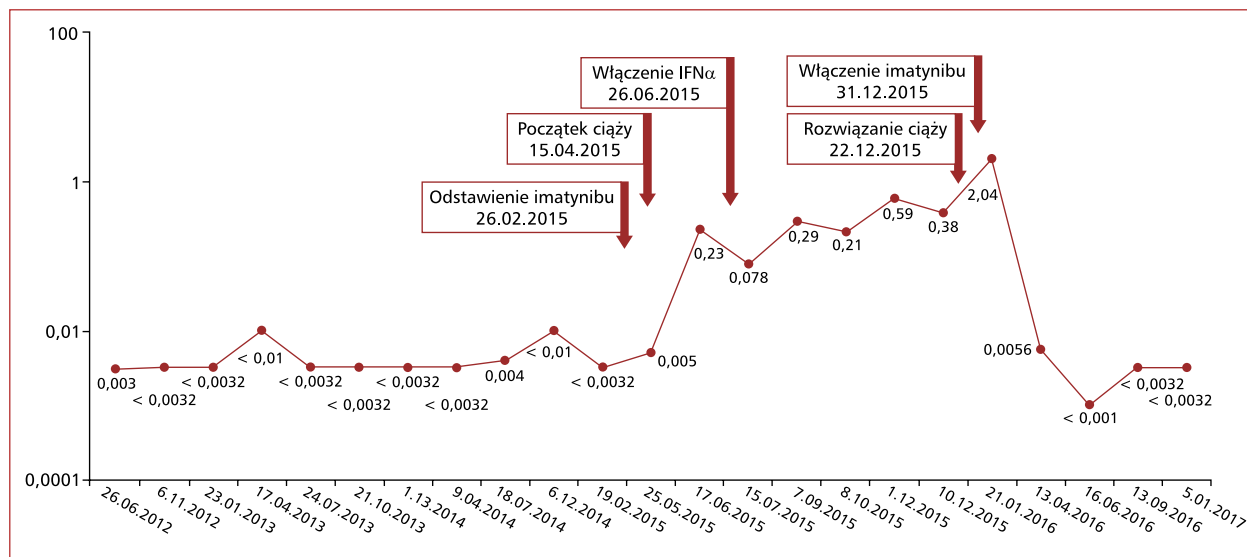
W końcu 2014 roku chora oświadczyła, że ona i jej partner pragną mieć dziecko; 15 stycznia 2015 roku wykonano u chorej badania genetyczne, które wykazały utrzymującą się CCR oraz remisję molekularną na poziomie 4,5 log. Po uzyskaniu wyników badań genetycznych 26 lutego 2015 roku odstawiono leczenie imatynibem. W połowie kwietnia 2015 roku chora zaszła w ciążę. Wykonane w tym czasie badanie molekularne wykazało odpowiedź na poziomie 4 log. Ciąża chorej przebiegała bez istotnych powikłań, poza nasilonymi wymiotami w I trymestrze ciąży. Ilość transkryptu *BCR/ABL1* we krwi kontrolowano co około 6 tygodni. W 2. miesiącu ciąży nastąpiła utrata większej MR ze wzrostem ilości transkryptu *BCR/ABL1* do 0,23%, dlatego 26 czerwca 2015 roku włączono IFN $\alpha$  w dawce 3 mln jednostek 3 razy w tygodniu. Leczenie IFN $\alpha$  było dobrze tolerowane i prowadzono je do końca ciąży. Odpowiedź molekularna w II i III trymestrze ciąży utrzymywała się w granicach między 1% a 0,1% *BCR/ABL1*.

Rozwiązanie ciąży nastąpiło 22 grudnia 2015 roku przez cięcie cesarskie z przyczyn położniczych. Dziecko w chwili urodzenia było w bardzo dobrym stanie. U chorej wstrzymano laktację i karmienie piersią; 31 grudnia włączono leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dobę. Ilościowe badanie molekularne metodą PCR (RQ-PCR, *real-time quantitative PCR*) wykonano 12 stycznia 2016 roku, kiedy możliwy był przyjazd chorej na badanie kontrolne, i wykazano obecność 2,04% genu *BCR/ABL1*. Kolejne badanie wykonano po 3 miesiącach leczenia imatynibem, stwierdzając DMR na poziomie 4,0 log. W kolejnych miesiącach w 2016 roku stwierdzano MR na poziomie 4,5 log, jak również CCR. Córeczka chorej jest zdrowa, rozwija się prawidłowo.

Wyniki badań molekularnych chorej wykonanych metodą RQ-PCR w okresie od czerwca 2012 roku do stycznia 2017 roku przedstawiono na rycinie 1.

## Dyskusja

U kobiet leczonych TKI zaleca się skuteczną antykoncepcję, a planowe zajście w ciążę powinno nastąpić po odstawieniu TKI. Zaprzestanie leczenia TKI wiąże się z ryzykiem nawrotu białaczki, dlatego sugeruje się, aby kobiety planujące ciążę leczono TKI do osiągnięcia co najmniej DMR przez minimum kolejne 2 lata. Zapewnia to dłuższe utrzymanie się remisji po odstawieniu leku.



**Rycina 1.** Odpowiedź molekularna wyrażona w skali międzynarodowej stwierdzana u chorej w okresie od czerwca 2012 roku do stycznia 2017 roku; IFN $\alpha$  — interferon  $\alpha$

**Figure 1.** Molecular response expressed in percent international scale examined in the patient between June 2012 and January 2017; IFN $\alpha$  — interferon  $\alpha$

Wyniki badań STIM1 (*Stop Imatinib*), STIM2 oraz STOP 2G-TKI wykazały, że u 40–60% pacjentów po odstawieniu TKI utrzymuje się DMR, o ile utrzymywała się ona w czasie leczenia przez okres nie krótszy niż 2 lata [14–17]. Na ostatnim kongresie ASH (*American Society of Hematology*) w 2016 roku przedstawiono zaktualizowane dane z badania *Euro-Ski*, z których wynika, że mimo uzyskania DMR przez co najmniej 3 lata leczenia krzywa przeżycia wolnego od nawrotu (RFS, *relapse-free survival*) obniża się (nie jest krzywą *plateau*) [18]. Niedawno opublikowana aktualizacja wyników badania STIM wskazuje natomiast, że RFS, który wynosił 43% po 6 miesiącach, nadal utrzymuje się na poziomie 38% po 60 miesiącach [19]. Imatinib powinien być odstawiony przed owulacją, co może skrócić okres bez leczenia białaczki. W przypadku pacjentek mających problemy z zajściem w ciążę sugeruje się sztuczne zapłodnienie lub stymulację hormonalną [4, 5, 17]. Przez okres ciąży należy kontrolować odpowiedź molekularną. Sugerowane jest badanie co 6–8 tygodni lub częściej w przypadku szybkiego narastania ilości transkryptu.

U opisanej pacjentki ustalono rozpoznanie CML w okresie transformacji blastycznej. W chwili rozpoznania obraz hematologiczny był nietypowy, z leukopenią, znaczną nadpłytkowością i zwiększonym odsetkiem blastów w szpiku. Istniała też duża rozbieżność między obrazem cytologicznym szpiku, w którym stwierdzono 38% blastów, a wynikiem

trepanobiopsji, w którym opisano obecność 5% blastów. Już po 3 miesiącach leczenia imatinibem osiągnięto CCR i większą MR. Taka odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez kolejne lata, dlatego nie kierowano chorej na przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od zgodnego w zakresie HLA brata. Po 5 latach, w związku z planem zajścia w ciążę, wstrzymano podawanie leku i po kilku tygodniach chora zaszła w ciążę. Zgodnie z zaleceniami badanie RQ-PCR wykonywano co kilka tygodni. Już po 2 miesiącach od odstawienia TKI u pacjentki stwierdzono utratę MR, a w czasie ciąży wahała się ona między 0,1% a 1% *BCR-ABL1*.

Samo narastanie ilości transkryptu i nawet utrata większej MR nie stanowią wskazania do wdrożenia leczenia w okresie ciąży, według niektórych tym wskazaniem jest utrata CCR [5]. W I trymestrze ciąży, z punktu widzenia zdrowia płodu, bezpieczne są leukoferezy [17], przeciwskazane jest leczenie hydroksykarbamidem [20] i TKI. Hydroksykarbamid to potencjalnie lek mutageny. Interferon  $\alpha$  nie przechodzi przez łożysko i nie powoduje uszkodzenia płodu, ale z powodu możliwości wystąpienia objawów niepożądanych u pacjentki należy unikać jego stosowania w tym okresie ciąży [21]. W II i III trymestrze nie należy stosować TKI i hydroksykarbamid, można natomiast podawać IFN $\alpha$  [22, 23]. Należy jednak pamiętać, że leczenie IFN $\alpha$  tylko u 10–15% chorych pozwala uzyskać remisję cytogenetyczną, trudno

zatem się spodziewać jego działania w sytuacji utraty remisji molekularnej. W okresie karmienia piersią przeciwwskazane są TKI i hydroksykarbamid [20, 24, 25], nie jest też wskazany IFN $\alpha$ , który prawdopodobnie przenika do mleka matki.

U przedstawionej pacjentki włączono IFN $\alpha$  w II trymestrze i kontynuowano jego stosowanie do końca ciąży. Dyskusyjny jest właściwy moment włączenia tego leku w czasie ciąży. Ponieważ u opisanej chorej było ustalone rozpoznanie CML w fazie kryzy blastycznej, zdecydowano o podawaniu IFN $\alpha$  w okresie utraty większej MR. Ciąża przebiegała bez powikłań, dziecko urodziło się zdrowe, wstrzymano laktację i po kilku dniach włączono imatynib. Po 3 miesiącach uzyskano CCR i DMR i taka odpowiedź utrzymuje się już ponad rok. Dobra odpowiedź na powtórne leczenie TKI po zaprzestaniu leczenia i utracie MR była opisywana w badaniach klinicznych. Mahon i wsp. [18] wykazali, że po zaprzestaniu leczenia imatynibem utratę odpowiedzi stwierdza się u 60% chorych, ale prawie wszyscy odpowiadają na ponowną terapię TKI.

### Podsumowanie

Pacjentka z rozpoznaniem CML w fazie kryzy blastycznej podjęła decyzję o zajściu w ciążę w optymalnym momencie, po kilku latach leczenia imatynibem i utrzymującej się DMR. Kilka tygodni po odstawieniu imatynibu zaszła w ciążę. Badania molekularne wykazały utratę większej MR w I trymestrze ciąży; w II i III trymestrze zastosowano leczenie IFN $\alpha$ . Przebieg ciąży był niepowikłany, a dziecko urodziło się zdrowe. Po ponownym włączeniu imatynibu uzyskano DMR, która się utrzymuje do chwili obecnej.

### Piśmiennictwo

- Apperley J. Chronic myeloid leukemia. *Lancet*. 2015; 385(9976): 1447–1459, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62120-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62120-0), indexed in Pubmed: [25484026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25484026/).
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122(6): 872–884, doi: [10.1182/blood-2013-05-501569](https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569), indexed in Pubmed: [23803709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23803709/).
- Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J. Use of second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia: an evolving treatment paradigm. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15(6): 323–334, doi: [10.1016/j.clml.2015.03.006](https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.03.006), indexed in Pubmed: [25971713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25971713/).
- Palani R, Milojkovic D, Apperley JF, et al. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood*. 2014; 123(7): 974–984, doi: [10.1182/blood-2013-08-283580](https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-283580), indexed in Pubmed: [24269956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24269956/).
- Palani R, Milojkovic D, Apperley JF. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. *Ann Hematol*. 2015; 94(Suppl 2): S167–S176, doi: [10.1007/s00277-015-2317-z](https://doi.org/10.1007/s00277-015-2317-z), indexed in Pubmed: [25814083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25814083/).
- Soriano P. The PDGF alpha receptor is required for neural crest cell development and for normal patterning of the somites. *Development*. 1997; 124(14): 2691–2700, indexed in Pubmed: [9226440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9226440/).
- Arnall J, Muluneh B. Loss of pregnancy in a patient with chronic myeloid leukemia during treatment with nilotinib. *J Hematol Oncol Pharm*. 2016; 6(1): 22–27.
- Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol*. 2006; 24(7): 1204–1208, doi: [10.1200/JCO.2005.04.6557](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.6557), indexed in Pubmed: [16446320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16446320/).
- Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood*. 2008; 111(12): 5505–5508, doi: [10.1182/blood-2007-10-114900](https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-114900), indexed in Pubmed: [18322153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18322153/).
- Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP, et al. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014; 6(1): e2014028, doi: [10.4084/MJHID.2014.028](https://doi.org/10.4084/MJHID.2014.028), indexed in Pubmed: [24804001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24804001/).
- 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(3): 519–520, doi: [10.1016/j.leukres.2007.07.022](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2007.07.022), indexed in Pubmed: [17804066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17804066/).
- Ramasamy K, Hayden J, Lim Z, et al. Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukaemia on imatinib therapy. *Br J Haematol*. 2007; 137(4): 374–375, doi: [10.1111/j.1365-2141.2007.06542.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06542.x), indexed in Pubmed: [17408403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17408403/).
- Zhou Li, You JH, Wu W, et al. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitor. *Leuk Res*. 2013; 37(10): 1216–1221, doi: [10.1016/j.leukres.2013.07.020](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.07.020), indexed in Pubmed: [23937984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23937984/).
- Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*. 2017; 129(7): 846–854, doi: [10.1182/blood-2016-09-742205](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-742205), indexed in Pubmed: [27932374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27932374/).
- Mahon FX, Mahon FX. Discontinuation of tyrosine kinase therapy in CML. *Ann Hematol*. 2015; 94(Suppl 2): S187–S193, doi: [10.1007/s00277-015-2320-4](https://doi.org/10.1007/s00277-015-2320-4), indexed in Pubmed: [25814085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25814085/).
- Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. 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): 1029–1035, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70233-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70233-3), indexed in Pubmed: [20965785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965785/).
- Ali R, Ozkalemkaş F, Ozkocaman V, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML), and management of CML with leukapheresis during pregnancy: a case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol*. 2004; 34(4): 215–217, indexed in Pubmed: [15121759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15121759/).
- Mahon FX, Richter J, Guilhot J, et al. Cessation of tyrosine kinase inhibitors treatment in chronic myeloid leukemia patients with deep molecular response: results of the Euro-Ski trial. *Blood*. 2016; 128(22): 787.
- Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2017; 35(3): 298–305, doi: [10.1200/JCO.2016.68.2914](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2914), indexed in Pubmed: [28095277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28095277/).
- Thauvin-Robinet C, Maingueneau C, Robert E, et al. Exposure to hydroxyurea during pregnancy: a case series. *Leukemia*. 2001; 15(8): 1309–1311, indexed in Pubmed: [11480579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11480579/).

21. Hiratsuka M, Minakami H, Koshizuka S, et al. Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus. *J Perinat Med.* 2000; 28(5): 372–376, doi: [10.1515/JPM.2000.047](https://doi.org/10.1515/JPM.2000.047), indexed in Pubmed: [11125927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11125927/).
22. Mubarak AA, Kakil IR, Awidi A, et al. Normal outcome of pregnancy in chronic myeloid leukemia treated with interferon-alpha in 1<sup>st</sup> trimester: report of 3 cases and review of the literature. *Am J Hematol.* 2002; 69(2): 115–118, indexed in Pubmed: [11835347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11835347/).
23. Regierer AC, Schulz CO, Kuehnhardt D, et al. Interferon-alpha therapy for chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Am J Hematol.* 2006; 81(2): 149–150, doi: [10.1002/ajh.20476](https://doi.org/10.1002/ajh.20476), indexed in Pubmed: [16432865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16432865/).
24. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol.* 2003; 40(2 Suppl 2): 21–25, doi: [10.1053/shem.2003.50038](https://doi.org/10.1053/shem.2003.50038), indexed in Pubmed: [12783371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12783371/).
25. 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(4): 241–243, doi: [10.1038/sj.jp.7211665](https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211665), indexed in Pubmed: [17377606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17377606/).