

Olivier Mir^{1,2}, Paul Berveiller⁴, Stanislas Ropert¹, François Goffinet³, Gérard Pons², Jean-Marc Treluyer², François Goldwasser¹¹Department of Medical Oncology, Université Paris Descartes, Faculté de Médecine, Hôpital Cochin, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Paris²Department of Clinical Pharmacology, Université Paris Descartes, Faculté de Médecine, Hôpital Cochin, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Paris³Department of Obstetrics, Université Paris Descartes, Faculté de Médecine, Hôpital Cochin, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Paris⁴Department of Obstetrics, Hôpital André Mignot, Versailles, France

Nowe możliwości terapeutyczne w chemioterapii raka piersi podczas ciąży

Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy

Adres do korespondencji:

dr Olivier Mir
Department of Medical Oncology,
Université Paris Descartes, Faculté
de Médecine, Hôpital Cochin,
Assistance Publique — Hôpitaux de Paris,
27, Rue du faubourg Saint-Jacques
75679 Paris cedex 14, France
Tel: +33 630 739 079; fax: +33 158 411 745
e-mail: olivier.mir@cch.aphp.fr

STRESZCZENIE

Rak piersi jest najczęstszym guzem litym obserwowanym u kobiet w ciąży. Antracyklina jest jednym z leków, które można stosować w chemioterapii ciężarnych w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Istnieje niestety mało danych dotyczących możliwości stosowania w tym okresie ciąży nowych i bardzo skutecznych leków, takich jak taksany, winorelbina czy czynniki anty-HER-2.

W celu oceny profilu bezpieczeństwa stosowania tych leków u ciężarnych pacjentek przeprowadzono wszechstronny przegląd dokumentacji dostępnej w piśmiennictwie anglojęzycznym na temat użycia taksanów, winorelbiny, trastuzumabu oraz lapatinibu podczas ciąży.

Opisano 24 przypadki ciąży, w których nie zaobserwowano efektów toksycznych 3–4 stopnia u matki ani malformacji u płodu. Mimo iż tylko w jednej z tych prac oceniano farmakokinetykę paklitakselu (Taxol) podczas ciąży, liczne przeprowadzone badania przedkliniczne wskazują, że łożyskowa P-glikoproteina może zapobiegać przezłożyskowemu transferowi taksanów i winorelbiny. Stosowanie trastuzumabu w 3 z 6 przypadków wiązało się z występowaniem bezwrodzia.

W czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży istnieje możliwość stosowania nowych leków charakteryzujących się korzystnym profilem toksyczności, takich jak taksany i winorelbina, natomiast czynniki anty-HER-2 mogą zaburzać prawidłowy rozwój nerek u płodu i nie powinno się ich stosować u kobiet w ciąży.

Słowa kluczowe: rak piersi, docetaksel, paklitaksel, ciąża, winorelbina

ABSTRACT

Breast cancer is the commonest solid tumor observed during pregnancy. Anthracycline-based chemotherapy is feasible during the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy, but few data are available on recent and highly active drugs taxanes, vinorelbine and anti-HER-2 agents in this setting.

We carried out a comprehensive review of reports documenting the use of taxanes, vinorelbine, trastuzumab and lapatinib during pregnancy in the English literature, in order to evaluate their safety profile in pregnant patients.

Twenty-four pregnancies are described, in which no grade 3–4 maternal toxicity nor malformation in the offspring was reported. Whereas only one report studied the pharmacokinetics of paclitaxel (Taxol) during pregnancy, several preclinical reports indicate that the placental P-glycoprotein could prevent the transplacental transfer of taxanes and vinorelbine. The use of trastuzumab was associated with the occurrence of anhydramnios in three of six cases.

The administration of recent drugs taxanes and vinorelbine seems feasible during the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy, with a favorable toxicity profile. In contrast, anti-HER-2 agents may obscure the normal development of the fetal kidney, and should be avoided during pregnancy.

Key words: breast cancer, docetaxel, paclitaxel, pregnancy, vinorelbine

Onkol. Prak. Klin. 2008; 4: 65–73

Wstęp

Rak piersi jest najczęstszym guzem litym obserwowanym u kobiet w ciąży, zaś częstość jego występowania u ciężarnych najpewniej wzrosła z powodu obserwowanej ostatnio tendencji do zachodzenia w ciążę w coraz późniejszym wieku [1, 2]. Wraz z innymi badaczami, uwzględniając najświeższe zalecenia międzynarodowe [2], oceniano możliwość stosowania antracyklin podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży przy minimalnym ryzyku dla rozwijającego się płodu [3, 4]. Środki antymikrotubularne, takie jak paklitaksel (TaxolTM; Bristol-Myers-Squibb, Nowy Jork, NY), docetaksel (TaxotereTM; Sanofi-Aventis, Paryż, Francja) oraz winorelbina charakteryzują się dużą aktywnością w stosunku do raka piersi [5]. Ostatnio wykryto dwa czynniki oddziałujące na receptor HER-2: trastuzumab, przeciwciało monoklonalne IgG1, oraz lapatynib, inhibitor kinazy tyrozynowej. U około 35% młodych pacjentek z rakiem piersi (≤ 35 lat) dochodzi do nadekspresji receptora HER-2 [6], stąd konieczne są dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania czynników anty-HER-2 w czasie ciąży. W celu oceny bezpieczeństwa stosowania nowych leków przeciwnowotworowych u matki oraz ich wpływu na rozwój embrionalno-płodowy dokonano obszernego przeglądu dostępnego piśmiennictwa angielskiego.

Strategia wyboru i kryteria selekcji

Dane wykorzystane w tym przeglądzie uzyskano, przeszukując bibliotekę *Pubmed* oraz piśmiennictwo wybranych artykułów, używając podczas wyszukiwania sformułowania „nazwa leku i ciąża”, przy czym w nazwie leku wpisywano „paklitaksel”, „docetaksel”, „winorelbina”, „trastuzumab” oraz „lapatynib”. Wykorzystano wyłącznie publikacje w języku angielskim, które ukazały się pomiędzy 1990 rokiem a dniem 1 sierpnia 2007 r.

Wyniki

Znaleziono w sumie 17 publikacji [7–23] dotyczących stosowania taksanów i winorelbiny podczas ciąży: 9 pacjentek otrzymywało paklitaksel, 5 chorych docetak-

sel, 5 — winorelbine, zaś 1 zarówno docetaksel, jak i winorelbine. Sześć pacjentek otrzymywało trastuzumab (w 2 przypadkach razem z paklitakselem lub docetakselem) [11, 20, 23–26]. Znaleziono tylko jedno doniesienie na temat stosowania lapatynibu w trakcie ciąży [27].

Paklitaksel a ciąża

Dane z 9 doniesień na temat stosowania paklitakselu w ciąży [7–15] przedstawiono w tabeli 1. Średni wiek matki wynosił 36 lat (przedział: 32–42). Nowotwór złośliwy w 5 przypadkach wywodził się z jajnika (w 4 był to rak jajnika, w 1 — rozrodca), zaś w 4 — z piersi. Paklitaksel w 4 przypadkach włączono w drugim trymestrze ciąży, zaś u 5 chorych w trzecim trymestrze ciąży. W 2 spośród 9 opisanych przypadków paklitaksel był jedynym stosowanym lekiem. W dokumentacji większości opisywanych przypadków nie znaleziono danych dotyczących toksyczności hematologicznej u matki. W 8 z 9 przypadków dziecko urodziło się poprzez cięcie cesarskie. Nie opisywano malformacji u noworodków. Przez cały okres obserwacji wynoszący średnio 16 miesięcy (przedział: 3–36 miesięcy) dzieci pozostawały zdrowe.

Docetaksel a ciąża

Dotychczas opisano tylko 6 przypadków kobiet ciężarnych leczonych tym lekiem [16–20] (tab. 2). Wszystkie pacjentki leczono z powodu raka piersi. Średni wiek ciężarnych wynosił 34,5 roku (przedział: 28–44). Tylko w jednym z opisanych przypadków docetaksel był jedynym lekiem stosowanym w terapii. Chemioterapię włączano w drugim (3 przypadki) lub w trzecim (3 przypadki) trymestrze ciąży. Także i w tych przypadkach toksyczny wpływ leku na matkę, zwłaszcza w zakresie hematologicznym, nie został wyszczególniony, u matek obserwowano jednak toksyczność 3–4 stopnia. U jednego płodu jeszcze przed włączeniem leczenia docetakselem wykryto wodogłowie, które nie powiększało się w czasie leczenia. Po urodzeniu dziecko to rozwijało się prawidłowo i w wieku 28 miesięcy zostało uznane za w pełni zdrowe [18]. Nie obserwowano innych malformacji u płodów, zaś dzieci przez okres obserwacji wynoszący średnio 17,5 miesiąca (przedział: 9–28 miesięcy) pozostawały zdrowe.

Tabela 1. Stosowanie paklitakselu podczas ciąży

Table 1. Use of paclitaxel during pregnancy

Wiek (lata)	33	30	36	38	38	38	34	39	33	42
Typ nowotworu	Rak jajnika FIGO IIIc	Rak jajnika FIGO IIIc	Rak piersi T2N1M0	Rak piersi T2N3M0 (obustronny)	Rak piersi FIGO IIIb	Rak jajnika	Rak jajnika	Rak piersi (zajęte marginesy usuniętych tkanek)	Rozrodczak jajnika FIGO III	Rak jajnika FIGO IIIc
Leczenie otrzymane podczas ciąży	P 135 mg/m ² (> 24 h) + CDDP 75 mg/m ² (3 cykle)	P 175 mg/m ² + Karboplatyna AUC 5 (6 cykli)	Epirubicyna 120 mg/m ² (4 cykle), następnie P 175 mg/m ² (3 cykle)	Co tydzień P 80 mg/m ² (12 tygodni)	Trastuzumab + P 175 mg/m ² (2 cykle)	P 175 mg/m ² (5 cykli)	P 175 mg/m ² AC (2 cykle), następnie P 175 mg/m ² + G-CSF (cztery cykle)	P 175 mg/m ² + karboplatyna AUC 5 (3 cykle)	P 175 mg/m ² + karboplatyna AUC 5 (4 cykle)	P (dawka nieznaną)
Model leczenia	Wspomagające	Przedoperacyjne	Wspomagające	Wspomagające	Przerzuty	Wspomagające	Wspomagające	Wspomagające	Przedoperacyjne	Wspomagające
Rozpoczęcie leczenia paklitakselem (tydzień ciąży)	28.	17.	25.	21.	25.	22.	30.	25. + 2	22.	
Zaburzenia podczas ciąży	Neutropenia 2 stopnia, nudności 1 stopnia, łysienie	BD	BD	BD	Bezwodzie	BD	Przejęciowe skurcze po drugim cyklu	Nudności 1 stopnia, łysienie	BD	
Poród	Cesarskie cięcie w 37. tygodniu	Cesarskie cięcie w 35.5. tygodniu	Cesarskie cięcie w 36. tygodniu	Cesarskie cięcie w 37. tygodniu (stan przedzucawkowy)	Cesarskie cięcie w 32. tygodniu (zaburzenia płodu)	Cesarskie cięcie w 38. tygodniu (pęknięcie błon płodowych)	Pochwowy w 38. tygodniu	Cesarskie cięcie w 35. tygodniu + 3 w 35. tygodniu	Cesarskie cięcie	
Noworodek	Żenska	BD	Żenska	Męska	Męska	BD	Bliźnięta, BD	Męska	Męska	
Masa ciała po urodzeniu	2800 g (30 centyl)	2500 g (30 centyl)	2280 g (10 centyl)	2450 g (10 centyl)	1460 g (10 centyl)	2490 g (5 centyl)	2354 g, 2426 g (5 centyl)	2450 g (30 centyl)	2600 g (40 centyl)	
Stan noworodka	Apgar 9,10, prawidłowa morfologia	Apgar 9, 9	Apgar BD, 9 prawidłowa morfologia	Apgar 9, 9	Bakteriemia, zaburzenia oddychania	Apgar 9, 10	Apgar 7, 8 oraz 8, 9 zaburzenia oddychania	Apgar 9, 10, niedokrwistość (stopień BD), zaburzenia oddychania	Apgar 9, 9	
Okres obserwacji dziecka	Zdrowe do 30 miesiąca	Zdrowe do 15 miesiąca	Zdrowe do 36 miesiąca	Zdrowe do 12 miesiąca	Zdrowe do 3 miesiąca	Zdrowe do 16 miesiąca	Zdrowe do 16 miesiąca	Zdrowe do 20 miesiąca	Zdrowe do 9 miesiąca	

Ocena w skali Apgar w 1. i 5. minucie życia. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) — Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa; P — paklitaksel; AC — adriamycyna, cyklofosfamid; AUC (area under the curve) — powierzchnia pod krzywą; G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) — czynnik wzrostu kolonii granulocytów; BD — brak danych

Tabela 2. Stosowanie docetakselu podczas ciąży

Table 2. Use of docetaxel during pregnancy

	De Santis i wsp. [16]	Gainford i wsp. [17]	Potluri i wsp. [18]	Potluri i wsp. [18]	Nieto i wsp. [19]	Sekar i wsp. [20]
Wiek (lata)	34	44	29	38	35	28
Typ nowotworu	Rak piersi	Rak piersi	Rak piersi III A	Rak piersi III A	Rak piersi	Rak piersi
Leczenie otrzymane podczas ciąży	V 25 mg/m ² następnie D 100 mg/m ² (3 cykle)	D 35 mg/m ² co tydzień (5 tygodni)	AC następnie D 75 mg/m ² co 15 dni (4 cykle)	Doksorubicyna 60 mg/m ² + D 75 mg/m ² (6 cykli)	FAC następnie D 100 mg/m ² (4 cykle)	D 190 mg + trastuzumab (3 cykle)
Model leczenia	Przerzuty	Przerzuty	Wspomagające	Przedoperacyjne	Przedoperacyjne	Przerzuty
Rozpoczęcie leczenia docetakselem (tydzień ciąży)	BD	32.	26.	14.	25.	23.
Zaburzenia podczas ciąży	BD	BD	Wodogłowie (podczas leczenia AC)	BD	Zespół ręka–stopa	Bezwodzie w 30. tygodniu, zahamowanie wzrostu płodu
Poród	Cesarskie cięcie w 32. tygodniu	Pochwowy w 40. tygodniu	BD, w 34. tygodniu	Cesarskie cięcie w 35. tygodniu (stan przedzucawkowy)	Pochwowy w 39. tygodniu	Cesarskie cięcie w 36. + 2 tygodniu (ułożenie pośladkowe)
Noworodek						
Płeć	Żeńska	Męska	BD	BD	Męska	Męska
Masa ciała po urodzeniu	1620 g (30 centyl)	BD	BD	BD	3080 g (30 centyl)	2230 g (5 centyl)
Stan noworodka	Apgar 8, 9	„Zdrowy”	Wodogłowie	„Zdrowy”	„Zdrowy” prawidłowa morfologia	Apgar 7, 9
Okres obserwacji dziecka	Zdrowe do 20 miesiąca	Zdrowe do 15 miesiąca	Zdrowe do 28 miesiąca	Zdrowe do 9 miesiąca	BD	BD

Ocena w skali Apgar w 1. i 5. minucie życia. V — winorelbina; D — docetaxel; AC — adriamycyna, cyklofosfamid; FAC — 5-fluorouracyl, adriamycyna, cyklofosfamid; BD — brak danych

Winorelbina a ciąża

W piśmiennictwie znaleziono opisy 6 takich przypadków [16, 21–23] (tab. 3). Pięć pacjentek leczono z powodu raka piersi, jedną z powodu niedrobnokomórkowego raka płuc. Średni wiek ciężarnych wynosił 32 lata (przedział: 28–34). W 5 spośród 6 przypadków winorelbina podawano z innymi lekami cytotoksycznymi (5-fluorouracyl, cisplatyna, trastuzumab). Leczenie rozpoczęto w drugim (3 przypadki) lub trzecim (3 przypadki) trymestrze ciąży. Nie obserwowano toksyczności 3–4 stopnia u matki ani malformacji u płodów, zaś dzieci przez okres obserwacji wynoszący średnio 23 miesiące (przedział: 6–35 miesięcy) rozwijały się pra-

widłowo. U jednej chorej [22] 4 dni po pierwszym cyklu chemioterapii z powodu progresji guza i niewydolności oddechowej konieczne było wykonanie cesarskiego cięcia.

Czynniki anty-HER-2 a ciąża

Stosowanie trastuzumabu i lapatynibu w czasie ciąży opisano odpowiednio w 6 oraz w 1 przypadku [23–27] (tab. 4). Wszystkie pacjentki leczono z powodu raka piersi. Średni wiek ciężarnych wynosił 30 lat (przedział: 28–44). Ciąża u chorej leczonej lapatynibem przebiegała bez powikłań, z kolei u 3 ciężarnych leczonych trastuzumabem obserwowano bezwodzie. W jednym z tych przy-

Tabela 3. Stosowanie vinorelbiny podczas ciąży

Table 3. Use of vinorelbine during pregnancy

Piśmiennictwo	Cuvier i wsp. [21]	Cuvier i wsp. [21]	Cuvier i wsp. [21]	De Santis i wsp. [16]	Jänne i wsp. [22]	Fanale i wsp. [23]
Wiek (lata)	34	33	28	34	31	29
Typ nowotworu	Rak piersi T3N0M0	Rak piersi T3N0M0	Rak piersi	Rak piersi	Niedrobnokomórkowy rak płuc	Rak piersi
Leczenie otrzymane podczas ciąży	5-FU 500 mg/j. w dniach 1.–5. + V 30 mg/m ² w dniach 1.–5. (2 cykle), następnie EC (6 cykli)	5-FU 500 mg/j. w dniach 1.–5. + V 20 mg/m ² w dniach 1.–5. następnie 5-FU 750 mg/j w dniach 1.–5. + V 25 mg/m ² w dniach 1.–5. (1 cykl)	5-FU 750 mg/j. w dniach 1.–5. + V 30 mg/m ² w dniach 1.–5. (3 cykle)	V 25 mg/m ² , następnie D 100 mg/m ² (3 cykle)	V 25 mg/m ² + cisplatyna (100 mg/m ²) (1 cykl)	Trastuzumab + V 25 mg/m ² co tydzień, 3 tygodnie/4 (1 cykl)
Model leczenia	Wspomagające	Wspomagające	Wznowa miejscowa	Przerzuty	Przerzuty	Przerzuty
Rozpoczęcie leczenia docetakselem (tydzień ciąży)	24.	29.	28.	15.	26.	27.
Zaburzenia podczas ciąży	BD	BD	BD	BD	Niewydolność oddechowa u matki	BD
Poród	Cesarskie cięcie w 34. tygodniu	Pochwowy w 37. tygodniu	Pochwowy w 41. tygodniu	Cesarskie cięcie w 32. tygodniu	Cesarskie cięcie w 26. + 4 tygodniu	Pochwowy w 34. tygodniu + 5
Noworodek						
Płeć	Żeńska	Męska	Męska	Żeńska	BD	Męska
Masa ciała po urodzeniu	2320 g (30 centyl)	3230 g (50 centyl)	3300 g (40 centyl)	1620 g (30 centyl)	BD	2270 g (20 centyl)
Stan noworodka	Apgar 8, 9, neutropenia 4 stopnia, niedokrwistość (stopień BD) w 21. dniu życia	Apgar 10, 10	Apgar 9, 10	Apgar 8, 9	Apgar 7, 8, przejściowa cytopenia w 6. dniu życia wycofała się w 21. dniu życia	Apgar 9, 9
Okres obserwacji dziecka	Zdrowe do 35. miesiąca	Zdrowe do 34. miesiąca	Zdrowe do 23. miesiąca	Zdrowe do 20. miesiąca	BD	Zdrowe do 6. miesiąca

Ocena w skali Apgar w 1. i 5. minucie życia. 5-FU — 5-fluorouracyl; EC — epirubicyna-cyklofosfamid; V — vinorelbina; D — docetaksel; BD — brak danych

padków po zaprzestaniu leczenia trastuzumabem bezwzględnie wycofało się [24]. Nie obserwowano toksyczności 3–4 stopnia u matki ani malformacji u płodów, zaś

dzieci przez okres obserwacji wynoszący średnio 6 miesięcy (przedział: 2–18 miesięcy) rozwijały się prawidłowo.

Tabela 4. Stosowanie czynników anty-HER-2 podczas ciąży

Table 4. Use of anti-HER2 agents during pregnancy

	Bader i wsp. [11]	Sekar i wsp. [20]	Fanale i wsp. [23]	Watson i wsp. [24]	Waterston and Graham [25]	Shrim i wsp. [26]	Kelly i wsp. [27]
Wiek (lata)	38	28	29	28	30	32	44
Typ nowotworu	Rak piersi	Rak piersi	Rak piersi	Rak piersi	Rak piersi	Rak piersi	Rak piersi
Leczenie otrzymane podczas ciąży	Trastuzumab 8 mg/kg następnie 6 mg/kg + P 175 mg/m ² (2 cykle)	Trastuzumab (dawka BD) + D 190 mg (3 cykle)	Trastuzumab 4 mg/kg następnie 2 mg/kg + V 25 mg/m ² co tydzień, 3 tygodnie/4 (1 cykl)	Trastuzumab 6 mg/kg następnie 523 mg	Trastuzumab 736 mg następnie 523 mg	Trastuzumab 400 mg/3 tygodnie	Lapatynib 750 mg/dobę (przerwano w 14. tygodniu)
Model leczenia	Przerzuty	Przerzuty	Przerzuty	Wspomagające	Wspomagające	Przerzuty	Przerzuty
Rozpoczęcie leczenia paklitaksellem (tydzień ciąży)	25.	23.	27.	Przed zapłodnieniem	Przed zapłodnieniem	Przed zapłodnieniem	Przed zapłodnieniem
Zaburzenia podczas ciąży	Bezwodzie w 30. tygodniu, zahamowanie wzrostu płodu (5 centyl)		BD	Bezwodzie w 23. tygodniu, wycofano się po zaprzestaniu leczenia trastuzumabem	BD	BD	BD
Poród	Cięcie cesarskie w 32. tygodniu + 1 (zaburzenia u płodu)	Cięcie cesarskie w 36. + 2 tygodniu (położenie pośladkowe)	Pochwowy w 34. tygodniu + 5	Pochwowy w 37,5. tygodniu	Pochwowy, BD	Cięcie cesarskie w 37. tygodniu (położenie pośladkowe)	BD, w 36. tygodniu
Noworodek							
Płeć	Męska	Męska	Męska	Żeńska	Żeńska	Żeńska	Żeńska
Masa ciała po urodzeniu	1460 g (10 centyl)	2230 g (5 centyl)	2270 g (20 centyl)	2960 g (40 centyl)	BD	2600 g (10 centyl)	2600 g (30 centyl)
Stan noworodka	Bakteriemia, zaburzenia oddychania	Apgar 7, 9	Apgar 9, 9	Apgar 8, 9	BD	Apgar 9, 10, zaburzenia oddychania	Apgar 8, 9
Okres obserwacji dziecka	Zdrowe do 3. miesiąca	BD	Zdrowe do 6. miesiąca	Zdrowe do 6. miesiąca	BD	Zdrowe do 2. miesiąca (długość i waga: 25 centyl)	Zdrowe do 18. miesiąca

Ocena w skali Apgar w 1. i 5. minucie życia. P — paklitaksel; D — docetaksel; V — winorelbina; BD — brak danych

Dyskusja

Retrospektywnie przeanalizowano 21 doniesień [7–27] na temat stosowania taksanów, winorelbiny oraz czynników anty-HER-2 w 24 przypadkach kobiet w ciąży.

Bezpieczeństwo matki

Nie opisywano przypadków toksyczności hematologicznej 3–4 stopnia, jednakże w badaniach nie sprecyzowano częstości wykonywania badań krwi. Należy tym samym podkreślić, iż odnotowanie w opisach przypadków momentu największego nasilenia oraz czasu trwania toksyczności hematologicznej stanowiłoby cenny farmakokinetyczny punkt końcowy pomocny w ustaleniu, czy w związku ze zmianami farmakokinetycznymi zachodzącymi podczas ciąży dawka leku powinna być zmodyfikowana. Przy braku takich informacji można tylko zalecać rozpoczęcie od dawki standardowej oraz późniejsze dostosowanie jej w zależności od toksyczności hematologicznej. W drugim i trzecim trymestrze ciąży, jeśli jest taka potrzeba, można stosować czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) [13]. W jednym z badań oceniano farmakokinetykę paklitakselu (175 mg/m² i.v. przez 3 h) u ciężarnych pacjentek w 34. i 36. tygodniu ciąży [13]. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz powierzchnia pod krzywą paklitakselu były zmniejszone niż u chorych niebędących w ciąży [28], co może sugerować zmniejszone działanie osoczowe tego leku podczas ciąży. Szacowany klirens, okres półtrwania oraz objętość dystrybucji znajdowały się w zakresach opisywanych wcześniej u chorych niebędących w ciąży. Jednak uwzględniając brak danych pochodzących z badań obejmujących duże grupy chorych, wpływ indukowanych ciążą zmian w farmakokinetyce na bezpieczeństwo stosowania taksanów i winorelbiny należy uznać za niepewny.

U 14 spośród 24 pacjentek wykonano cięcie cesarskie. Przyczyny takiego postępowania położniczego były rzadko odnotowywane (tab. 1–3), lecz prawdopodobnie zabieg wykonano, aby zapobiec infekcji płodu na podłożu neutropenii. Jednak w dwóch przypadkach, u pacjentek otrzymujących odpowiednio paklitaksel i docetaksel, opisywano stan przedzręczawkowy [10, 18].

Bezpieczeństwo embrionalno-płodowe

We wszystkich opisanych przypadkach leczenie taksanami lub winorelbina włączono w drugim lub trzecim trymestrze ciąży, po zakończeniu organogenezy. U większości noworodków nie obserwowano odchyłań w badaniach przedmiotowych, poza dwoma noworodkami, u których wystąpiły przejściowe zaburzenia oddychania (dzieci urodzone w 32. i 35. tygodniu ciąży, zaburzenia

mogły być związane ze wcześniactwem) [11, 14]. Małą masę urodzeniową (≤ 30 centyla [29]) obserwowano u 16 noworodków.

W dwóch przypadkach, podczas równoczesnego stosowania taksanów i trastuzumabu, opisywano bezwrodzie [11, 20]. W trzecim opisywanym przypadku bezwrodzia u ciężarnej leczonej trastuzumabem bezwrodzie wycofało się po zaprzestaniu stosowania tego leku [24]. Transfer przezłożyskowy matczynych IgG1 jest dobrze udokumentowany. We wcześniej przeprowadzonych badaniach udowodniono już, iż proces ten zachodzi w przypadku przeciwciał monoklonalnych IgG1 rituksymabu i infliksymabu [30]. Stąd można założyć, że także trastuzumab będzie przenikał przez barierę łożyskową. Ponadto receptor HER-2 odgrywa znaczącą rolę w rozwoju nerek u płodu [11]. Na tej podstawie nie można wykluczyć istnienia związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem trastuzumabu a rozwojem bezwrodzia.

U 25 noworodków nie obserwowano żadnych malformacji, a ich rozwój przez okres obserwacji wynoszący średnio 18 miesięcy (przedział: 3–36 miesięcy) przebiegał prawidłowo. U dwojga dzieci obserwowano łagodną niedokrwistość, w jednym z przypadków wystąpiła neutropenia czwartego stopnia [14, 21, 22]. We wszystkich tych przypadkach matka otrzymywała chemioterapię w trzech ostatnich tygodniach poprzedzających poród (odpowiednio epirubicyna, paklitaksel–karboplatyna i winorelbina–cisplatyna). Można więc podejrzewać istnienie późnego transferu przezłożyskowego tych leków. Biorąc pod uwagę te wyniki, można wnosić, że powinno się unikać stosowania taksanów i winorelbiny w tygodniach poprzedzających poród, co ma zapobiec występowaniu epizodów gorączkowych w przebiegu neutropenii u noworodków.

Transfer przezłożyskowy taksanów i winorelbiny

Winorelbina, paklitaksel i docetaksel są metabolizowane głównie przez izoformy cytochromu P450 — odpowiednio CYP3A4, CYP2C8 i CYP3A4 oraz CYP3A4/5 [5]. Dojrzewanie tych cytochromów następuje przede wszystkim w pierwszych tygodniach życia noworodka [31], dlatego płody nie mają możliwości metabolizowania tych leków i wykazują tym samym, w przypadku kiedy dochodzi do transferu przezłożyskowego, zwiększoną podatność na ich działanie toksyczne.

Zakłada się, iż taksany i winorelbina mają zdolność przenikania przez łożysko, co wiąże się z ich małą masą cząsteczkową oraz dużą lipofilnością (tab. 5) [5]. Jednocześnie wiążą się mocno z białkami osocza (tab. 4) [5]. Ich powinowactwo do białek osocza jest zwiększone w czasie ciąży [28], co potencjalnie prowadzi do zmniejszenia niezwiązanej (aktywnej) frakcji tych leków w osoczu.

Tabela 5. Właściwości farmakologiczne taksanów i winorelbiny

Table 5. Pharmacological properties of taxanes and vinorelbine

	Docetaksel	Paklitaksel	Winorelbina
Masa cząsteczkowa [g/mol]	861,9	853,9	778,9
Rozpuszczalność w wodzie [mg/ml]	Nierozpuszczalny	Nierozpuszczalny	> 1000
Lipofilność	Wysoka	Wysoka	Wysoka
Wiązanie z białkami	> 98%	92–98%	88%

AAG (*alpha-1 acid glycoprotein*) — alfa-1 kwasna glikoproteina; HDL (*high density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości

Ponadto taksany i winorelbina są substratami dla P-glikoproteiny (Pgp, MDR-1) [5], która jest przenośnikiem wyprowadzającym dla różnych ksenobiotyków i charakteryzuje się nasiloną ekspresją w części matczynej łożyska [32]. W jednym z badań [9] opisywano wysoką ekspresję łożyskową Pgp ocenioną metodą immunohistologiczną, można więc wnosić, że Pgp może mieć działanie ochronne przed tymi lekami. P-glikoproteina odgrywa znaczącą rolę w ochronie płodu przed szerokim zakresem ksenobiotyków, w tym także przed paklitakselem [33]. łożyskowa Pgp może obniżać przełożyskowy transfer taksanów i winorelbiny, co pozwala na ich stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Jednakże, jak już wspomniano w przypadku innych leków [4, 28], w celu uchronienia noworodków przed indukowanym przez chemioterapię toksycznym uszkodzeniem szpiku kostnego powinno się unikać stosowania tych leków w ostatnich trzech tygodniach poprzedzających poród.

Wnioski

Niniejszy przegląd piśmiennictwa wykazał, iż istnieje możliwość stosowania taksanów oraz winorelbiny w terapii ciężarnych chorych na nowotwory w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Natomiast stosowanie czynników anty-HER-2 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem bezwrodzia, stąd też leków tych nie powinno się stosować u kobiet w ciąży. Z pewnością wkrótce pojawią się nowe doniesienia dotyczące stosowania taksanów i winorelbiny podczas ciąży, których celem będzie ocena ciężkości toksyczności hematologicznej oraz kinetyki zdrowienia, a także potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania tych leków oraz ustalenie ewentualnej konieczności zwiększenia dawek porównywalnych do stosowanych u pacjentek niebędących w ciąży. Wyniki tych badań umożliwią skuteczniejsze stosowanie tych leków w warunkach położniczych.

Piśmiennictwo

1. Ring A.E., Smith I.E., Ellis P.A. Breast cancer and pregnancy. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1855–1860.
2. Loibl S., von Minckwitz G., Gwyn K. i wsp. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106: 237–246.
3. Germann N., Goffinet F., Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryofetal outcome in 160 patients. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 146–150.
4. Ring A.E., Smith I.E., Jones A. i wsp. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4192–4197.
5. Rowinsky E.K. Antimicrotubule agents. W: Chabner B.A., Longo D.L. (red.). *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*. Wyd. 4. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2006: 237–282.
6. Gonzales-Angulo A.M., Broglio K., Kau S.W. i wsp. Women age < or = 35 years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. *Cancer* 2005; 103: 2466–2472.
7. Sood A.K., Shahin M.S., Sorosky J.I. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol. Oncol.* 2001; 83: 599–600.
8. Mendez L.E., Mueller A., Salom E., Gonzalez-Quintero V.H. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.* 2003; 102: 1200–1202.
9. Gadducci A., Cosio S., Fanucchi A. i wsp. Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Anticancer Res.* 2003; 23: 5225–5229.
10. Gonzales-Angulo A.M., Walters R.S., Carpenter R.J. Jr i wsp. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2004; 5: 317–319.
11. Bader A.A., Schlembach D., Tamussino K.F. i wsp. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 79–81.
12. Mantovani G., Gramignano G., Mais V. i wsp. Use of chemotherapy for ovarian cancer during human pregnancy: case report and literature review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2007; 131: 238–239.
13. Lycette J.L., Dul C.L., Munar M. i wsp. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of paclitaxel: a case report. *Clin. Breast Cancer* 2006; 7: 342–344.
14. Hubalek M., Smekal-Schindelwig C., Zeimet A.G. i wsp. Chemotherapeutic treatment of a pregnant patient with ovarian dysgerminoma. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2007; Epub ahead of print 2007, Mar 7. DOI: 10.1007/s00404-007-0328-2.
15. Modares-Gilani M., Karimi Zarchi M., Behtash N. i wsp. Preservation of pregnancy in a patient with advanced ovarian cancer at 20 weeks of gestation: case report and literature review. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2007, Epub ahead of print 2007, Apr 12. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00917.x.
16. De Santis M., Lucchese A., De Carolis S. i wsp. Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel. *Eur. J. Cancer Care* 2000; 9: 235–237.

17. Gainford M.C., Clemons M. Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clin. Oncol.* 2006; 18: 159.
18. Potluri V., Lewis D., Burton G.V. Chemotherapy with taxanes in breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Clin. Breast Cancer* 2006; 7: 167–170.
19. Nieto Y., Santisteban M., Aramendia J.M. i wsp. Docetaxel administered during pregnancy for inflammatory breast carcinoma. *Clin. Breast Cancer* 2006; 6: 533–534.
20. Sekar R., Stone P.R. Trastuzumab use for breast cancer in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2007; 110: 507–510.
21. Cuvier C., Espie M., Extra J.M., Marty M. Vinorelbine in pregnancy. *Eur. J. Cancer* 1997; 33: 168–169.
22. Janne P.A., Rodriguez-Thompson D., Metcalf D.R. i wsp. Chemotherapy for a patient with advanced non-small cell lung cancer during pregnancy: a case report and a review of chemotherapy treatment during pregnancy. *Oncology* 2001; 61: 175–183.
23. Fanale M.A., Uyei A.R., Theriault R.L. i wsp. Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clin. Breast Cancer* 2005; 6: 354–356.
24. Watson W.J. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105: 642–643.
25. Waterston A.M., Graham J. Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 321–322.
26. Shrim A., Garcia-Bourinissen F., Maxwell C. i wsp. Favorable pregnancy outcome after trastuzumab (herceptin) use during pregnancy. Case report and updated literature review. *Reprod. Toxicol.* 2007; 23: 611–613.
27. Kelly H., Graham M., Humes E. i wsp. Delivery of a healthy baby after first trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin. Breast Cancer* 2006; 7: 339–341.
28. Wiebe V.J., Sipila P.E. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1994; 16: 75–112.
29. Alexander G.R., Kogan M.D., Himes J.H. 1994; US singleton birth weight percentiles for gestational age by race, Hispanic origin, and gender. *Matern. Child Health J.* 1999; 3: 225–231.
30. Robinson A.A., Watson W.J., Leslie K.K. Targeted treatment using monoclonal antibodies and tyrosine-kinase inhibitors in pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 738–743.
31. Treluyer J.M., Gueret G., Cheron G. i wsp. Developmental expression of CYP2C and CYP2C-dependent activities in the human liver: in-vivo/in-vitro correlation and inducibility. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 441–452.
32. Gedeon C., Koren G. Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta* 2006; 27: 861–868.
33. Smit J.W., Huisman M.T., van Tellingen O. i wsp. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 1441–1447.