

Zasady postępowania w chorobach nowotworowych u pacjentek w ciąży

mgr farm. Katarzyna Wróblewska

Praca specjalizacyjna

Farmacja kliniczna

Kierownik specjalizacji

mgr farm. Dorota Eppel

Miejsce specjalizacji

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej

Łódź 2022

I. Wstęp i cel pracy

Rosnąca tendencja do rozpoznawania chorób nowotworowych w ciąży, spowodowała wzrost zainteresowania tą tematyką i konieczność opracowania standardów postępowania. W 2005 roku z inicjatywy naukowców belgijskich powstała międzynarodowa grupa zrzeszająca lekarzy - International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP) promująca badania nad chorobami nowotworowymi u kobiet w ciąży. W kręgu jej zainteresowań jest także opracowanie międzynarodowego rejestru tych chorób. Pozwoli to na poszerzenie wiedzy w tym zakresie zarówno wśród pracowników służby zdrowia, jak i społeczeństwa.

Przyczyn wzrostu zapadalności na nowotwory w okresie ciąży, należy upatrywać w populacyjnym zwiększeniu częstości tych chorób, jak również w coraz późniejszym macierzyństwie.

Nowotwory związane z ciążą definiuje się jako nowotwory rozpoznane od momentu zajścia w ciążę do 12 miesięcy po porodzie. Szacuje się, że nie przekraczają 0,1% wszystkich przypadków. Do najczęściej diagnozowanych należą: rak piersi (36%), rak szyjki macicy (12%), chłoniaki (11%) i czerniak złośliwy (6-8%). Znacznie rzadziej występują białaczki, rak jajnika, rak jelita grubego i rak płuc.

Największym wyzwaniem w leczeniu chorób nowotworowych u pacjentek w ciąży jest zapewnienie najlepszego postępowania terapeutycznego, zapewniającego bezpieczeństwo tak dla matki, jak i dla dziecka. Ciąża związana jest z szeregiem fizjologicznych zmian w organizmie kobiety, które wpływają na farmakokinetykę leków przeciwnowotworowych, a co za tym idzie na bezpieczeństwo i skuteczność terapii. Do najważniejszych z nich należą: wzrost wydalania leków przez nerki (wzrost klirensu kreatyniny o ok. 50%), zaburzenie czynność wątroby (m.in. wzrost aktywności CYP3A4), zmienione wchłanianie w przewodzie pokarmowym, zaburzone wiązanie się leków z białkami (spadek stężenia albumin) i wzrost objętości płynów ustrojowych (o ok 50% w III tryestrze). Zdecydowana większość leków przeciwnowotworowych przechodzi przez barierę łożyskową i w związku z tym może się wiązać z teratogennym/embriotoksycznym/fetotoksycznym/genotoksycznym działaniem na płód. Na stopień przenikania przez łożysko mają m.in. wpływ: fizykochemiczne właściwości leku, ilość leku i czas jego działania, powierzchnia łożyska, faza rozwoju łożyska i stopień jego ukrwienia.^{1 2} Zagadnienia te zostaną dokładniej omówione w dalszej części pracy.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie leczenia chorób nowotworowych u kobiet w ciąży, z uwzględnieniem bezpieczeństwa postępowania zarówno diagnostycznego, jak i terapeutycznego.

II. Diagnostyka

1. Markery nowotworowe

Markery nowotworowe są to najczęściej białka wytwarzane przez tkanki nowotworowe lub przez organizm w odpowiedzi na pojawienie się nowotworu. Wykrycie obecności lub wzrost stężenia we krwi lub moczu takich markerów może być pomocne przy wykrywaniu niektórych nowotworów. Część markerów jest specyficzna dla konkretnego nowotworu, a inne mogą być obecne przy różnych typach nowotworów. Markery nowotworowe można podzielić na:

- antygeny specyficzne dla komórek nowotworowych (nie występują u osób zdrowych)
- antygeny płodowo-zarodkowe – ich obecność fizjologicznie zanika po porodzie (np. CAE – antygen karcinoembrionalny, AFP – α -fetoproteina)

- antygeny łożyskowe – wytwarzane są przez łożysko i zanikają po porodzie (np. B-hCG – podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej)
- antygeny nowotworowe – mogą być produkowane zarówno przez zdrowe, jak i nowotworowe komórki (np. CA-125, CA 19-9, CA-15.3)
- enzymy – występują fizjologicznie, ale w przebiegu choroby nowotworowej obserwuje się zaburzenia w ich produkcji (np. NSE – enolaza nueronalna, LDH – dehydrogenaza mleczanowa)
- hormony wytwarzane ektopowo – występują fizjologicznie, ale w przebiegu choroby nowotworowej obserwuje się wzrost ich produkcji (np. TSH – hormon tyreotropowy)
- pozostałe substancje – wytwarzane przez komórki nowotworowe (np. cytokiny, białka ostrej fazy)

Najczęściej oznaczane markery nowotworowe z podziałem na rodzaj nowotworu przedstawiono w Tabeli 1.^{3 4 5}

Tabela 1.^{3 4}

Rodzaj nowotworu	Markery nowotworowe
Rak jajnika	• CA-125 • AFP • β-hCG • CA-19.9 • HE4 (human epididymis protein 4)
Rak szyjki macicy	• CA-125 • antygen SCC-Ag (antygen raka płaskonabłonkowego)
Rak piersi	• CA-15.3 • CA-125 • CAE • HER2 (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2)
Chłoniaki	• AFP
Rak płuc	• Antygen SCC-Ag • CAE • CYFRA 21.1 • NSE
Rak jelita grubego	• CAE • CA-19.9
Rak wątroby	• CA-125 • AFP • CAE
Rak przewodu pokarmowego	• AFP • CAE • CA-19.9

Podczas diagnozowania nowotworów u kobiet ciężarnych nie zawsze można się posłużyć oznaczaniem markerów nowotworowych. Ograniczenia te wynikają z faktu, że niektóre markery nowotworowe obecne są fizjologicznie w ciąży. W diagnostyce nowotworu jajnika nie można wykorzystać oznaczenia poziomu białka HE 4 i antygenu CA-125. Podobnie sytuacja wygląda w przypadku pomiaru stanu AFP. W ciąży wzrasta również poziom antygenu β -hCG (wytwarzany jest w syncytiotrofoblastach łożyska). W celach diagnostycznych raka jajnika można oznaczać stężenie

LDH (dehydrogenaza mleczanowa), a nowotworów przewodu pokarmowego antygeny C-19.9 oraz CAE gdyż ich poziomy nie ulegają zmianom podczas ciąży.²³

2. Diagnostyka obrazowa

Diagnostyka obrazowa jest powszechnie stosowana w diagnozowaniu nowotworów i monitorowaniu wyników leczenia. Do powszechnie stosowanych metod obrazowania należą:

- ultrasonografia (USG) – Obejmuje metody diagnostyczne, które wykorzystują ultradźwięki. Zazwyczaj jest pierwszym wykonywanym badaniem obrazowym ze względu na niski koszt badania i bezpieczeństwo. Pozwala na wykrycie zmian w obrębie jamy brzusznej, ośrodkowego układu nerwowego, kanału kręgowego, w okolicy szyi, klatki piersiowej i tkanek miękkich⁶
- rentgenogram (RTG) – Jest to technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie. Znajduje zastosowanie przede wszystkim w diagnostyce układu kostnego i klatki piersiowej. Nie jest badaniem obojętnym dla zdrowia, gdyż ok 99% promieniowania pochłaniane jest przez organizm. Wykorzystywana jest najczęściej w diagnostyce raka płuc.⁷
- tomografia komputerowa (TK) – Jest jednym z podstawowych badań w diagnostyce nowotworowej, wykorzystującym promieniowanie rentgenowskie. Zastosowanie jodowego środka kontrastowego poprawia różnicowanie struktur anatomicznych od nieprawidłowej tkanki. Jest używana do diagnostyki narządów klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy, szyi, głowy i mózgowia.⁸
- magnetyczny rezonans jądrowy (MRI) – Umożliwia uzyskanie obrazu wnętrza ciała bez użycia promieniowania rentgenowskiego. Jest to bardzo dokładne badanie, umożliwiające obserwacje narządów wewnętrznych we wszystkich płaszczyznach. Najczęściej wykorzystuje się je do diagnozowania nowotworów płuc, mózgu, trzustki, wątroby, żołądka, pęcherza moczowego, nerek, tarczycy i narządów płciowych. W celu zwiększenia precyzji badania stosuje się gadolinowe środki kontrastowe, które są związkami paramagnetycznego gadolinu (III) i różnych typów chelatorów organicznych.⁹
- pozytonowa emisyjna tomografia (PET) – Nowoczesna metoda obrazowania czynnościowego. W celu zwiększenia zakresu zastosowań oraz czułości i swoistości badania stosuje się techniki hybrydowe PET/TK i PET/MR. Badanie PET/TK stosuje się w celu wykrycia większości nowotworów, a PET/MR w celu wykrycia raka wątroby, narządów miednicy mniejszej oraz mózgu.¹⁰
- mammografia – Badanie rentgenowskie, umożliwiające rozpoznanie zmian patologicznych w obrębie piersi.

Najbezpieczniejszą obrazową metodą diagnostyczną u kobiet ciężarnych jest badanie ultrasonograficzne (USG). Względnie bezpieczną metodą jest magnetyczny rezonans jądrowy (MRI) bez użycia środków kontrastowych zawierających pierwiastek chemiczny gadolin (przechodzi przez łożysko i może prowadzić do uszkodzenia płodu), zwłaszcza w II i III trymestrze. W przypadku złośliwych zmian w obrębie piersi można wykonać obustronną mammografię (MMG). Nie powinno się za to wykonywać tomografii komputerowej (TK), pozytonowej emisyjnej tomografii z TK (PET/TK) i badań rentgenograficznych (RTG) w obrębie jamy brzusznej (w uzasadnionych przypadkach można wykonać RTG klatki piersiowej).¹²

III. Metody leczenia nowotworów

1. Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest podstawową metodą leczenia w wielu nowotworach litych, a zwłaszcza w raku piersi, jelita grubego, żołądka, trzustki, pęcherzyka, wątroby, tarczycy i tkanek miękkich. Może być zastosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z chemio lub radioterapią.

Zabiegi konwencjonalne i laparoskopowe mogą być bezpiecznie stosowane we wszystkich trymestrach ciąży, jednak najlepiej przeprowadzić je w II trymestrze ze względu na najmniejsze ryzyko poronienia i przedwczesnego porodu. Jeśli istnieje taka możliwość, operację najlepiej odroczyć do czasu porodu albo wykonać ją w trakcie porodu. Nie jest zalecane stosowanie znieczulenia ogólnego.

Jako samodzielną metodę leczenia operacje stosuje się w inwazyjnym raku piersi w I trymestrze, wczesnym raku piersi w II i III trymestrze oraz w guzach jajnika.^{2 11 12}

2. Radioterapia

Radioterapia jest miejscową metodą leczenia wykorzystującą promieniowanie jonizujące do niszczenia komórek nowotworowych. Wyróżnia się następujące rodzaje radioterapii:

- teleterapia (TRT) – źródło promieniowania znajduje się na zewnątrz w pewnej odległości od napromieniowywanych tkanek
- brachyterapia (BRT) – źródło promieniowania (izotop promieniotwórczy) znajduje się w bezpośrednim sąsiedztwie guza

Radioterapię dzielimy na:

- leczenie radykalne – niszczenie wszystkich komórek guza, wymaga wysokiej dawki całkowitej (50-80 Gy) podzielonej na kilka małych dawek dziennych. W wyniku promieniowania dochodzi do pęknięcia obu nici DNA i w konsekwencji do apoptozy (śmierci) komórki. Stosowana jest w niektórych nowotworach skóry, niedrobnokomórkowym raku płuca, raku przełyku albo raku krtani, nasieniaku, chłoniaku Hodgkina
- leczenie uzupełniające – przed operacją (np. w przypadku raka odbytnicy w celu redukcji rozmiarów guza i zmniejszenia prawdopodobieństwa nawrotu choroby po leczeniu)
- leczenie paliatywne – jej celem jest zmniejszenie masy nowotworu, zwykle stosuje się niższe dawki całkowite niż w leczeniu radykalnym. Ma zastosowania np. w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych, zmniejszenia dolegliwości towarzyszących zaawansowanemu raku płuca (duszność, zespół żyły głównej górnej), przerzutów do mózgowia
- leczenie stereotaktyczne – odmiana radioterapii radykalnej. Polega na podaniu jednorazowym lub kilkukrotnym dużej dawki promieniowania na obszar guza (musi on być stosunkowo mały i dobrze odgraniczony) z minimalnym obszarem zdrowej tkanki¹³

Radioterapia znajduje zastosowanie w leczeniu różnych nowotworów w zależności od ich wrażliwości na promieniowanie. Najwyższą wrażliwość na promieniowanie wykazują białaczki, chłoniaki złośliwe, neuroblastoma i nasieniak jądra. Średnią promieniowrażliwość wykazują – raki płaskonabłonkowe (płuca, gardła, krtani, jamy ustnej, szyjki macicy), a niską raki gruczołowe (prostaty, tarczycy), mięsaki, czerniaki i glejaki.¹⁴

Radioterapię u pacjentek w ciąży stosuje się tylko w wyjątkowych sytuacjach. Każdy przypadek zastosowania promieniowania należy rozważyć indywidualnie. Napromieniowanie jest niewskazane do 8-11 tygodnia ciąży oraz trudne do przeprowadzenia ze względu na położenie płodu i wysokie ustawienie dna macicy w III trymestrze ciąży.

Ogólny wpływ promieniowania na ciążę może obejmować: śmierć płodu, wady rozwojowe i zaburzenia wzrostu oraz może prowadzić do działania rakotwórczego, w zależności od stadium ciąży, dawki pochłoniętej, wielkości pola napromieniania i odległości płodu od dolnej granicy pola napromieniania. Do najczęstszych efektów niepożądanych po poddaniu pacjentki radioterapii należą: samoistne poronienia, uszkodzenie narządów podczas organogenezy, opóźnienie rozwoju psychicznego, fizycznego, umysłowego oraz ryzyko wtórnych nowotworów u dziecka.

Radioterapia jest niewskazana w nowotworach znajdujących się w obrębie miednicy, jeśli ciąża ma być kontynuowana.^{1 2}

Tabela 2. Ryzyko dla płodu związane ze stosowania radioterapii w ciąży¹¹

Wiek ciążowy (tyg.)	Zagrożenia
Okres przed implantacyjny (1.)	Obumarcie
Organogeneza (2.–7.)	Obumarcie, duże wady rozwojowe, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, bezpłodność, zaćma, inne zaburzenia układu nerwowego, choroby nowotworowe
Wczesny okres płodowy (8.–15.)	Obumarcie, duże wady rozwojowe, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, upośledzenie umysłowe, bezpłodność, zaćma, choroby nowotworowe
Środkowy okres płodowy (16.–25.)	Duże wady rozwojowe, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, upośledzenie umysłowe, bezpłodność, zaćma, choroby nowotworowe
Późny okres płodowy (> 25.)	Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, bezpłodność, zaćma, choroby nowotworowe

3. Chemioterapia u kobiet w ciąży

Fizjologiczne zmiany w organizmie kobiety ciężarnej

Ciąża jest szczególnym okresem w życiu kobiety, w którym dochodzi do wielu fizjologicznych zmian (w układach i narządach). Zmiany te mają wpływ na modyfikację działania substancji leczniczych. Do najważniejszych zmian fizjologicznych należą zmiany w układach:

a) hematologicznym:

- wzrost objętości osocza i w konsekwencji wzrost objętości krwi o 40 – 50%
- niedokrwistość spowodowana przewodnieniem (hematokryt 35%)
- wzrost masy i objętości krwinek czerwonych
- skrócony czas życia erytrocytów
- spadek stężeń żelaza i ferrytyny, wzrost całkowitej zdolności wiązania żelaza
- wzrost OB (odczyn Biernackiego – odczyn opadania krwinek czerwonych), w drugiej połowie ciąży osiąga wartość 30 – 70 mm/h
- stopniowy wzrost liczby leukocytów (granulocytów, neutrofili)
- spadek liczby płytek krwi

b) hemostatycznym:

- stopniowy wzrost (aż do porodu) stężeń w osoczu: fibrynogenu, czynników II, VII, VIII, IX, X oraz XII i czynnika von Willebranda; wskaźnika protrombiny
- wzrost aktywacji płytek krwi

- c) sercowo-naczyniowym:
- zwiększenie krążenia macica-łożysko (modyfikacja tego przepływu wywiera znaczny wpływ na przenikanie łożyskowe leków)
 - wzrost rzutu serca o ok 50%
 - spadek obwodowego oporu naczyniowego skutkujący spadkiem ciśnienia tętniczego krwi
 - wzrost żylnego ciśnienia krwi w kończynach dolnych (może prowadzić do obrzęku kończyn dolnych, powstawania żylaków i zwiększenia ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich)
- d) oddechowym:
- obrzęk dróg oddechowych (śluzówka nosa i gardła)
 - wzrost ilości oddechów i oddechowej pojemności płuc → wzrost o 50 – 70% wentylacji pęcherzykowej, wzrost pęcherzykowego parcjalnego ciśnienia tlenu (PaO_2) i spadek pęcherzykowego parcjalnego ciśnienia dwutlenku węgla (PaCO_2) → ułatwienie gazowej wymiany przez łożysko
 - spadek całkowitej pojemności płuc
- e) moczowym:
- wzrost objętości nerek o ponad 30%, w III trymestrze objętość nerek wynosi 1litr
 - wzrost przepływu krwi przez nerki (1200 ml/min)
 - spadek stężenia kreatyniny w surowicy krwi do 0,4 – 0,8 mg/dl i ciężaru właściwego moczu
 - wzrost wydalania glukozy, wapnia i aminokwasów z moczem
 - wzrost pH moczu
 - uniesienie pęcherza moczowego i wzrost jego ukrwienia
- f) pokarmowym:
- spadek czynności motorycznej żołądka
 - spadek kwasowości soku żołądkowego
 - spadek napięcia zwieracza przełyku (refluks)
 - spadek aktywności skurczowej pęcherzyka żółciowego
 - wzrost poziomu białek produkowanych przez wątrobę: fibrynogenu, transferyny, białek wiążących kortykosterydy, sterydów płciowych, hormonów tarczycy
 - zastój żółci
 - wzrost skłonności do wymiotów
- g) hormonalnym:
- wzrost objętości przysadki mózgowej o ponad 100%
 - wzrost wydzielania prolaktyny, oksytocyny
 - wzrost aktywności wydzielniczej tarczycy, spadek dostępności jodu
 - wzrost aktywności układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron)
 - powstanie łożyska, które pełni funkcje dodatkowego gruczołu endokrynnego produkującego duże ilości hormonów białkowych: gonadotropinę łożyskową (głównie I trymestr), ludzki laktogen łożyskowy, kortykotropinę i tyreotropinę łożyskową, progesteron, estrogeny (głównie estriol) ^{15 21}

Farmakokinetyka leków w ciąży

Na farmakokinetykę leków w organizmie składają się: wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i wydalanie (akronim LADME). Zmiany fizjologiczne, do których dochodzi w ciąży mają wpływ na prawie każdy z tych etapów. Zmiany w organizmie kobiet ciężarnych i ich wpływ na poszczególne etapy farmakokinetyki leków zostały przedstawione w Tabeli 3.

Tabela 3. ^{16 21}

Proces	Zmiany w organizmie kobiety ciężarnej
Wchłanianie	- spadek motoryki przewodu pokarmowego i wydłużenie czasu opróżniania żołądka i jelit - spadek sekrecji soku żołądkowego → wzrost pH soku żołądkowego → spadek jonizacji leków o właściwościach słabych kwasów i zaburzenie ich wchłaniania - nudności i wymioty → spadek wchłaniania substancji leczniczych
Dystrybucja	- wzrost objętości krwi, osocza, płynu pozakomórkowego (z powodu obecności łożyska i płodu, całkowitej objętości płynów w organizmie (do 8 litrów) → wzrost objętości dystrybucji, zwłaszcza leków hydrofilnych oraz zmniejszenie ich stężenia we krwi - zwiększenie rzutu serca - spadek stężenia albumin (ok 20%), wypieranie leków z połączeń z białkami przez m.in. hormony łożyskowe → wzrost wolnej frakcji leku - wzrost tkanki tłuszczowej → wzrost objętości dystrybucji leków lipofilnych - nasilenie procesów lipolizy i powstawania wolnych kwasów tłuszczowych, wypierających leki z połączeń z białkami → wzrost wolnej frakcji leku, zwłaszcza o charakterze kwaśnym, która może przechodzić do krążenia płodowego
Metabolizm	- upośledzenie procesów detoksykacji II fazy (zwłaszcza sprzęgania z kwasami glukuronowym i siarkowym) - indukcja oksydacyjnych procesów metabolicznych – CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, URT1A4, UGT2B7 - inhibicja enzymów – CYP1A1, CYP2C19
Wydalanie	wzrost nerkowego przepływu osocza o 25 – 50% i przesączania kłębuszkowego o ok. 50% → szybsza eliminacja leków i ich metabolitów wydalanych głównie drogą nerkową

Przenikanie przez łożysko

Łożysko jest narządem w kształcie dysku, zapewniającym przepływ krwi pomiędzy matką, a płodem. Do jego funkcji należy odżywianie płodu, usuwanie produktów przemiany materii płodu, wytwarzanie hormonów niezbędnych do rozwoju ciąży. Umożliwia również przepływ substancji, które mogą mieć szkodliwy wpływ na płód. Na przenikanie leków przez łożysko wpływają zarówno czynniki fizjologiczne i farmakologiczne (Tabela 4). ^{16 21}

Tabela 4. ^{16 21}

Czynniki fizjologiczne	Czynniki farmakologiczne
- powierzchnia łożyska - grubość błony kosmówkowej – w miarę trwania ciąży błona kosmówkowa staje się cieńsza i w konsekwencji bardziej przepuszczalna dla leków - wartość pH krwi matki i płodu – pH płodu jest niższe od pH matki, co powoduje kumulację leków będących słabymi zasadami - metabolizm łożyska – w łożysku	- masa cząsteczkowa leku - najłatwiej przez łożysko przechodzą leki będące małymi cząsteczkami < 600 kDa - rozpuszczalność w tłuszczach – lepiej przenikają leki dobrze rozpuszczalne w lipidach - stała jonizacji leków pKa – lepiej przenikają leki w postaci niezdysocjowanej i niejonizowanej - stopień wiązania z białkami - im

zachodzą reakcje utleniania (hydroksylacja, demetylacja) → spadek toksyczności lub powstanie toksycznych metabolitów • maciczo-łożyskowy przepływ krwi • obecność łożyskowych transporterów lekowych – glikoproteina P (transportuje z powrotem do krwioobiegu matki znaczną ilość leku), białko BCRP (Breast Cancer Resistant Protein), białko MRP3 (multidrug resistance related protein)	mniejszym stopień wiązania się z białkami, tym łatwiejsze przenikanie przez łożysko • gradient stężenia leków po obu stronach łożyska
---	--

W przypadku leków przeciwnowotworowych, wykazano, że w ograniczonym stopniu przez łożysko przechodzą antracykliny, alkaloidy vinka (winblastyna), taksony oraz aktywne metabolity cyklofosfamidu. W większym stopniu barierę łożyskową przekracza karboplatyna (około 50%) i cisplatyna, w przypadku której stwierdzono we krwi pępowinowej 31–65% stężenia cisplatyny podanej matce.¹

Fazy rozwoju płodu

Rozwój płodu w łonie matki jest procesem zmiennym i dynamicznym, co skutkuje trudnościami w oszacowaniu bezpieczeństwa stosowanych leków w czasie ciąży. Na różnych fazach rozwoju dany lek może w odmienny sposób oddziaływać na rozwijający się płód. Okresy rozwoju płodu dzielimy na:

- gametogenezę – zachodzi przed zapłodnieniem, narażenie na czynniki szkodliwe może doprowadzić do zaburzeń rozwojowych
- blastogenezę – od zapłodnienia do 18 dnia ciąży; zaburzenia rozwojowe w tej fazie nazywane są blastopatiami i mogą zakończyć się zgonem albo prowadzić do symetrycznych lub asymetrycznych wad rozwojowych
- embriogenezę – na ten okres przypada organogeneza, która jest najbardziej krytycznym okresem dla zarodka, największe ryzyko powstania wad rozwojowych przypada pomiędzy 4 a 8 tygodniem ciąży
- fetogenezę – trwa od 9 tygodnia do końca ciąży; zaburzenia na tym etapie mogą prowadzić do fetopatii (np. wodogłowie, zapalenie opon mózgowych)²¹

Wpływ leków na płód

Ilość leku, która dociera do płodu, jest funkcją stężenia wolnej frakcji leku dostarczonej do płodu w jednostce czasu. Na płód mają wpływ: dawka leku, droga jego podania i czas trwania leczenia. W Tabeli 5 przedstawiono wpływ chemioterapii na rozwój zarodka i płodu.

Tabela 5. Wpływ stosowania chemioterapii w czasie ciąży na rozwój zarodka i płodu¹⁷

Okres ciąży	Wpływ na zarodek lub płód	Następstwa w okresie okołoporodowym	Następstwa długookresowe
Pierwsze 4 tygodnie	Utrata ciąży lub brak działań niepożądanych	Nieznane	Nieznane
Od 4. tygodnia do końca I trymestru	Wady rozwojowe u 7–17% dzieci urodzonych przez matki otrzymujące jeden lek lub u 25% w przypadku stosowania terapii skojarzonej	Nieznane	Nieznane

II lub III trymestr	Opisywano przypadki odwracalnego działania toksycznego na serce płodu podczas leczenia antracyklinami, zwłaszcza gdy schemat leczenia obejmuje trastuzumab Wady rozwojowe występują równie często jak u dzieci urodzonych przez zdrowe matki	Poród przedwczesny i mała urodzeniowa masa ciała (11%) Mielosupresja (1–43% w zależności od czasu zawieszenia terapii)	Ogólnie bez wpływu na rozwój neuropsychologiczny; ewentualne opóźnienia rozwojowe wiążą się z wcześniactwem Starsze dzieci często wykazują internalizację problemów behawioralnych Postępujące zaburzenie czynności lewej komory kilka lat po ekspozycji na antracykliny
---------------------	--	--	---

Bezpieczeństwo stosowania leków w ciąży – klasyfikacja

Przez długie lata (od 1979 roku) najczęściej używaną klasyfikacją leków stosowanych w ciąży, była ta wprowadzona przez FDA (Food and Drug Administration). Opierała się ona na 5 różnych kategoriach (A, B, C, D i X). Definicje poszczególnych kategorii przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Dotychczas stosowane kategorie bezpieczeństwa stosowania leków podczas ciąży według FDA ¹⁸

Kategoria	Definicja
A Badania kontrolowane nie wskazują na zagrożenia	Badania z grupą kontrolną przeprowadzone u ciężarnych nie wykazały istnienia ryzyka dla płodu w I trymestrze, nie udowodniono ryzyka w późniejszych trymestrach, a możliwość uszkodzenia płodu wydaje się znikoma.
B Brak dowodów, by lek stanowił zagrożenie dla płodu	Badania na zwierzętach nie wykazały istnienia ryzyka dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną u kobiet w ciąży, lub badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane (inne niż zmniejszenie płodności), a którego nie potwierdzono w badaniach z grupą kontrolną przeprowadzonych u kobiet w I trymestrze ciąży i nie ma dowodów na istnienie ryzyka w późniejszych trymestrach.
C Nie można wykluczyć ryzyka	Badania na zwierzętach wykazały działania niepożądane dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną u kobiet w ciąży. Leki można zastosować gdy potencjalna korzyść przewyższa możliwe ryzyko dla płodu.
D Dowody istnienia zagrożenia	Istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód, ale w pewnych sytuacjach klinicznych potencjalne korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko.
X Leki niebezpieczne w ciąży	Badania przeprowadzone na zwierzętach lub ludziach wykazały nieprawidłowości płodu w wyniku stosowania danego leku albo istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód ludzki i ryzyko zdecydowanie przewyższa potencjalne korzyści z jego zastosowania.

Ze względu na to, że stara klasyfikacja była niepraktyczna, nieściśła oraz nie była regularnie aktualizowana, FDA prowadziła prace nad jej zmianą i uaktualnieniem. W 2014 roku ogłoszono opracowanie nowego systemu dotyczącego bezpieczeństwa leków stosowanych w ciąży, podczas laktacji, jak i w wieku rozrodczym – Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR). Po kilku latach aktualizacji, w 2010 roku, opublikowano jego finalną wersję. System ten daje wskazówki i wytyczne co do sposobu opisywania bezpieczeństwa leków w ulotkach i charakterystykach produktów leczniczych, tak aby podjęcie decyzji o włączeniu leczenia opierało się na jak najbardziej aktualnych wytycznych. W tej klasyfikacji pod uwagę bierze się ocenę ryzyka (rodzaje zaburzeń, śmierć płodu/niemowlęcia, zaburzenia czynnościowe, informacje dotyczące badań na zwierzętach/ludziach), względy kliniczne (wpływ na ciążę, karmienie, poród), informacje dotyczące uzyskiwania danych (rodzaj badania, gatunki zwierząt, stosowane dawki). Opis bezpieczeństwa każdej z substancji składa się z 3 części:

- **„ciąża”** – powinna zawierać dane o ryzyku i stopniu powikłań po przyjęciu danego preparatu, w zależności od takich czynników jak: wiek ciąży, czas stosowania i dawka leku. Dodatkowo producent musi oznaczyć wskazania do stosowania, a także instrukcje co do postępowania w przypadku konieczności podania leku kobiecie ciężarnej;
- **„karmienie piersią”** – powinna zawierać informacje dotyczące stopnia przenikania danej substancji do mleka kobiecego oraz wpływu tej substancji na zdrowie dziecka, a także na sam przebieg laktacji. Dodatkowo w tej części powinny zostać zawarte informacje odnośnie postępowania, sposobu dawkowania i synchronizacji przyjmowania leku z przystawianiem dziecka do piersi
- **„kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym”** – powinna zawierać dane o wpływie substancji leczniczej na płodność, a także o konieczności wykluczenia ciąży i stosowania antykoncepcji podczas farmakoterapii ¹⁹

Te rekomendacje są podstawą do zamieszczania powyższych informacji w Charakterystyce Produktów Leczniczych (CHPL). Istnieją również inne klasyfikacje, które mogą posłużyć do określania bezpieczeństwa stosowania danego leku w ciąży i podczas karmienia piersią. Jedną z nich jest klasyfikacja europejska tworzona przez Europejską Agencję Leków – European Medicine Agency (EMA). Klasyfikacja ta występuje w formie opisowej i ma swoje odzwierciedlenie w punkcie 4.6 CHPL. Inną klasyfikacją jest klasyfikacja australijska – TGA (Therapeutic Goods Administration). Wizualnie jest zbliżona do nieaktualnej klasyfikacji FDA, jednak zawiera sporo różnic (Tabela 7). ²⁰

Tabela 7 Klasyfikacja TGA w czasie ciąży ²⁰

Kategoria	Definicja
A	Substancje lecznicze stosowane przez dużą liczbę kobiet w ciąży i w okresie rozrodczym, dla których nie wykazano wzrostu ryzyka wad rozwojowych oraz innych bezpośrednich lub pośrednich szkodliwych działań na płód.
B1	Substancje lecznicze stosowane przez ograniczoną liczbę kobiet w ciąży i w okresie rozrodczym, dla których nie wykazano wzrostu ryzyka wad rozwojowych oraz innych bezpośrednich lub pośrednich szkodliwych działań na płód. Badania na zwierzętach nie wykazały zwiększonego ryzyka uszkodzeń płodu.
B2	Substancje lecznicze stosowane przez ograniczoną liczbę kobiet w ciąży i w okresie rozrodczym, dla których nie wykazano wzrostu ryzyka wad rozwojowych oraz innych bezpośrednich lub pośrednich szkodliwych działań na płód. Badania na zwierzętach są nieadekwatne lub niepełne, ale dostępne dane wskazują, że substancje te nie wykazały zwiększonego ryzyka uszkodzeń płodu.
B3	Substancje lecznicze stosowane przez ograniczoną liczbę kobiet w ciąży i w okresie rozrodczym, dla których nie wykazano wzrostu ryzyka wad rozwojowych oraz innych bezpośrednich lub pośrednich szkodliwych działań na płód. Badania na

	zwierzętach wykazały zwiększone ryzyko uszkodzeń płodu, działanie takie jest niepewne u człowieka.
C	Substancje lecznicze posiadające właściwości farmakologiczne i powodujące lub mogące powodować niekorzystne oddziaływania na płód lub dziecko. Nie powodują wad rozwojowych. Efekt ten może być odwracalny
D	Substancje lecznicze, powodujące, potencjalnie powodujące lub podejrzane o powodowanie zwiększonego ryzyka wad wrodzonych i nieodwracalnych uszkodzeń. Posiadają również inne działania niepożądane
X	Substancje lecznicze, które z wysokim prawdopodobieństwem powodują uszkodzenia płodu. Nie powinny być stosowane w czasie ciąży lub gdy występuje prawdopodobieństwo ciąży.

Jako pomoc w analizowaniu bezpieczeństwa stosowanych leków podczas ciąży może posłużyć opracowanie pod redakcją prof. Briggs'a „Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk” gdzie substancje lecznicze zaklasyfikowane są do jednej z dwunastu kategorii:

- Leki kompatybilne (compatible)
- Leki prawdopodobnie kompatybilne (probably compatible)
- Leki kompatybilne, dla których korzyści ze stosowania przewyższają ryzyko (compatible – maternal>>embro-fetal risk)
- Leki, dla których badania na ludziach wskazują niskie ryzyko (human data suggest low risk)
- Leki, dla których badania na ludziach wskazują ryzyko w I i III trymestrze ciąży (human data suggest risk in 1ST and 3RD trimestr)
- Leki, dla których badania na ludziach wskazują ryzyko w II i III trymestrze ciąży (human data suggest risk in 2ST and 3RD trimestr)
- Leki, dla których badania na ludziach wskazują ryzyko w III trymestrze ciąży (human data suggest risk in 3RD trimestr)
- Leki, dla których badania na zwierzętach i na ludziach wskazują ryzyko (human and animal data suggest risk)
- Leki, dla których badania na zwierzętach wskazują niskie ryzyko (animal data suggest low risk)
- Leki przeciwwskazane (contradicted)
- Leki przeciwwskazane w I trymestrze (contradicted 1ST trimestr)
- Leki przeciwwskazane w II i III trymestrze (contradicted 2ND and 3RD trimestr)²¹

Zdecydowana większość leków przeciwnowotworowych zaklasyfikowana jest przez TGA do kategorii D, ze względu na ich przechodzenie przez barierę łożyskową. Według klasyfikacji Briggsa leki przeciwnowotworowe należą do grup: Leki przeciwwskazane w I trymestrze (cisplatyna, doksorubicyna, fluorouracyl) lub Leki przeciwwskazane (metotreksat).

Podział leków p/nowotworowych

W ciąży można stosować większość leków przeciwnowotworowych, poza I trymestrem, ze względu na duże ryzyko powstania wad rozwojowych płodu.

1. Leki bezwzględnie przeciwwskazane w ciąży:
 - a) Antymetabolit kwasu foliowego (metotreksat) – działa poprzez hamowanie szlaków metabolicznych odpowiadających za syntezę zasad purynowych. W konsekwencji dochodzi do zaburzenia syntezy DNA a także RNA i białek. Z tego powodu jest bezwzględnie przeciwwskazany do stosowania w czasie ciąży. Charakteryzuje się

wysoką teratogennością. Jego podanie zazwyczaj wiąże się z obumarciem płodu lub powstaniem wad rozwojowych (czaszki, układu krążenia i kończyn).¹

- b) Tamoksifen – bloker receptora estrogenowego stosowany w hormonowrażliwych podtypach raka piersi. Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i wiąże się z białkami w 99%. Nie wolno stosować go w ciąży. Zanotowano nieliczne przypadki poronień spontanicznych, wad płodów oraz zgonów płodów po jego zastosowaniu u kobiet ciężarnych.²²
2. Leki warunkowo dopuszczone do stosowania w ciąży, ze względu na małą liczbę danych odnośnie ich bezpieczeństwa albo stwierdzoną znaczną toksyczność. Do tej grupy należy większość leków biologicznych:
- a) Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego. Wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF), hamując jego wiązanie z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłónka. Jest stosowany w skojarzeniu z:
- karboplatiną i paklitakselem (nabłonkowy rak jajnika, rak jajowodu)
 - karboplatiną i gemcytabiną (wrażliwy na związki platyny rak nabłonkowy jajnika, rak jajowodu)
 - paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem (przetwierały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy)
- Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną, wliczając w to liczne zniekształcenia.²³ Dane literaturowe opisujące zastosowanie bewacyzumabu u kobiet w ciąży wskazują na potencjalne ryzyko poronień i wywołanie stanu przedrzucawkowego jak również występowanie wad rozwojowych u płodu. Największe ryzyko istnieje podczas I trymestru.²⁴
- b) Rituksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim wiążącym się wybiórczo z antygenem przezbłonowym CD20, występującym na powierzchni limfocytów B. Jest stosowany w chłoniakach nieziarniczych (NHL) w monoterapii i w terapii skojarzonej wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon). Rituksymab może przenikać przez łożysko i prowadzić do spadku liczby limfocytów B oraz limfocytopenii u płodu.²⁵
- c) Imatynib należy do inhibitorów kinaz białkowych i jest stosowany w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej z obecnością chromosomu Philadelphia, jak również w mięśniakach podścieliska przewodu pokarmowego (GIST). Potencjalnie jest teratogeny, zwłaszcza w I trymestrze.
- d) Trastuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1, które wybiórczo łączy się z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2). Jest wskazany do leczenia pacjentów z HER2 dodatnim wczesnym lub przerzutowym rakiem piersi. W raku piersi z przerzutami jest stosowany w monoterapii, jak i w połączeniu z paklitakselem, docetakselem lub inhibitorem aromatazy. Trastuzumab przenika przez łożysko i może prowadzić do zaburzeń wzrostu i/lub funkcji nerek płodu w związku z małowodziem, a także do śmiertelnego niedorozwoju płuc.²⁶ Obserwowano również przedwczesne porody i poronienia. Jego negatywny wpływ na płód nasila się w II i III trymestrze, w związku z czym dopuszcza się jego krótkie stosowania na początku ciąży. Wykazano, że Trastuzumab nie wpływa negatywnie na płodność.²

3. Leki dopuszczone do stosowania w ciąży, ze względu na niski stopień przechodzenia przez łożysko
- a) Antymetabolit pirymidyn (fluorouracyl 5-FU) – jest prolekiem, który zaburza syntezę DNA i RNA. Stosuje się go jako lek z wyboru w leczeniu raka jelita grubego, ze względu na duże bezpieczeństwo stosowania w II i III trymestrze. Podawany jest również z cyklofosfamidem w raku piersi i z paklitakselem w raku żołądka. Ekspozycja w I trymestrze może skutkować uszkodzeniem płodu.¹
- b) Taksoidy (paklitaksel, docetaksel) – efekt działania taksoidów na mikrotubule jest zależny od ich stężenia. Wysokie stężenia powodują stymulację polimeryzacji mikrotubul, natomiast niskie stężenia powodują stabilizację dynamiki mikrotubul bez zwiększania ich masy. Prowadzi to do zablokowania lub spowolnienia mitozy i ostatecznie śmierci apoptotycznej komórki. Istnieją również badania pokazujące, że klinicznie istotne stężenia paklitakselu mogą prowadzić do śmierci komórki poprzez nieprawidłową segregację chromosomów na wrzecionach wielobiegunowych.²⁷ Wskazaniem do jego zastosowania w czasie ciąży są rak jajnika (jako leczenie uzupełniające) i rak piersi (tylko w II i III trymestrze). Stopień wiązania paklitakselu z białkami osocza szacowany jest na 89-98%, a docetakselu na 95%.^{28 29} Oba taksoidy w niskim stopniu przenikają przez łożysko, jednak docetaksel wykazuje duże różnice osobnicze pod tym względem. W związku z czym paklitaksel wydaje się być bezpieczniejszym wyborem u kobiet w ciąży.¹¹ Liczne doniesienia literaturowe (docetaksel i paklitaksel) wskazują na brak szkodliwego wpływu na płód w II i III trymestrze ciąży u ciężarnych leczonych z powodu raka piersi i raka jajnika. Wynika to z mechanizmu ochronnego – paklitaksel jest substratem dla glikoproteiny P, której duże stężenie stwierdza się w łożysku, a która usuwa substancje obce dla organizmu (w tym leki) z wnętrza komórek, zapobiegając ich kumulacji i utrudniając osiągnięcie miejsc docelowych. Dodatkowo paklitaksel jest metabolizowany przez CYP-450, którego stężenie wzrasta w III trymestrze ciąży o 50-100%, co powoduje możliwość względnie bezpiecznego stosowania w ciąży. W literaturze znajdują się pojedyncze opisy przypadków wystąpienia u płodów zwężenia odźwiernika i mielosupresji po podaniu paklitakselu matce.¹¹
- c) Alkaloidy barwinka różowego (winblastyna, winkrystyna, winorelbina) – działają poprzez hamowanie mitotycznego podziału komórek w stadium metafazy. Zaburzają prawidłowe podziały komórkowe i hamują mitozę. Większe dawki wywołują wakuolizację cytoplazmy.³⁰ Winblastynę stosuje się w nienabłonkowych nowotworach złośliwych jajnika i w chłoniaku (formy niezaawansowane w I trymestrze). Winorelbina jest rekomendowana w przypadku wystąpienia oporności na taksany i antracykliny lub gdy istnieją inne przeciwwskazania do ich zastosowania w nowotworze piersi.¹² Alkaloidy roślinne (winblastyna, winkrystyna) i antybiotyki przeciwnowotworowe z grupy antracyklin, są mniej toksyczne ze względu na budowę: duże cząsteczki prawdopodobnie trudniej przechodzą przez łożysko. Ich przedstawiciele częściej wpływają negatywnie na organizm matki, należy się liczyć z ich neurotoksycznością szczególnie w przypadku winkrystyny, a także toksycznym działaniem na układ pokarmowy i oddechowy.¹ U płodów narażonych na kontakt z winblastyną stwierdzono przypadki syndaktylii (palczozrost) i plagiocefalii (zespół spłaszczonej główki).¹¹
- d) Analogi platyny (karboplatyna, cisplatyna) – działanie związków platyny polega na oddziaływaniu z kwasem nukleinowym DNA. Kompleksy platyny reagują z DNA, tworząc wiązania krzyżowe zarówno w obrębie cząsteczki, jak i pomiędzy cząsteczkami DNA. Powstanie nieprawidłowych wiązań zaburza strukturę DNA, co przyczynia się do powstawania pęknięć w nici DNA, zakłóca syntezę DNA i RNA oraz uniemożliwia podział komórki. Zahamowanie przebiegu podstawowych procesów biologicznych staje się sygnałem prowadzącym do śmierci komórki.^{31 32}

Cisplatynę stosuje się w nowotworze złośliwym jajnika, natomiast karboplatynę w raku piersi. Oba leki można zastosować w raku szyjki macicy (stopień IB2 i wyższe w celu stabilizacji choroby). Cisplatyna wiąże się z białkami osocza w 90%, wiązanie karboplatyny jest znacznie słabsze. Po upływie 4h wynosi ok 29%, a po upływie 24h wzrasta do 85 – 89%.^{33 34} Pochodne platyny powodują pewne opóźnienia w rozwoju płodu, a także mogą wywołać niedosłuch.¹¹ Pomimo to związki platyny są uważane za dosyć bezpieczne do stosowania u kobiet w II i III trymestrze, z preferencją w kierunku karboplatyny ze względu na mniejszy profil toksyczności.³⁵

- e) Cyklofosfamid – jest prolekiem metabolizowanym przez CYP450 do aktywnego metabolitu, który przekształcany jest w tkankach (także nowotworowych) m.in. do cytotoksycznej akroleiny. Jego metabolity przechodzą przez łożysko w bardzo ograniczonym stopniu i dlatego jest on dosyć bezpieczny w II i III trymestrze.¹ Zastosowanie go w I trymestrze może skutkować powstaniem poważnych wad rozwojowych u płodu (zarośnięcie odbytu, przepuklina pępkowa, pojedyncza tętnica wieńcowa, rozszczep podniebienia, atrofia przełyku).³⁶ Głównie jest stosowany z fluorouracyłem (schemat FAC) w raku piersi.
- f) Bleomycyna – mechanizm jej działania opiera się na tworzeniu kompleksów z jonami żelaza(II) do pojedynczych i podwójnych nici DNA w miejscu ściśle określonych sekwencji nukleotydów, co powoduje pojedyncze i podwójne pęknięcia tych nici w obecności tlenu, a to z kolei hamuje syntezę materiału genetycznego, podział i wzrost komórek, prowadząc ostatecznie do zapoczątkowania procesów apoptozy lub starzenia się komórek nowotworowych. Najbardziej wrażliwe są komórki w fazie G2 i fazie M cyklu komórkowego. Nasilenie działania bleomycyny jest różne w różnych tkankach, co wynika m.in. ze zróżnicowania zawartości hydrolaz, które rozkładają cząsteczki tego leku oraz zróżnicowania w nasileniu procesów proliferacyjnych komórek. Bleomycynę stosuje się w chłoniaku Hodgkina, raku jajnika. Wykazano, że łączy się ona w bardzo niewielkim stopniu z białkami osocza i przenika przez łożysko. Po podaniu bleomycyny kobietom w ciąży stwierdzono przypadki syndaktylii (palczozrostu) u płodu.¹¹
- g) Antracykliny (epirubicyna, doksorubicyna) – ich mechanizm działania obejmuje: hamowanie topoizomerazy typu II, interkalację w DNA i zahamowanie jego replikacji, uszkodzenie DNA, błon komórkowych oraz wytwarzanie związków o charakterze wolnych rodników.³⁷ Antracykliny przenikają w niskim stopniu przez łożysko. Mniej niż 10% dawki przyjętej przez matkę przenika przez barierę łożyskową. Dodatkowo związki te charakteryzują się wysoką masą molową (527 g/mol) i średnim stopniem wiązania z białkami osocza (50-85%). Podobnie jak paklitaksel są substratami dla glikoproteiny P. W związku z czym wydają się być dosyć bezpieczne do stosowania w II i III trymestrze ciąży. Wykazano, że epirubicyna wykazuje wolniejszy transfer przez łożysko w porównaniu z doksorubicyną. Po podaniu antracyklin może dochodzić do dawko-zależnej kardiotoksyczności u płodu.³⁸
- h) Inhibitory topoizomerazy (etopozyd) – substancja pochodzenia roślinnego, półsyntetyczna pochodna podofilotoksyny izolowana z kłaczy stopowca (*Podophyllum*). Główny mechanizm działania etopozydu polega na hamowaniu syntezy DNA poprzez wpływ na enzymy odpowiedzialne za strukturę DNA (etopozyd jest inhibitorem topoizomerazy II) oraz poprzez powodowanie uszkodzeń nici kwasu nukleinowego.³⁹ Etopozyd może powodować niedosłuch, pancytopenię u płodów i noworodków oraz wyższe ryzyko wtórnych białaczek.⁵ Nie mniej jednak jest stosowany po I trymestrze w połączeniu z cisplatyną (EP) lub bleomycyną i cisplatyną (BEP) w nienabłonkowym raku jajnika oraz z winblastyną i doksorubicyną (EVA) w chłoniakach.⁴⁰

Tabela 8 Możliwość zastosowania leków przeciwnowotworowych w ciąży

Możliwość zastosowania w ciąży	Leki
Bezwzględnie przeciwwskazane	Metotreksat, tamoksifen
Względnie dopuszczone	Leki biologiczne: rituksymab, transtuzumab, imatynib, bewacyzumab, rituksymab
Dopuszczone	Paklitaksel, docetaksel, cisplatyna, karboplatyna, bleomycyna, winkrystyna, winblastyna, winorelbina, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd

4. Leki wspomagające

Leczenie przeciwwymiotne

Badania kliniczne wykazują, że nudności i wymioty wywołane stosowaniem leków przeciwnowotworowych są zwykle łagodniejsze w czasie ciąży, co pozwala na stosowanie leków przeciwwymiotnych tylko w razie potrzeby, w zależności od rodzaju chemioterapii.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków przeciwwymiotnych w czasie ciąży na ogół pochodzą z leczenia niepowściągliwych wymiotów u ciężarnych. Jako leczenie przeciwwymiotne podczas chemioterapii w ciąży rekomenduje się stosowanie antagonistów receptora serotoninowego 5-HT₃ (ondansetron) i antagonistów receptora dopaminowego (metoklopramid). Wykazano, że nie powodują one wad wrodzonych u płodu. W razie potrzeby można również zastosować inhibitory pompy protonowej. W niektórych przypadkach może wystąpić konieczność zastosowania kortykosteroidów (np. w premedykacji przy taksanach). Wtedy preferowane jest użycie metyloprednizolonu, prednizolonu lub hydrokortyzonu zamiast betametazonu lub deksametazonu, ponieważ te ostatnie są preferencyjnie dystrybuowane do płodu i dlatego najlepiej ich unikać. Wykazano, że betametazon i deksametazon zastosowane w I trymestrze mogą powodować wady rozwojowe jak rozszczep podniebienia i dziecięce porażenie mózgowe.^{1 40}

Czynniki wzrostu układu białokrwinkowego i czerwonekrwinkowego

Najczęstszym powikłaniem leczenia przeciwnowotworowego, wynikającym z oddziaływania leków na szybko dzielące się komórki, jest mielosupresja szpiku kostnego. W jej wyniku dochodzi do spadku produkcji krwinek czerwonych (niedokrwistość), krwinek białych (neutropenia) i trombocytów (trombocytopenia). Wykazano, że czynniki wzrostu układu białokrwinkowego w I i II trymestrze mogą przechodzić przez barierę łożyskową, jednak w retrospektywnym badaniu kohortowym oceniającym stosowanie czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) podczas chemioterapii u kobiet w ciąży, nie stwierdzono różnic pod względem wieku ciążowego w chwili urodzenia, częstości występowania wad wrodzonych i neutropenii u narażonych dzieci. Ponadto dane dotyczące ciężarnych kobiet leczonych G-CSF z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii nie wykazały zwiększonego ryzyka zgonu płodu ani wad wrodzonych. Dane naukowe wskazują również na możliwość zastosowania erytropoetyny przy znacznej niedokrwistości ze względu na brak przekraczania przez nią bariery łożyskowej.^{1 40}

Antykoagulanty

Zarówno ciąża, jak i nowotwór zwiększają ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W związku z tym współistniejąca ciąża i nowotwór są wskazaniem do rozważenia profilaktycznego dawkowania leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza u kobiet, u których występują jakiegokolwiek dodatkowe czynniki ryzyka. Warto zauważyć, że ryzyko zakrzepicy jest największe w okresie

bezpośrednio poporodowym. Preferowanym lekiem przeciwzakrzepowym jest heparyna drobnocząsteczkowa, która nie przenika przez łożysko i jest uważana za bezpieczną w ciąży.⁴¹

Antybiotyki

Stosowanie chemioterapii związane jest ze wzrostem ryzyka powikłań bakteryjnych. Wynika ono najczęściej z działania mielosupresyjnego leczenia przeciwnowotworowego i spadku ilości białych krwinek prowadzącego do neutropenii. W czasie ciąży można zastosować: penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy oraz wiele makrolidów (np. azytromycynę, erytromycynę i spiromycynę).^{1 40}

IV. Podsumowanie

Leczenie przeciwnowotworowe pacjentek ciężarnych wymaga zaangażowania zespołów interdyscyplinarnych. Postępowanie odbywa się według jednego z czterech scenariuszy:

- przerwanie ciąży i zastosowanie leczenia jak u pacjentki nieciężarnej
- odroczenie leczenia do czasu porodu z zastosowaniem strategii „obserwuj i czekaj”
- opóźnienie leczenia do II trymestru jeśli nowotwór był rozpoznany na samym początku ciąży
- radioterapia/chemioterapia/leczenie chirurgiczne w czasie ciąży

Decyzja co do zastosowania konkretnego scenariusza nie jest łatwa i musi być podejmowana indywidualnie, po rozpatrzeniu woli pacjentki co do zachowania ciąży, okresu ciąży oraz typu nowotworu i jego zaawansowania.¹⁷ Decyzja ta powinna się opierać na wyborze optymalnego leczenia w celu ratowania życia matki, z jednoczesnym minimalnym wpływem na płód. Chemioterapię należy stosować tylko wobec chemiowrażliwych i chemiowyleczalnych nowotworów, dobierając preparat w oparciu o aktualne wytyczne i zgodnie z EBM (Evidence Based Medicine). Pomocne może być korzystanie z klasyfikacji bezpieczeństwa leków stosowanych w ciąży (np. klasyfikacja FDA, EMA, TDA). Dobierając dawkę leku przeciwnowotworowego należy uwzględnić fizjologiczne zmiany zachodzące w organizmie matki podczas ciąży (wzrost wydalania leków przez nerki, wzrost aktywności CYP3A4, spadek stężenia albumin, wzrost objętości płynów ustrojowych), jak i przenikalność leku przez łożysko (najłatwiej przechodzą leki będące małymi cząsteczkami (< 600 kDa), dobrze rozpuszczalne w lipidach, w postaci niezdisocjowanej i niezjonizowanej oraz o mniejszym stopniu wiązania się z białkami). Bardzo istotny jest również wpływ leku na płód. Uzależniony jest on od okresu rozwoju płodu, dawki leku, drogi podania i czasu trwania terapii. Najwięcej uszkodzeń płodu opisywano podczas embrio- i organogenezy, w związku z czym nie zaleca się stosowania leczenia przeciwnowotworowego w czasie I trymestru ciąży. Drugim punktem granicznym stosowania chemioterapii jest 33 tydzień ciąży lub okres 3 tygodni przed porodem, ze względu na możliwość wystąpienia neutropenii i trombocytopenii (u matki i płodu). Wskazany jest cotygodniowy schemat podawania chemioterapii, gdyż zapewnia on stosowanie niższych dawek, a co za tym idzie krótszy czas występowania neutropenii. Poza chemioterapią w leczeniu przeciwnowotworowym możemy zastosować również leczenie chirurgiczne. Jest ono podstawą leczenia wielu nowotworów i może być przeprowadzone jako operacja klasyczna lub laparoskopowa. Najlepszym momentem na zabiegi chirurgiczne jest II trymestr ciąży. Istotnym zagadnieniem przy operacjach jest nadkrzepliwość związana z zarówno z okresem ciąży jak chorobą nowotworową. W związku z czym bardzo istotna jest profilaktyka przeciwzakrzepowa (można bezpiecznie zastosować heparynę drobnocząsteczkową).⁴² Najrzadziej stosowaną metodą leczenia nowotworów w ciąży jest radioterapia. Jej zastosowanie obwarowane jest wieloma warunkami. Jest niewskazana między 8 a 11 tygodniem ciąży (okres embrio- i organogenezy) jak również w III trymestrze (trudno wykonać osłony na dno macicy i dziecko). Najczęściej stosuje się ją w chłoniakach, białaczkach i neuroblastomie.¹

Bibliografia:

- 1 Rubach M., Litwiniuk M., Mądry R. i wsp. Cancer in pregnant women. *Oncol Clin Pract.* 2018; 14(2):62-78
- 2 Wielgoś M. i wsp. Standardy postępowania w przypadkach choroby nowotworowej u kobiety w ciąży. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna.* 2016; 1(4): 172–188
- 3 Soborczyk A., Deptała A. Markery nowotworowe w praktyce klinicznej. *Choroby Serca i Naczyń.* 2017; 4(4):184-189
- 4 Kamińska A., Kowalska M. Markery w diagnostyce i leczeniu nowotworów złośliwych. *Medycyna po Dyplomie.* 2012; 01
- 5 Mlak R. i wsp. Czynniki biochemiczne i genetyczne w diagnostyce i prognozowaniu chorób nowotworowych. *Forum Medycyny Rodzinnej.* 2010; 4(2):122-134
- 6 Grzanka P. Ultrasonografia. *Medycyna Praktyczna.* www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/174821,ultrasonografia. [Dostęp 01.10.2022]
- 7 Grzanka P. Diagnostyczne badania radiologiczne (badania RTG). *Medycyna Praktyczna.* www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/174814,diagnostyczne-badania-radiologiczne-badania-rtg. [Dostęp 01.10.2022]
- 8 Grzanka P. Tomografia komputerowa. *Medycyna Praktyczna.* www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/174820,tomografia-komputerowa. [Dostęp 01.10.2022]
- 9 Grzanka P. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego. *Medycyna Praktyczna.* www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/174817,obrazowanie-metoda-rezonansu-magnetycznego. [Dostęp 01.10.2022]
- 10 Krzakowski M. i wsp. Recommendations on the application of positron emission tomography in oncology. *Oncol Clin Pract.* 2015; 11:155–171
- 11 Wielgoś M. i wsp. Standardy postępowania w przypadkach choroby nowotworowej u kobiety w ciąży. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2017; 2(1):28–39
- 12 Wielgoś M. i wsp. Standardy postępowania w przypadkach choroby nowotworowej u kobiety w ciąży. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2017; 2(2):72–84
- 13 Leppert W., Nowakowska E. Rola radioterapii w leczeniu objawów zaawansowanej choroby nowotworowej. *Medycyna Paliatywna w Praktyce.* 2008; 2(2):33-47
- 14 Szymański P. *Medycyna Praktyczna.* www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/84770,radioterapia [Dostęp 02.10.2022]
- 15 Rytlewski K. Zmiany fizjologiczne w organizmie kobiety ciężarnej i ich znaczenie w praktyce lekarza ogólnego. *Przegląd Lekarski* 2008, 65(4): 195-202
- 16 Szalek E., Tomczak H. i wsp. Optymalizacja antybiotykoterapii w ciąży – implikacje kliniczne. *Ginekol Pol.* 2012; 83:462-468
- 17 Kornovski Y. i wsp. Pregnancy and malignant diseases – principles of management. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17(4):183-186
- 18 Igea F. i wsp. Sedation for gastrointestinalendoscopy. *Clinical practice guidelines of thespanish society of digestive endoscopy.* *Endoscopy.* 2014; 46(8):720-31
- 19 FDA. Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs Final Rule). www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule [Dostęp 01.10.2022]
- 20 TGA. Prescribing medicines in pregnancy database. www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database. [Dostęp 02.10.2022]
- 21 Stolarczyk M. Bezpieczeństwo stosowania leków w ciąży. *Biuletyn Bezpieczeństwa Produktów Lekniczych.* 2020; 15(4):31-39
- 22 CHPL Tamoxifen Ebewe. http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-08_tamoxifen-ebewe_chpl_17.01.pdf. [Dostęp 03.10.2022]
- 23 CHPL Avastin. http://chpl.com.pl/data_files/Avastin_25.pdf. [Dostęp 24.08.2022]
- 24 Polizzi S., Mahajan VB. Intravitreal Anti-VEGF Injections in Pregnancy: Case Series and Review of Literature. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015; 31(10):605-610
- 25 CHPL MabThera. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf. [Dostęp 24.08.2022]
- 26 CHPL Herceptin. www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/herceptin_600_roztwor.pdf. [Dostęp 24.08.2022]
- 27 Gurgul A., Lityńska A. Substancje pochodzenia roślinnego w terapii nowotworów. *Postępy Fitoterapii.* 2017; 3:203-208
- 28 CHPL Paclitaxel-Ebewe 6mg/ml. https://chpl.com.pl/data_files/2012-08-27_2012-06-21_Paclitaxel-Ebewe_6mg_ml_conc_SmPC.pdf. [Dostęp 24.08.2022]
- 29 CHPL Docetaxel-Accord 20mg/ml. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf. [Dostęp 24.08.2022]
- 30 CHPL Vinblasyn-Richter 5mg. www.gedeonrichter.pl/uploads/2017_09_04_Vinblastin_Richter_PIL_PL_R_1173_scanned.pdf. [Dostęp 24.08.2022]

Bibliografia:

- 31 CHPL Cisplatin-Ebewe 1mg/ml. http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-08_Cisplatin-Ebewe_ChPL.pdf. [Dostęp 24.08.2022]
- 32 CHPL Caboplatin-Ebewe 10mg/ml. https://chpl.com.pl/data_files/2013-02-20_carboplatin-ebewe_chpl.pdf. [Dostęp 24.08.2022]
- 33 CHPL Caroplatin Pfizer 10mg/ml. www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/carboplatin_pfizer_1ld_approved_27.03.2017.pdf. [Dostęp 24.08.2022]
- 34 CHPL Cisplatin Kabi, 1mg/1ml. <https://baza-lekow.com.pl/download/cisplatin-kabi-lek-ulotka-chpl-opinie-dawkowanie-charakterystyka/>. [Dostęp 24.08.2022]
- 35 Benoit L., Mir O., Vialard F., Berveiller P. Cancer during Pregnancy: A Review of Preclinical and Clinical Transplacental Transfer of Anticancer Agents. *Cancers*. 2021; 13(6), 1238
- 36 Makuła M., Szalek E. Bezpieczeństwo leków przeciwnowotworowych w ciąży. *Farmacja Współczesna* 2017; 10:147-152
- 37 Korbut R. *Farmakologia PZWL* 2017
- 38 Van Calsteren K. Chemotherapy during pregnancy: pharmacokinetics and impact on foetal neurological development. *Facts Views Vis Obgyn*. 2010; 2(4):278-86
- 39 CHPL Etoposid-Ebewe 20mg/ml. [Dostęp 24.08.2022]
- 40 Amant F. i wsp. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol*. 2019; 30(10):1601-1612
- 41 Silverstein J. i wsp. Multidisciplinary Management of Cancer During Pregnancy. *JCO Oncology Practice* 2020 16(9):545-557
- 42 Bednarek W. i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG w zakresie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej w położnictwie i ginekologii. *Ginekol Pl*. 2011; 82:230-233