

Chemioterapia w ciąży

Chemotherapy during pregnancy

Химиотерапия во время беременности

Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny. Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Dariusz Wydra
Correspondence to: Jacek J. Sznurkowski, Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Kliniczna 1 A,
80-401 Gdańsk, tel.: 583 493 436, e-mail: jacek.sznurkowski@amg.gda.pl
Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Chemioterapia w leczeniu nowotworów złośliwych u kobiet w ciąży stanowi potencjalne zagrożenie dla życia i rozwoju płodu. **Celem pracy** było przybliżenie wiedzy na temat udziału chemioterapii w leczeniu skojarzonym nowotworów ginekologicznych wklajających ciążę oraz dokonanie przeglądu doniesień medycznych pod kątem skutków zastosowania poszczególnych czynników chemioterapeutycznych w różnych trymestrach ciąży, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na rozwój płodu, przebieg ciąży i dalsze losy dziecka. **Metoda:** Przy użyciu słów kluczowych: *methotrexate; 5-fluorouracil; aminopterin; thioguanine; mercaptopurine; cyclophosphamide; busulfan; ifosfamide; chlorambucil; dacarbazine; doxorubicin; daunorubicin; adriamycin; idarubicin; epirubicin; dactinomycin; bleomycin; mitoxantrone; vincristine; vinblastine; vinorelbine; paclitaxel; docetaxel; cisplatin; carboplatin; prednisone; tamoxifen; etoposide; teniposide; allopurinol; malformation; IUGR; chemotherapy; pregnancy* przeszukano bazę PubMed. Odnaleziono 33 artykuły anglojęzyczne spełniające kryteria wyszukiwania (wybrany czynnik chemioterapeutyczny/ciąża/malformacja), które poddano analizie merytorycznej. **Wnioski:** Decyzję o chemioterapii w ciąży należy podjąć stosownie do rodzaju nowotworu i jego stopnia zaawansowania klinicznego. Jeśli jest to tylko możliwe, należy odroczyć podawanie cytostatyków do końca pierwszego trymestru. W sytuacji, w której pacjentka wymaga terapii wielolekowej w pierwszym trymestrze, należy rozważyć zastosowanie antybiotyków antracyklinowych w połączeniu z alkaloidami Vinca lub rozpocząć leczenie terapią jednolekową i po 12 tygodniach przejść na schemat wielolekowy. Poród powinien być zaplanowany na 2 do 3 tygodni po zakończeniu chemioterapii, w celu umożliwienia powrotu prawidłowej czynności szpiku (około 35. tygodnia).

Słowa kluczowe: chemioterapia, ciąża, rak piersi, białaczka, rak szyjki macicy

Summary

Chemotherapy in the treatment of malignant tumors in pregnant women potentially threatens life and development of the fetus. **Aim of paper:** The purpose of this paper was to update current knowledge concerning the role of chemotherapy in combination therapy of gynecologic malignancies complicating pregnancy and to review available literature focusing on potential sequels of administration of chemotherapeutics at different time-points in pregnancy, with particular emphasis on fetal development, course of pregnancy and future lot of the child. **Method:** The PubMed database was searched using the following key words: *methotrexate; 5-fluorouracil; aminopterin; thioguanine; mercaptopurine; cyclophosphamide; busulfan; ifosfamide; chlorambucil; dacarbazine; doxorubicin; daunorubicin; adriamycin; idarubicin; epirubicin; dactinomycin; bleomycin; mitoxantrone; vincristine; vinblastine; vinorelbine; paclitaxel; docetaxel; cisplatin; carboplatin; prednisone; tamoxifen; etoposide; teniposide; allopurinol; malformation; IUGR; chemotherapy; pregnancy*. Search criteria were fulfilled by 33 papers (selected chemotherapeutic agent/pregnancy/malformation), which subsequently underwent content-related analysis. **Conclusions:** A decision on the use of chemotherapy during pregnancy should be made depending on type and stage of malignancy. It at all possible, administration of cytostatics should be delayed until the end of first trimester. If the patient requires multidrug therapy in the first trimester, she should receive anthracycline-derived antibiotics combined with Vinca alkaloids or should be placed on monotherapy and after 12 weeks shift to a multidrug regimen. Delivery should be planned for the 35th gestational week and 2-3 weeks after termination of chemotherapy in order to allow recovery of bone-marrow function.

Key words: chemotherapy, pregnancy breast cancer, leukemia, cervical cancer

Содержание

Химиотерапия в лечении злокачественных новообразований у женщин во время беременности является потенциальной опасностью для жизни и развития плода. **Цель работы** состояла в том, чтобы приблизить знание относительно роли химиотерапии в комбинированном лечении гинекологических новообразований, которые осложняют беременность, а также проведение обзора медицинских сообщений с точки зрения последствий применения отдельных химиотерапевтических элементов в различных триместрах беременности, обращая особое внимание на их влияние на плод, процесс беременности и дальнейшую судьбу ребенка. **Метод:** При использовании ключевых слов: метотрексат, 5-флуороурацил, аминоптерин, тиогуанин, меркаптопурин, циклофосфамид, бусульфид, ифосфамид, хлорамбуцил, дакарбазин, доксорубин, даунорубин, адриамицин, идарубин, эпирубинин, дактиномицин, блеомицин, митоксантрон, винкристин, винбластин, винорельбин, паклитаксел, доцетаксел, цисплатин, карбоплатин, преднизон, тамоксифен, этопозид, тенипозид, аллопуринол, мальформация, ИУГР – сокращенное название на английском языке – задержка внутриутробного развития плода, химиотерапия, беременность, была рассмотрена база ПубМед. Было обнаружено 33 статьи на английском языке, которые соответствовали критерию поиска (избранный химиотерапевтический фактор, беременность, мальформация) и которые были подвергнуты существенному анализу. **Выводы:** Решение относительно химиотерапии во время беременности необходимо принимать во внимание вид новообразования и степень его клинического развития. Если это только возможно, необходимо перенести подачу цитостатиков на время после окончания первого триместра. В ситуации, когда пациентка нуждается в терапии при употреблении большого количества лекарств во время первого триместра, необходимо рассмотреть возможность применения антрациклиновых антибиотиков в сочетании с алкалоидами Винка или начать лечение при помощи терапии одного лекарства и после 12 недель перейти на схему использования нескольких препаратов. Родоразрешение необходимо запланировать на 2-3 недели после окончания химиотерапии для создания возможности возвращения правильной деятельности костного мозга (около 35 недель).

Ключевые слова: химиотерапия, беременность, рак груди, лейкоциты, рак шейки матки

WPROWADZENIE

Częstość występowania nowotworów złośliwych u kobiet ciężarnych jest niewielka i wynosi 0,02-0,1 wszystkich ciąży^(1,2). Ze względu na obserwowaną tendencję do odkładania ciąży na później oraz związaną z wiekiem większą częstość występowania wielu nowotworów złośliwych należy oczekiwać, że zachorowalność wzrośnie⁽²⁾.

Do najczęstszych nowotworów rozpoznawanych w ciąży należą:

- rak piersi (46%);
- CIN III oraz rak szyjki macicy (26%);
- nowotwory hematologiczne (18%);
- pozostałe (10%):
 - czerniak złośliwy,
 - guzy mózgu,
 - rak tarczycy,
 - rak jajnika,
 - rak jelita grubego⁽²⁻⁴⁾.

Teratogenność każdego leku stosowanego w chemioterapii zależy od czasu ekspozycji, dawki oraz charakterystyki związanej z przenikaniem przez łożysko. Wysoka rozpuszczalność w tłuszczach, niska masa cząsteczkowa, swobodne wiązanie się z białkami osocza sprzyjają transferowi matczyno- płodowemu⁽⁵⁾. Istnieją również genetyczne uwarunkowania decydujące o różnej podatności organizmów, w tym płodów, na działanie tych samych czynników zastosowanych w chemioterapii.

Chemioterapia podczas pierwszego trymestru ciąży może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem samoistnych poronień, śmiercią płodu i wystąpieniem poważnych wad rozwojowych. Dodatkowo wydaje się, że bezpośredni efekt terapeutyczny

INTRODUCTION

The incidence of malignancy in pregnant women is fortunately low and is estimated at 0.02-0.1% of all pregnancies^(1,2). Due to current trends towards delaying procreation and associated therewith higher incidence of several malignancies, it is reasonable to expect an increased rate of this coincidence in the future⁽²⁾.

Malignancies most frequently diagnosed during pregnancy include:

- breast cancer (46%);
- cervical cancer and CIN III (26%);
- hematologic neoplasms (18%);
- other (10%):
 - malignant melanoma,
 - brain tumor,
 - thyroid cancer,
 - ovarian cancer,
 - colorectal cancer⁽²⁻⁴⁾.

Teratogenic potential of every drug used in chemotherapy depends on duration of exposure, dose and pharmacokinetic features associated with placental penetration. Good solubility in lipids, low molecular weight, easy binding with plasma proteins, all favor maternal-fetal transfer⁽⁵⁾. There are also genetic predispositions, which determine different susceptibility of individuals, including fetuses, to influence of the same agents used in chemotherapy.

Chemotherapy implemented during the first trimester of pregnancy may be associated with an increased risk of spontaneous abortion, fetal death and severe developmental malformations. Furthermore, it appears that direct therapeutic

w odniesieniu do choroby nowotworowej jest niewspółmier-
ny do ryzyka utraty lub uszkodzenia płodu⁽⁶⁾. Powstające wady
wiążą się ściśle z wiekiem ciąży, w którym doszło do ekspozycji
płodu na leki. Płód jest szczególnie wrażliwy na ich działanie
w czasie całej organogenezy, ze wskazaniem na okres pomię-
dzy 2. a 8. tygodniem ciąży⁽⁷⁾ (rys. 1).

Po okresie organogenezy tylko kilka narządów, w tym narządy
płciowe, oczy, układ krwiotwórczy oraz ośrodkowy układ ner-
wowy są nadal wrażliwe na działanie cytostatyków⁽⁸⁾.

Ekspozycja na leki stosowane w chemioterapii podczas dru-
giego i trzeciego trymestru ciąży zwiększa ryzyko wewnątrzma-
cicznego zahamowania wzrostu płodu (*intrauterine growth re-
tardation*, IUGR) i niskiej masy urodzeniowej⁽⁷⁾.

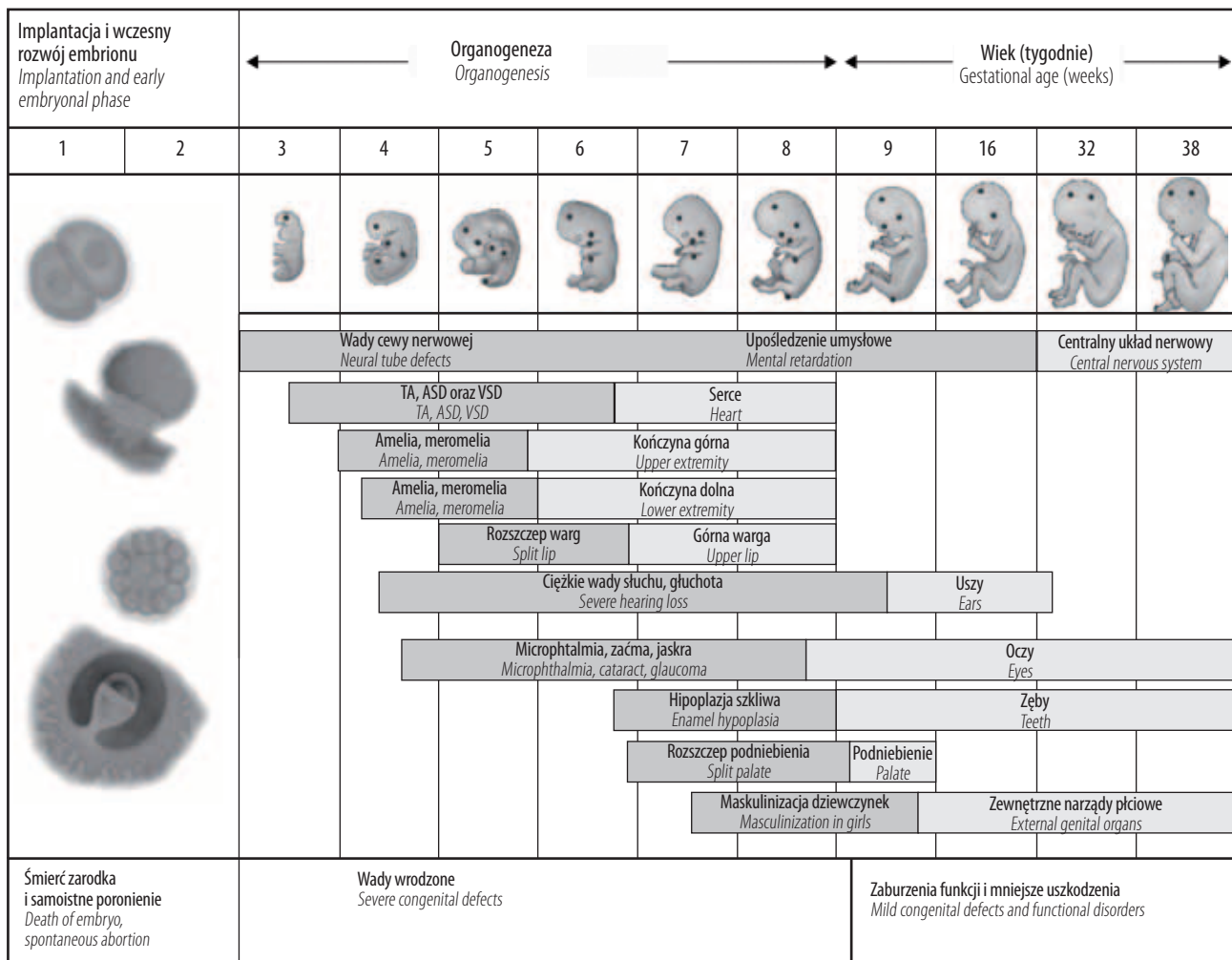
Decyzję o zastosowaniu chemioterapii podczas ciąży należy
podjąć, oceniając z jednej strony ryzyko uszkodzenia płodu,

effect on neoplastic disease itself is incommensurate with the
risk of loss or damage of the fetus⁽⁶⁾. Incurring developmen-
tal malformations are closely associated with fetal age at the
time of exposure to cytostatics. Fetus is particularly susceptible
to their effects during the entire organogenesis, mainly between
the 2nd and the 8th gestational weeks⁽⁷⁾ (fig. 1).

After completion of organogenesis, cytostatics may still harm
several organs, including genitals, eyes, hematopoietic system
and central nervous system⁽⁸⁾.

Exposure to drugs used in chemotherapy during the sec-
ond and third trimester of pregnancy increases the risk of
intrauterine growth retardation (IUGR) and low birth
weight⁽⁷⁾.

The decision about application of chemotherapy during
pregnancy must be made considering both the risk of fetal



Kropelki na rozwijającym się płodzie wskazują na miejsca oddziaływania teratogenów. Prostokąty w kolorze ciemnoszarym wskazują na okres silnej wrażliwości na cytostatyki, jasnoszare wskazują na okres mniejszej wrażliwości.

TA – pień tętnicy, ASD – ubytek przegrody przedsionkowej, VSD – ubytek przegrody międzykomorowej

Dots on the embryo indicate place of action of teratogens. Deep gray areas indicate periods of high susceptibility to cytostatics. Light gray areas indicate areas of low susceptibility.

TA – trunk of aorta, ASD – atrial septal defect, VSD – ventricular septal defect.

Rys. 1. Powstawanie wad in utero w zależności od okresu oddziaływania czynnika teratogennego

Fig. 1. Development of congenital malformations depending on timing of exposure to teratogenic factor

a z drugiej możliwe następstwa zaniechania lub opóźnienia leczenia i wpływ na prawdopodobieństwo przeżycia matki.

**ZASTOSOWANIE CHEMIOTERAPII W CIĄŻY
W PRAKTYCE GINEKOLOGA ONKOLOGA
– UDZIAŁ CHEMIOTERAPII W LECZENIU
SKOJARZONYM NOWOTWORÓW
GINEKOLOGICZNYCH WIKŁAJĄCYCH CIĄŻĘ**

RAK PIERSI

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym rozpoznawanym w ciąży. Stwierdza się 10-30 zachorowań na 100 000 ciąż. Wiek rozpoznania wynosi od 35 do 38 lat.

Rak piersi towarzyszący ciąży PABC (*pregnancy-associated breast cancer*) to nowotwór rozpoznany podczas ciąży lub w okresie jednego roku od porodu. PABC rokuje gorzej niż pozostałe raki piersi (porównując stopień zaawansowania i wiek pacjentki)^(9,10). Terminacja ciąży nie poprawia wyników leczenia⁽¹¹⁾. Zaleca się radykalną mastektomię z limfadenektomią pachową. Chirurgia oszczędzająca jest opcją tylko po szczegółowym spełnieniu wszystkich kryteriów⁽¹²⁾.

Zalecana jest chemioterapia adiuwantowa (oparta na antracyklinach), natomiast radioterapia dopiero po urodzeniu dziecka^(9,13).

***STANY PRZEDRAKOWE
ORAZ RAK SZYJKI MACICY***

Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy CIN II/CIN III występuje z częstością od 2000 do 8000 na 100 000 ciąż i stanowi najczęstszą patologię o dużym potencjale złośliwienia towarzyszącą ciąży⁽¹⁴⁾.

Rak inwazyjny szyjki macicy jest już znacznie rzadszy, bo rozpoznawany w 5 do 20 przypadków na 100 000 ciąż. W grupie ciężarnych standaryzowany współczynnik zachorowalności na ten nowotwór wynosi 0,14/100 000 kobiet i jest około 100 razy niższy niż w populacji ogólnej.

W 75% przypadków rak szyjki macicy rozpoznawany u kobiet ciężarnych występuje w I stopniu zaawansowania FIGO⁽¹⁵⁾.

W większości przypadków udaje się odroczyć leczenie do porodu. W sytuacji, gdy zachodzi potrzeba leczenia bądź stabilizacji choroby podczas ciąży, należy do czasu porodu zastosować neoadiuwantową chemioterapię opartą na cisplatynie. Skuteczna jest zarówno dawka 100 mg/m² podawana co 21 dni, jak i schemat 75 mg/m² co 10 dni⁽¹⁶⁾.

***GUZY O GRANICZNEJ ZŁOŚLIWOŚCI
I RAK JAJNIKA***

Występują niezmiernie rzadko – od 4 do 8 zachorowań na 100 000 ciąż. Najczęściej rozpoznawane są wśród ciężarnych kobiet pomiędzy 30. a 40. rokiem życia.

W większości przypadków to guzy o granicznej złośliwości lub raki w stopniu IA G1 według FIGO i dlatego nie wymagają leczenia uzupełniającego. Zakres postępowania chirurgicznego

damage, possible consequences of lack or delay of treatment and its impact on probability of maternal survival.

**CHEMOTHERAPY DURING PREGNANCY
IN EVERYDAY PRACTICE
OF A GYNECOLOGIST ONCOLOGIST – ROLE
OF CHEMOTHERAPY IN COMBINED
TREATMENT OF GYNECOLOGIC
MALIGNANCIES COEXISTING
WITH PREGNANCY**

BREAST CANCER

Breast cancer is the leading type of malignancy diagnosed during pregnancy. Its incidence is estimated at 10-30/100 000 pregnancies. The peak of age at diagnosis is 35-38 years.

Pregnancy-associated breast cancer (PABC) is defined as cancer diagnosed during pregnancy or within the first post-natal year. Prognosis in PABC is worse than in any other form of breast cancer, considering a similar clinical stage and patient's age^(9,10). Termination of pregnancy does not contribute to better outcomes⁽¹¹⁾. Current recommendations include radical mastectomy with axillary lymphadenectomy. Sparing surgery is an option only when all criteria are fulfilled⁽¹²⁾.

Adjuvant, anthracycline-based chemotherapy should directly follow surgery, while radiotherapy should be delayed after delivery^(9,13).

***PRECANCEROUS CONDITIONS
AND CERVICAL CANCER***

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grades II and III occurs at the rate of 2000-8000 per 100 000 pregnancies and is the most common pregnancy-associated pathology with a significant malignant potential⁽¹⁴⁾.

Invasive cervical cancer is much less frequent, occurring at the rate of 5-20 per 100 000 pregnancies. Among pregnant women, standardized incidence coefficient is 0.14/100 000 women, being 100-fold lower than in general population. Cervical cancer diagnosed in pregnant women is at FIGO stage I in 75% of the cases⁽¹⁵⁾.

In most cases, treatment can be postponed until after delivery. If treatment or stabilization of disease must be instituted during pregnancy, neoadjuvant platinum-based chemotherapy should be continued until delivery. Effective doses are 100 mg/m² administered every 21 days and 75 mg/m² every 10 days⁽¹⁶⁾.

BORDERLINE TUMORS AND OVARIAN CANCER

These conditions occur rarely, in only 4-8 cases per 100 000 pregnancies, with peak incidence in the 3rd and 4th decade.

Most of them are borderline tumors or cancer at FIGO stages IA G1, so they do not require any adjuvant treatment. Surgery should consist in midline laparotomy, unilateral adnexectomy, omentectomy, peritoneal cytology and blind biopsies. Some authors recommend a restaging after delivery, particularly in the pelvic area.

powinien obejmować: laparotomię pośrodkową, jednostronne usunięcie przydatków macicy, usunięcie sieci większej, cytologię otrzewnej oraz ślepe biopsje. Proponuje się również rozważyć *restaging* po porodzie, zwłaszcza z obszaru miednicy mniejszej.

W przypadku raka jajnika IA G2-3, IB, IC i IIA zaleca się dodatkowo rozszerzenie zabiegu o limfadenektomię i zastosowanie adiuwantowej chemioterapii opartej na związkach platyny. W przypadku wyższych stopni FIGO zaleca się wykonanie po porodzie (pochwowym lub cięciu cesarskim) pełnego protokołu operacyjnego, a do czasu ukończenia ciąży chemioterapię opartą na paklitakselu i platynie⁽⁹⁾.

SKUTKI ZASTOSOWANIA CZYNNIKÓW CHEMIOTERAPEUTYCZNYCH W CZASIE TRWANIA CIĄŻY – ANALIZA PIŚMIENICTWA MEDYCZNEGO POD KĄTEM SKUTKÓW DZIAŁANIA CHEMIOTERAPII *IN UTERO*

Poniżej zostaną omówione najważniejsze doniesienia związane z ekspozycją ludzkich płodów na poszczególne typy leków stosowanych w chemioterapii, natomiast dane pochodzące z badań przeprowadzonych na zwierzętach zostaną podane wyłącznie dla tych cytostatyków, dla których brak obserwacji działania u ludzi.

Podział środków stosowanych w chemioterapii przedstawia tabela 1.

ANTYMETABOLITY

Antymetabolity są stosowane głównie w terapiach białaczek, chłoniaków oraz raka gruczołu piersiowego. Działają na drodze zahamowania reakcji enzymatycznych umożliwiających podział komórek nowotworowych (inhibitory tetrahydrogenazy folianowej; metotreksat, raltitrexed, pemetrexed) bądź poprzez wbudowywanie się do struktury DNA jako fałszywy budulec, ponieważ charakteryzują się analogiczną budową cząsteczki. Antymetabolity mogą także działać poprzez zablokowanie wbudowania cząsteczki, niezbędnej do syntezy DNA,

In the case of ovarian cancer IA G2-3, IB, IC and IIA, surgery should also include lymphadenectomy and adjuvant platinum-based chemotherapy.

In higher FIGO stages, current guidelines recommend paclitaxel- and platinum-based chemotherapy administered during pregnancy and radical surgery performed after delivery⁽⁹⁾.

SEQUELS OF CHEMOTHERAPY DURING PREGNANCY – ANALYSIS OF MEDICAL LITERATURE IN THE ASPECT OF *IN UTERO* EFFECTS OF CYTOSTATICS

The following discussion will focus on key reports concerning sequels of exposure of human fetus on particular types of cytostatics, while data from experimental studies on animals will be provided only when no data on human subjects are available. Classification of agents used in chemotherapy is presented in table 1.

ANTIMETABOLITES

Antimetabolites are used mainly in the treatment of leucemias, lymphomas and breast cancer. They act by inhibition of enzymatic reactions enabling division of tumor cells (inhibitors of folate tetrahydrogenase – methotrexate, raltitrexed, pemetrexed) or by attaching to DNA strands as false codons, taking advantage of similar molecular structure. Antimetabolites may also act by blocking in-building of molecules necessary for DNA synthesis, e.g. 5-fluorouracil. The most important side effect of antimetabolites is bone marrow damage (particularly severe in the case of purine analogs). All antimetabolites act on the S phase of cell cycle. The advantage of antimetabolite treatment is that, apart of cytarabine, they rarely induce serious gastrointestinal ailments⁽¹⁷⁾.

Out of 42 documented cases of exposure to methotrexate during pregnancy, thereof 23 took place in the first trimester, no adverse effects have been noticed. Nevertheless, methotrexate may induce malformations similar to those seen in aminopterin-associated embryopathy (cranial dysostosis with delayed

Czynnik chemioterapeutyczny <i>Chemotherapeutic agent</i>	Rodzaj (klasa) leku <i>Class of drug</i>
Antymetabolity <i>Antimetabolites</i>	Metotreksat, 5-fluorouracyl, aminopteryna, tioguanina, merkaptopuryna, cytarabina <i>Methotrexate, 5-fluorouracil, aminopterin, thioguanine, mercaptopurine, cytarabine</i>
Leki alkilujące <i>Alkylating agents</i>	Cyklofosfamid, busulfan, ifosfamid, chlorambucyl, dakarbazyna <i>Cyclophosphamide, busulfan, ifosfamide, chlorambucil, dacarbazine</i>
Antybiotyki antrycylinowe <i>Anthracycline antibiotics</i>	Doksorubicyna, daunorubicyna, adriamycyna, idarubicyna, epirubicyna, daktynomycyna, bleomycyna, mitoksantron <i>Doxorubicin, daunorubicin, adriamycin, idarubicin, epirubicin, dactinomycin, bleomycin, mitoxantrone</i>
Roślinne alkaloidy <i>Plant-derived alkaloids</i>	Winkrystyna, winblastyna, winorelbina <i>Vincristine, vinblastine, vinorelbine</i>
Taksany <i>Taxanes</i>	Paklitaksel, docetaksel <i>Paclitaxel, docetaxel</i>
Inne <i>Others</i>	Cisplatyna, karboplatyna, prednizon, tamoksifen, etopozyd, tenipozyd, allopurynol <i>Cisplatin, carboplatin, prednisone, tamoxifen, etoposide, teniposide, allopurinol</i>

Tabela 1. Najczęściej stosowane czynniki chemioterapeutyczne według klasy leków

Table 1. Most commonly used chemotherapeutic agents by drug class

jak np. fluorouracyl. Najpoważniejszym objawem niepożądanym w przypadku antymetabolitów jest uszkodzenie szpiku (szczególnie nasilone w przypadku analogów purynowych). Wszystkie antymetabolity są swoiste dla fazy S cyklu komórkowego. Do zalet leczenia antymetabolitami należy fakt, że z wyjątkiem cytarabiny względnie rzadko wywołują silne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego⁽¹⁷⁾.

W 42 przypadkach ekspozycji na metotreksat, z których 23 miały miejsce w pierwszym trymestrze ciąży, nie odnotowano żadnych działań niepożądanych. Metotreksat może indukować podobne wady do tych, które występują w zespole embriopatii poaminopterynowej (dystoza czaszkowa z opóźnionym kostnieniem, hipertelorizm, małożuchwie z szerokim grzbietem kostnym nosa oraz nieprawidłowości dotyczące uszu⁽¹⁸⁾ przy dawkach przekraczających 10 mg na tydzień w pierwszym trymestrze ciąży)⁽¹⁹⁾.

W 53 przypadkach kobiet leczonych 5-fluorouracylem (5-FU), w tym 5 w pierwszym trymestrze ciąży, stwierdzono 1 przypadek przepukliny pachwinowej oraz 1 przypadek śmierci płodu. IUGR wystąpił w 6 przypadkach w grupie 54 chorych leczonych 5-FU w połączeniu z cyklofosfamidem, metotreksatem i doksorubicyną. Jeden noworodek zmarł w 8. dobie po urodzeniu po ekspozycji w trzecim trymestrze na 5-FU, cyklofosfamid i epirubicynę⁽²⁰⁾.

W grupie 34 chorych na białaczkę ciężarnych kobiet leczonych schematami zawierającymi cytarabinę, w tym 9 przypadków leczonych w pierwszym trymestrze, stwierdzono: 1 przypadek krótkość łowia, niedorozwoju przedniej części podstawy czaszki i środkowej części twarzy, obu stronnych czteropalczastych dłoni i braku kości promieniowej; 1 przypadek mozaicyzmu; 3 przypadki śmierci wewnątrzmacicznej płodu; 5 przypadków IUGR oraz 4 przypadki ciężkiej pancytopenii noworodka⁽²¹⁻²⁵⁾.

W grupie 49 kobiet poddanych działaniu merkaptopuryny 29 przypadków było narażonych na działanie leku w pierwszym trymestrze, stwierdzono 2 przypadki śmierci wewnątrzmacicznej i 5 przypadków IUGR⁽²⁶⁾.

LEKI ALKILUJĄCE

Działanie polega na podstawieniu atomu wodoru w DNA rodnikiem alkilowym, co powoduje alkilację DNA hamującą podział komórek, oraz przyłączeniu rodnika alkilowego do atomu azotu w cząsteczce guaniny. Działanie niektórych leków alkilujących polega także dodatkowo na blokowaniu enzymów odpowiedzialnych za naprawę DNA (pochodne nitrozomocznika). Leki te nie są swoiste dla fazy cyklu komórkowego, ale najsilniej działają w fazie S. Do najgroźniejszych powikłań odległych w terapii tymi lekami należy możliwość wystąpienia wtórnych nowotworów. Często powodują także bezpłodność⁽²⁶⁾.

Cyklofosfamid jest integralną częścią schematów chemioterapii mających zastosowanie w terapiach raka gruczołu piersiowego, raka jajnika i chłoniaków nieziarnicznych.

Odnotowano względnie bezpieczne zastosowanie środków alkilujących podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży w grupie 92 ciężarnych leczonych cyklofosfamidem. Stwierdzono śmierć jedynie dwóch płodów, z których jeden był dodatkowo narażony

ossification, hypertelorism, micrognathia with a broad bony ridge, as well as ear deformities⁽¹⁸⁾, at doses exceeding 10 mg/week during the first trimester⁽¹⁹⁾.

A study of 53 women treated with 5-FU (thereof 5 in the first trimester) revealed one case of inguinal hernia and 1 fetal death. IUGR was reported in 6 cases out of 54 women treated with 5-FU combined with cyclophosphamide, methotrexate and doxorubicin. One neonate died on the 8th postpartum day after being exposed to 5-FU, cyclophosphamide and epirubicin during the third trimester⁽²⁰⁾.

In a group of 34 pregnant women with leucemia, treated with cytarabine-based protocols, including 9 treated during the first trimester, further follow-up revealed 1 case of brachycephaly with underdevelopment of anterior part of cranial base and mid-portion of the face, bilateral 4-fingered palms with lack of radius; 1 case of mosaicism; 3 cases of intrauterine fetal death (IUFD); 5 cases of IUGR and 4 cases of severe neonatal pancytopenia⁽²¹⁻²⁵⁾.

In a group of 49 women exposed to mercaptopurine, thereof 29 during the first trimester of pregnancy, 2 cases of IUFD and 5 cases of IUGR were noticed⁽²⁶⁾.

ALKYLATING AGENTS

They act by replacing a hydrogen atom by an alkyl radical, resulting in alkylation of DNA or by binding an alkyl radical to nitrogen atom in guanine molecule, effectively inhibiting cell division. Some alkylating agents also act by blocking enzymes responsible for repair of damaged DNA (e.g. nitrosourea derivatives). These drugs are not targeted on any specific phase of cell cycle, but are most effective in the S phase. Most dangerous delayed complications of these drugs include the risk of induction of secondary tumors. They may also cause infertility⁽²⁶⁾.

Cyclophosphamide is an integral component of several chemotherapy protocols used in the treatment of breast cancer, ovarian cancer and non-Hodgkin lymphomas. A relatively safe use of alkylating agents during the second and the third trimester of pregnancy has been documented in a group of 92 pregnant women treated with cyclophosphamide. IUFD occurred in 2 cases only, thereof one fetus was additionally exposed to epirubicin and the second – to 5-FU and methotrexate⁽²⁷⁾. Dacarbazine administered as part of ABVD protocol in the treatment of Hodgkin lymphoma (doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine) throughout all three trimesters of pregnancy proved quite safe concerning fetal development. Apart of a single case of IUGR, no complications or malformations have been documented⁽²⁶⁾.

ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS

Antitumor antibiotics act by stabilizing cellular DNA by formation of a non-untangleable double helix (anthracyclines), by splitting of DNA strand (bleomycin), or by alkylating effect. So, this is the least homogenous group of cytostatics in the aspect of their effect on tumor cells. Antibiotics present a broad

na działanie epirubicyny, a drugi otrzymywał poza cyklofosfamidem 5-FU oraz metotreksat⁽²⁷⁾. Dakarbazyna stosowana w schemacie ABVD w leczeniu choroby Hodgkina (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) podczas wszystkich trzech trymestrów ciąży wykazała się dużym bezpieczeństwem stosowania w stosunku do rozwoju płodu. Poza jednym przypadkiem IUGR nie odnotowana żadnych komplikacji i wad⁽²⁶⁾.

ANTYBIOTYKI ANTRACYKLINOWE

Pod wpływem antybiotyków przeciwnowotworowych dochodzi bądź do stabilizacji DNA poprzez utworzenie niemożliwej do rozplecenia spirali (antracykliny), bądź do przecięcia nici DNA (bleomycyna), bądź również do efektu alkilującego (mitomycyna). Jest to więc grupa cytostatyków najmniej jednolita pod względem działania na komórki nowotworu. Antybiotyki mają szerokie działanie przeciwnowotworowe. Do najpoważniejszych działań ubocznych należą: uszkodzenie mięśnia sercowego (antracykliny), uszkodzenie płuc (bleomycyna)⁽²⁷⁾. Turchi oraz Villasis⁽²⁸⁾ podsumowali skutki uboczne działania doksorubicyny i daunorubicyny w grupie 28 kobiet ciężarnych poddanych leczeniu z powodu ostrej białaczki szpikowej, ostrej białaczki limfoblastycznej, mięsaków oraz raka gruczołu piersiowego. Wszystkie pacjentki leczono po pierwszym trymestrze ciąży. Jedną ciążę przerwano, dwie stracono w drugim trymestrze, jeden noworodek miał hipoplazję szpiku kostnego. Dwie kobiety zmarły z powodu progresji choroby. Dwadzieścia jeden ciąż zakończono bez jakichkolwiek komplikacji.

W grupie 124 kobiet, którym podano doksorubicynę, z czego w 25 przypadkach lek zastosowano w pierwszym trymestrze ciąży, odnotowano 1 przypadek zespołu Downa, 2 przypadki wad wrodzonych (zdeformowana stopa i obustronny wrodzony refluks moczowodowy) oraz 1 przypadek IUGR⁽²⁹⁻³¹⁾.

ALKALOIDY ROŚLINNE

Alkaloidy Vinca należą do inhibitorów mitozy. W efekcie ich działania dochodzi do rozpadu mikrotubul. Są fazowo specyficzne, działają w fazie M. Postrzega się je jako leki o mniejszym potencjale teratogennym niż antymetabolity^(3,26). Spośród 29 pacjentek leczonych podczas organogenezy tylko jedna urodziła dziecko z wadami po ekspozycji winkrystyną w połączeniu z doksorubicyną i cytarabiną (defekt przegrody międzyprzedsionkowej i brak kości promieniowej).

W grupie 111 badanych poddanych działaniu zarówno winblastyny, jak i winkrystyny w drugim i trzecim trymestrze odnotowano 9 przypadków IUGR (8%), 7 porodów przedwczesnych (6%), 2 stany przedrzucawkowe (2%)⁽²⁶⁾.

TAKSANY

Taksany zaliczane są również do inhibitorów mitozy. W efekcie ich działania dochodzi do stabilizacji mikrotubul. Są fazowo specyficzne, działają w fazie M oraz dodatkowo w fazie G2. Działaniem ubocznym tej grupy leków jest ich neurotoksyczność, a także toksyczne działanie na układ pokarmowy i oddechowy.

spectrum of antineoplastic activity. Most severe side effects include heart muscle damage (anthracyclines) and lung damage (bleomycin)⁽²⁷⁾. Turchi and Villasis⁽²⁸⁾ assessed adverse effects of doxorubicin and daunorubicin in a group of 28 pregnant women treated for acute myeloblastic leucemia, acute lymphoblastic leucemia, sarcomas and breast cancer. All patients were treated after the first trimester of their pregnancy. In this group of patients, one pregnancy was interrupted, two were lost in the second trimester and one neonate was born with bone marrow hypoplasia. Two women died due to progression of their underlying disease. On the other hand, the course of the remaining 21 pregnancies was entirely uneventful.

In a group of 124 women treated with doxorubicin, thereof 25 during the first trimester of pregnancy, there was 1 case of Down syndrome, 2 cases of congenital malformations (deformed foot and congenital vesicoureteral reflux) and 1 case of IUGR⁽²⁹⁻³¹⁾.

PLANT-DERIVED ALKALOIDS

Vinca alkaloids belong to the family of mitotic inhibitors. They act by splitting microtubules. They are phase-specific and are most effective when administered in the M phase. They are generally perceived as agents with less teratogenic potential than antimetabolites^(3,26). In a group of 29 pregnant patients treated during organogenesis, only one (exposed to vincristine, doxorubicin and cytarabine) gave birth to a child presenting congenital defects (atrial septum defect and lack of radial bone).

In another group of 111 women exposed to both vinblastine and vincristine during the second and third trimesters of their pregnancy, 9 cases of IUGR (8%), 7 premature labors (6%) and 2 pre-eclamptic states (2%) were recorded⁽²⁶⁾.

TAXANES

Taxanes also are numbered among mitotic inhibitors. They act by stabilizing microtubules. They are phase-specific and are most effective when administered in phases M and G2. Adverse effects seen with this group of drugs include neurotoxicity, as well as gastrointestinal and pulmonary disorders.

Use of paclitaxel in pregnant women is poorly documented in medical literature. Results of experimental studies on animal models indicate that paclitaxel is lethal for chicken, rats, rabbits and mice^(26,32).

CISPLATIN AND CARBOPLATIN

In a group of 20 women exposed to platinum during the second and third trimester of their pregnancy, the following intrauterine effects were noticed: 2 cases of IUFD, 2 cases of premature labor, 1 case of receptive hearing impairment, 1 case of ventriculomegaly and 3 cases of IUGR⁽²⁶⁾.

SUMMATION

Since 1966 thru 2004 there are 376 documented cases of intrauterine exposure of fetuses (most of them past the first

Zastosowanie paklitakselu u kobiet w ciąży jest słabo udokumentowane w literaturze medycznej. Wyniki badań na modelach zwierzęcych pokazały, że paklitaxel jest lekiem letalnym dla kurcząt, szczurów, królików oraz myszy^(26,32).

CISPLATYNA I KARBOPLATYNA

W grupie 20 kobiet leczonych cisplatyną podawaną w drugim i trzecim trymestrze ciąży odnotowano: 2 przypadki śmierci wewnątrzmacicznej płodu, 2 przypadki porodu przedwczesnego, 1 przypadek odbiorczego upośledzenia słuchu, 1 przypadek wentrykulomegalii oraz 3 przypadki IUGR⁽²⁶⁾.

WYNIKI – PODSUMOWANIE

W latach 1966-2004 odnotowano 376 przypadków wewnątrzmacicznej ekspozycji płodów (większość po pierwszym trymestrze) na leki stosowane w chemioterapii. W grupie tej stwierdzono 23 zgony: 19 (5%) płodów oraz 4 (1%) noworodków. Większość zgonów płodów (16 z 19) wystąpiła u matek leczonych schematami wielolekowymi z powodu złośliwej choroby hematologicznej. W 2 innych zgonach płody narażone były na działanie idarubicyny, w terapii raka gruczołu piersiowego.

W 28 przypadkach (7%) odnotowano IUGR u noworodków, w 18 (5%) wcześniactwo na skutek przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego. U 15 (4%) dzieci wystąpiło przemijające zahamowanie czynności szpiku. W ocenianej grupie 376 płodów odnotowano 11 wad rozwojowych. Dziewięć z 11 malformacji miało miejsce, gdy chemioterapia była podawana w pierwszym trymestrze. Dwa przypadki przemijającej kardiomiopatii wystąpiły po podaniu idarubicyny.

Powyższe dane sugerują, że stosowanie chemioterapii w drugim i trzecim trymestrze jest bezpieczne.

WNIOSKI KLINICZNE Z PRZEANALIZOWANEGO PIŚMIENICTWA

Decyzję o zastosowaniu chemioterapii w ciąży należy podjąć, uwzględniając wszystkie możliwe następstwa opóźnienia leczenia i wpływu na prawdopodobieństwo przeżycia matki. Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania chemioterapii w pierwszym trymestrze ciąży ze względu na niską masę cząsteczkową stosowanych leków oraz wysoki współczynnik dyfuzyjności. W sytuacji, w której pacjentka wymaga jednak leczenia terapią wielolekową przed ukończeniem organogenezy płodu, należy rozważyć zastosowanie antybiotyków antracyklinowych w połączeniu z alkaloidami Vinca lub rozpocząć leczenie monoterapią i po 12 tygodniach przejść na schemat wielolekowy. Adriamycynę należy zastępować doksorubicyną lub epirubicyną⁽²⁶⁾. Requena i wsp.⁽³³⁾ zaproponowali podawanie niskich dawek cytostatyków podczas trwania ciąży, tak aby osiągnąć remisję, a tuż po porodzie przeprowadzenie pełnego leczenia konsolidacyjnego w standardowych dawkach terapeutycznych.

Przeciwnicy tej koncepcji⁽²⁶⁾ uważają, że dawki terapeutyczne u kobiety ciężarnej mogą być nieadekwatne ze względu na zwiększoną objętość osocza i nerkowy klirens leków, szybsze procesy

trimester) to drugs used in chemotherapy. There were 23 deaths: 19 (5%) of fetuses and 4 (1%) of neonates. Most fetal deaths (16 out of 19) concerned mothers treated by multidrug protocols for hematologic malignancies. In 2 cases, fetuses were exposed to idarubicin used to treat breast cancer.

Non-lethal complications included: IUGR in 28 cases (7%), prematurity due to preterm rupture of amniotic sac in 18 cases (5%) and transient inhibition of bone marrow function in 15 cases (4%). In this group of 376 fetuses, there were 11 cases of congenital malformations. Nine out of 11 malformations developed when chemotherapy was administered during the first trimester. Two cases of transient cardiomyopathy occurred after application of idarubicin.

These data suggest that application of chemotherapy during the second and the third trimester of pregnancy is relatively safe.

CLINICAL CONCLUSIONS STEMMING FROM LITERATURE REVIEW

Decision concerning use of chemotherapy in pregnancy must be made taking into account all possible sequels of delayed treatment and its impact on the probability of maternal survival. If possible, administration of chemotherapy during the first trimester of pregnancy should be avoided, due to small molecular mass of drugs used and their high diffusion index. If the patient requires multidrug therapy prior to termination of organogenesis, consideration should be given to the use of anthracycline antibiotics combined with Vinca alkaloids, or treatment should be started using monotherapy, switching to polytherapy after 12 weeks. Adriamycin should be replaced by doxorubicin or epirubicin⁽²⁶⁾.

Requena et al.⁽³³⁾ suggested administration of small doses of cytostatics during pregnancy, so as to obtain a remission, and to perform complete consolidation treatment at standard therapeutic doses only after delivery.

Opponents to this idea⁽²⁶⁾ believe that therapeutic doses in a pregnant woman may be inadequate, due to increased plasma volume and renal clearance of the drugs used, more rapid hepatic oxidation processes and a considerable "third volume" created by amniotic fluid. These factors *per se* contribute to a reduced concentration of active drugs, so further reduction of dosage may result in an unfavorable clinical outcome.

Delivery should be scheduled 2-3 weeks after termination of chemotherapy, providing time for recovery of bone marrow function. Children and adults undergoing chemotherapy for lymphoma are at risk of developing secondary leucemia within the next 10 years⁽³⁴⁾.

The risk of a secondary malignancy in neonates prenatally exposed to chemotherapy is unknown. No cases of secondary leucemia have been reported in children prenatally exposed to chemotherapeutic agents.

utleniania w wątrobie oraz trzecią przestrzeń płynową utworzoną przez płyn owodniowy. Wymienione cechy same w sobie obniżają stężenia aktywnych leków, więc redukcja dawek terapeutycznych może prowadzić do niekorzystnego efektu terapeutycznego.

Poród powinien być zaplanowany na 2 do 3 tygodni po zakończeniu chemioterapii, w celu umożliwienia powrotu prawidłowej czynności szpiku.

Dzieciom i dorosłym, którym podano chemioterapię przeciwko chłoniakowi, zagraża wtórna białaczka w przebiegu 10 lat⁽³⁴⁾.

Ryzyko wtórnej choroby złośliwej u noworodków narażonych na chemioterapię w życiu płodowym jest nieznane. Nie zaobserwowano żadnych przypadków wtórnej białaczki u dzieci ekspozowanych w życiu płodowym na czynniki chemioterapeutyczne.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Pavlidis N.A.: Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7: 279-287.
2. Pereg D., Koren G., Lishner M.: Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat. Rev.* 2008; 34: 302-312.
3. Donegan W.L.: Cancer and pregnancy. *CA Cancer J. Clin.* 1983; 33: 194-214.
4. Koren G., Lishner M., Santiago S. (red.): *The Motherisk guide to cancer in pregnancy and lactation*. Wyd. 2, Motherisk Program, Toronto 2005.
5. Doll D.C., Ringenberg Q.S., Yarbrow J.W.: Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin. Oncol.* 1989; 16: 337-345.
6. Zemlickis D., Lishner M., Degendorfer P. i wsp.: Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 573-576.
7. Williams S.F., Schilsky R.L.: Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin. Oncol.* 2000; 27: 618-622.
8. Williams S.F., Bitran J.D.: Cancer and pregnancy. *Clin. Perinatol.* 1985; 12: 609-623.
9. Amant F., Brepoels L., Halaska M.J. i wsp.: Gynaecologic cancer complicating pregnancy: an overview. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2010; 24: 61-79.
10. Zhang J., Liu G., Wu J. i wsp.: Pregnancy-associated breast cancer: a case control and long-term follow-up study in China. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2003; 22: 23-27.
11. Nugent P., O'Connell T.X.: Breast cancer and pregnancy. *Arch. Surg.* 1985; 120: 1221-1224.
12. Kahlert S., Bauerfeind I., Strauss A., Untch M.: Breast cancer treatment during pregnancy-experiences in the department of OB/GYN Grosshadern-Munich and review of international data. *Zentralbl. Gynakol.* 2004; 126: 159-166.
13. Janni W., Hepp P., Nestle-Kraemling C. i wsp.: Treatment of pregnancy-associated breast cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10: 2259-2267.
14. Hunter M.I., Monk B.J., Tewrai K.S.: Cervical neoplasia in pregnancy. Part I: screening and management of preinvasive disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199: 3-9.
15. Pettersson B.F., Andersson S., Hellman K., Hellström A.C.: Invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: 90 years of experience. *Cancer* 2010; 116: 2343-2349.
16. Caluwaerts S., VAN Calsteren K., Mertens L. i wsp.: Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy for invasive cervical cancer diagnosed during pregnancy: report of a case and review of the literature. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16: 905-908.
17. Riggs C.E.: Clinical pharmacology of individual antineoplastic agents. W: Moossa A.R., Robson M.C., Schimpff S.C. (red.): *Comprehensive Textbook of Oncology*. Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore 1986: 210-234.
18. Warkany J., Beaudry P.H., Hornstein S.: Attempted abortion with aminopterin (4-amino-pteroylglutamic acid); malformations of the child. *AMA J. Dis. Child* 1959; 97: 274-281.
19. Feldkamp M., Carey J.C.: Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993; 47: 533-539.
20. Giacalone P.L., Laffargue F., Bénos P.: Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. *Cancer* 1999; 86: 2266-2272.
21. Reynoso E.E., Huerta F.: Acute leukemia and pregnancy – fatal fetal outcome after exposure to idarubicin during the second trimester. *Acta Oncol.* 1994; 33: 703-716.
22. Volkenandt M., Büchner T., Hiddemann W., van de Loo J.: Acute leukaemia during pregnancy. *Lancet* 1988; 1: 1404.
23. Plows C.W.: Acute myelomonocytic leukemia in pregnancy: report of a case. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 143: 41-43.
24. Greenlund L.J., Letendre L., Tefferi A.: Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. *Leuk. Lymphoma* 2001; 41: 571-577.
25. O'Donnell R., Costigan C., O'Connell L.G.: Two cases of acute leukaemia in pregnancy. *Acta Haematol.* 1979; 61: 298-300.
26. Cardonic E., Iacobucci A.: Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 283-291.
27. Cantini E., Yanes B.: Acute myelogenous leukemia in pregnancy. *South. Med. J.* 1984; 77: 1050-1052.
28. Turchi J.J., Villasis C.: Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988; 61: 435-440.
29. Ebert U., Löffler H., Kirch W.: Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol. Ther.* 1997; 74: 207-220.
30. Karp G.I., von Oeyen P., Valone F. i wsp.: Doxorubicin in pregnancy: possible transplacental passage. *Cancer Treat. Rep.* 1983; 67: 773-777.
31. Murray C.L., Reichert J.A., Anderson J., Twigg L.B.: Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy: a case report. *JAMA* 1984; 252: 2607-2608.
32. Scialli A.R., DeSesso J.M., Goeringer G.C.: Taxol and embryonic development in the chick. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 1994; 14: 23-30.
33. Requena A., Velasco J.G., Pinilla J., Gonzalez-Gonzalez A.: Acute leukemia during pregnancy: obstetric management and perinatal outcome of two cases. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1995; 63: 139-141.
34. Rosner F.: Acute leukemia as a delayed consequence of cancer chemotherapy. *Cancer* 1976; 37 (supl. 2): 1033-1036.