

Bezpieczeństwo leków przeciwnowotworowych w ciąży *Safety of antineoplastic drugs in pregnancy*

Marek Makuła¹, Edyta Szalek²

¹ Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Opiekun Koła Naukowego: dr hab. n. farm. Edyta Szalek

² Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

W ciągu ostatnich dekad obserwujemy wzrost występowania chorób nowotworowych u kobiet w ciąży. Chociaż nadal jest to relatywnie rzadkie zjawisko, stanowi ono poważny problem dla współczesnej medycyny. Wyższe ryzyko wystąpienia raka u tych kobiet może być związane ze stale rosnącym wiekiem, w którym decydują się na ciążę. W ostatnich latach ukazały się liczne prace na temat bezpiecznego i skutecznego leczenia złośliwych nowotworów u kobiet ciężarnych. W niniejszej pracy poglądowej omówiono podstawowe zasady leczenia przeciwnowotworowego kobiet będących w ciąży oraz scharakteryzowano nowotwory najczęściej występujące w wieku rozrodczym, tj. raka piersi, raka szyjki macicy, chłoniaki i białaczki. Przedstawiono również grupy zwykle stosowanych leków, z uwzględnieniem ich bezpieczeństwa względem płodu. (*Farm Współ 2017; 10: 147-152*)

Słowa kluczowe: leki przeciwnowotworowe, ciąża, teratogenność

Summary

Over the last decades we can observe an increase in the incidence of cancer in pregnant women. Although this is still a relatively rare phenomenon, it is a serious issue facing today's medicine. Higher risk of cancer incidence in these women may be related to constantly increasing age at which they decide to get pregnant. In recent years, numerous publications have appeared about the safe and effective treatment of malignant neoplasms in pregnant women. Presented review paper discusses the basic principles of antineoplastic treatment in women during pregnancy and the most frequently diagnosed cancers of the reproductive age, i.e. breast cancer, cervical cancer, lymphoma and leukemia. The paper also presents groups of commonly used drugs, including their relative safety for the fetus. (*Farm Współ 2017; 10: 147-152*)

Keywords: antineoplastic drugs, pregnancy, teratogenicity

Choroby nowotworowe w ciąży

Współwystępowanie choroby nowotworowej i ciąży jest swoistym paradoksem medycznym, gdzie tworzenie nowego życia łączy się ze stanem wyniszczającej, śmiertelnej choroby. Kobieta, jej rodzina oraz zespół medyczny są postawieni w trudnej sytuacji klinicznej, moralnej, czasem także religijnej, ponieważ podejmowane decyzje rzutują na dwie osoby – ciężarną oraz nienarodzone dziecko. Diagnostyka i leczenie w każdym takim przypadku muszą być ostrożnie

rozpatrywane przez złożony zespół interdyscyplinarny. Niezwykle ważne, a zarazem najbardziej problematyczne jest zapewnienie maksymalnego efektu terapeutycznego matce przy jednoczesnym minimalnym narażeniu płodu na niebezpieczeństwo.

W Polsce nie prowadzi się statystyk zachorowań na nowotwory u kobiet w ciąży, jednakże dane światowe wskazują, że ryzyko to mieści się w przedziale 0,05% do 0,1%, przy czym na ogół mówi się, że jedna na tysiąc ciężarnych cierpi z powodu choroby nowotworowej [1-3].

Statystycznie jest to więc rzadkie zjawisko. Najczęściej są to nowotwory zwykle występujące u kobiet w okresie rozrodczym: rak piersi (46%), rak szyjki macicy (26%), białaczki i chłoniaki (18%), rzadziej pozostałe (10%) – rak jajnika, rak tarczycy, czerniaki, rak jelita grubego, rak płuc i guzy mózgu [1,4]. W nadchodzących latach lekarze mogą się spodziewać wzrostu ilości rozpoznania przypadków nowotworu u ciężarnych. Za przyczynę takiego stanu uważa się fakt, że kobiety coraz częściej opóźniają decyzję o macierzyństwie. W krajach zachodnich w ciągu ostatnich dekad wiek kobiet decydujących się na ciążę stale wzrasta [5]. Do niedawna zdiagnozowanie złośliwego guza u ciężarnej, zwłaszcza we wczesnej ciąży związane było z koniecznością przeprowadzenia aborcji, jednak w ciągu ostatnich lat odnotowano wiele raportów mówiących o możliwości bezpiecznego i skutecznego stosowania leków przeciwnowotworowych u ciężarnych [3]. Na podstawie tych raportów i opisów przypadków opracowane zostały wytyczne dotyczące postępowania u kobiet w ciąży z rakiem. W niniejszym przeglądzie przedstawione zostaną preferowane leki w poszczególnych typach nowotworów ze szczególnym uwzględnieniem aspektów bezpieczeństwa farmakoterapii.

Rak piersi

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet w wieku rozrodczym. Szacuje się, że w skali globalnej każdego roku problem ten dotyka 10 000 ciężarnych kobiet. Ze względu na niewystarczającą diagnostykę, rak piersi najczęściej jest wykrywany u kobiet w ciąży z opóźnieniem, co wiąże się ze wzrostem ryzyka zajęcia regionalnych węzłów chłonnych [6]. Oprócz chirurgii, będącej podstawowym postępowaniem, ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe pozostaje niezbędnym elementem leczenia tej choroby.

Schematy oparte na antracyklinach, takie jak AC (doksorubicyna, cyklofosfamid), EC (4-epirubicyna, cyklofosfamid), FAC (5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid) i FEC (5-fluorouracyl, 4-epirubicyna, cyklofosfamid), wydają się bezpieczne u ciężarnych w II i III trymestrze i są obecnie rekomendowane w ich przypadku [6]. Winorelbina jest stosowana z powodzeniem już ponad dekadę [7], a dostępne badania wskazują, że jest relatywnie bezpiecznym lekiem [8]. Ponadto obserwujemy rosnącą ilość doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania schematów AP (doksorubicyna, paklitaksel) i AT (doksorubicyna, docetaksel) [9]. Schemat CMF (cyklofosfamid, meto-

treksat, 5-fluorouracyl), ze względu na występujący metotreksat, nie powinien być stosowany [10], z drugiej strony Berry i wsp. z powodzeniem wykorzystywali ten schemat u 24 ciężarnych z zaawansowanym rakiem piersi [11].

Stany przedrakowe oraz rak szyjki macicy

Istnieje duża szansa na wykrycie raka szyjki macicy podczas ciąży we wczesnym stadium ze względu na przeprowadzane często badania ginekologiczne u kobiet spodziewających się dziecka [12]. Z tego powodu zaleca się odroczenie chemioterapii do porodu. W przypadku zaawansowanego guza lub potrzeby stabilizacji choroby wskazana jest neoadiuwantowa chemioterapia oparta na cisplatynie i paklitakselu [3,4]. Istnieje również kilka doniesień o alternatywnym zastosowaniu karboplatyny, dzięki czemu maleje ryzyko nefrotoksyczności, zwłaszcza u pacjentek, u których wystąpiła wcześniej preeklampsja [13].

Chłoniaki

Częstość występowania chłoniaka Hodgkina waha się od 1 na 1000 do 1 na 6000 ciąż. Chłoniaki niezaradcnicze występują rzadziej, do roku 1985 w literaturze odnotowano 75 takich przypadków [1]. Jeśli nowotwór zostanie zdiagnozowany w I trymestrze, najrozsądniejszym rozwiązaniem jest strategia *watch and wait*, aż ciąża osiągnie II trymestr. Na tym etapie można bezpiecznie zastosować złoty standard, jakim jest schemat ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) [14]. W przypadku 17 pacjentek poddanych leczeniu schematem ABVD w I trymestrze, u 6 wystąpiły wady wrodzone płodu [15]. Jedno badanie przedstawia obserwację, trwającą do 18. roku życia, 26 dzieci narażonych *in utero* na chemioterapię ABVD lub MOPP (mechloretoamina, winkrysyna, prokarbazyna, prednizon), w której nie wykryto późnych powikłań leczenia [16].

Białaczki

Najczęściej rozpoznawane są ostre białaczki (66% – ostra białaczka szpikowa (*acute myeloid leukemia* AML)), przewlekłe białaczki szpikowe występują rzadziej (10%) [7]. W przypadku ostrej białaczki leczenie powinno być rozpoczęte jak najszybciej po rozpoznaniu. W I trymestrze na ogół zalecana jest terapeutyczna aborcja i leczenie standardowe [7]. Jeśli pacjentka nie zgadza się na podjęcie takiej decyzji należy stosować leki najmniej teratogenne, np. alkaloidy *Vinca*,

a w późniejszym etapie ciąży chemioterapię skojarzoną [7]. Najczęściej stosowanym schematem w AML poza ciążą jest połączenie cytarabiny z idarubicyną lub daunorubicyną [17]. W badaniach przeprowadzonych na kobietach ciężarnych oba połączenia spowodowały liczne powikłania ciąży, w tym obumarcia płodów oraz wiele wad wrodzonych [15]. Inne doniesienia wskazują na bezpieczną alternatywę dla wymienionych antracyklin, jaką jest znana z leczenia raka piersi i chłoniaka doksorubicyna [15]. Eksperymenty przeprowadzone na kobietach chorych na AML niebędących w ciąży dowodzą zbliżonej skuteczności doksorubicyny do standardowo stosowanych idarubicyny i daunorubicyny [17]. Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej jest analogiczne do leczenia AML. W ostrej białaczce promielocytowej oprócz chemioterapii zastosowanie znajduje tretynoina. Bezpiecznie można ją stosować jedynie w II i III trymestrze, ponieważ badania przedkliniczne sugerują wysokie ryzyko wystąpienia zaburzeń rozwojowych po ekspozycji na lek we wczesnej ciąży [15].

Rzadziej diagnozowana u kobiet w ciąży jest przewlekła białaczka szpikowa z występującym charakterystycznym genem fuzyjnym BCR/Abl [18]. W badaniu Druker i wsp. ponad 200 ciężarnych otrzymywało imatynib, który doprowadził do wyleczenia dużego odsetka pacjentek [19]. U kobiet będących w II i III trymestrze nie występowały powikłania, jednak przyjmowanie leku przez chore we wczesnej ciąży wiązało się z występowaniem poronień samoistnych lub wad wrodzonych nawet w 30% przypadków. Z tego względu w I trymestrze zalecana jest terapia interferonem, ponieważ nie przechodzi on przez barierę łożyskową [20], a następnie od II trymestru rozpoczęcie podawania imatynibu.

Leki przeciwnowotworowe w ciąży

Ryzyko teratogenności leków przeciwnowotworowych zależy od rodzaju leku (substancje lipofilne o niskiej masie cząsteczkowej, luźno związane z białkami osocza łatwiej przenikają przez barierę łożyskową [9]) dawki, czasu i częstotliwości podawania. W I trymestrze wynosi ono 10-20%, w II i III – 1,3% [21]. Wrażliwość płodów na działanie czynników zastosowanych w systemowym leczeniu przeciwnowotworowym jest również uwarunkowana genetycznie. Chemioterapia podczas I trymestru ciąży może zwiększyć ryzyko samoistnych poronień, śmierci płodu i wystąpienia poważnych wad rozwojowych. Powstające malformacje wiążą się ściśle

z wiekiem ciąży, w którym doszło do ekspozycji płodu na leki. Okres szczególnego ryzyka przypada na czas pomiędzy 3. a 8. tygodniem ciąży, kiedy zachodzi proces organogenezy [22]. Po okresie organogenezy na działanie cytostatyków nadal wrażliwe są narządy płciowe, narząd wzroku, słuchu, układ krwiotwórczy oraz ośrodkowy układ nerwowy [23]. Z tego powodu zaleca się rozpoczynanie chemioterapii nie wcześniej niż po 14. tygodniu ciąży [6]. Ekspozycja na leki stosowane w chemioterapii podczas II i III trymestru ciąży zwiększa ryzyko wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu i niskiej masy urodzeniowej [22]. Chemioterapia powinna być wstrzymana lub zakończona przed 35. tygodniem ciąży celem uniknięcia matczynej neutropenii podczas porodu oraz akumulacji czynników cytotoksycznych u noworodka, który miałby niedojrzałe wątrobowe i nerkowe mechanizmy eliminacji ksenobiotyków. Ponadto znaczenie ma fakt, że po 34. tygodniu ciąży rośnie ryzyko przedwczesnego porodu [6]. U ciężarnych nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych, więc pomimo faktu że w czasie ciąży dochodzi do przemian fizjologicznych mających wpływ na losy leków w organizmie, nie wiadomo, czy (oraz w jaki sposób) należy modyfikować dawkowanie leków; zatem nie ma zaleceń dotyczących odmiennego dawkowania. Dawki ustalane są w odniesieniu do powierzchni ciała, obliczonej na podstawie wagi i wzrostu kobiety [6]. Karmienie piersią podczas stosowania chemioterapii jest niewskazane, ponieważ leki te przedostają się do mleka matki.

Leki alkilujące

Cyklofosfamid jest powszechnie stosowany u kobiet w ciąży w różnych typach nowotworów. Może być podawany w II i III trymestrze. Ekspozycja na lek w I trymestrze może powodować powstanie wad wrodzonych, np. brak palucha, pojedyncza tętnica wieńcowa, zarośnięcie odbytu, przepuklina pępkowa, rozszczep podniebienia, liczne uszkodzenia oczu, atrofia przełyku, a także rozwinięcie nowotworów u dojrzewających dzieci [24].

Dakarbazyna stosowana w schemacie ABVD w leczeniu choroby Hodgkina od II trymestru wykazała się dużym bezpieczeństwem w stosunku do rozwoju płodu. Nie jest rekomendowane stosowanie w I trymestrze [25].

Dostępne dane naukowe nie sugerują zwiększonego ryzyka teratogenności podczas stosowania chlormetyny i prokarbazyny [26].

Antybiotyki cytotoksyczne (antracykliny, bleomycyna, mitomycyna)

Do najważniejszych działań niepożądanych tej grupy leków należą: uszkodzenie mięśnia sercowego (antracykliny), uszkodzenie płuc (bleomycyna) [27]. W badaniu przeprowadzonym przez Turchi i wsp. podsumowano skutki uboczne doksorubicyny i daunorubicyny podawanych 28 kobietom po I trymestrze ciąży [28]. U dwudziestu jeden nie zaobserwowano żadnych komplikacji. Jedną ciążę przerwano, jeden noworodek miał hipoplazję szpiku kostnego. Dwie kobiety poroniły w II trymestrze, a dwie zmarły na skutek progresji choroby. U 124 kobiet, którym podawano doksorubicynę, w tym 25 w I trymestrze tylko u 4 odnotowano powikłania ciąży. Jedno dziecko urodziło się z zespołem Downa, u dwóch wystąpiły wady wrodzone (zdeformowana stopa i obustronny wrodzony refluks moczowodowy). Zaobserwowano jeden przypadek wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu [29,30].

Taksany

Liczne doniesienia na temat stosowania docetakselu i paklitakselu w okresie ciąży wskazują na ich niewielką szkodliwość w stosunku do płodu w II i III trymestrze (wyjątki: przypadek zwięzienia odźwiernika i trzy przypadki mielosupresji u dzieci). Taksoidy są substratami dla P-glikoproteiny, która występuje w łożysku w dużym stężeniu. Są one także metabolizowane przez cytochrom P-450, którego stężenie wzrasta w III trymestrze ciąży o 50-100%, co umożliwia ich względnie bezpieczne stosowanie w okresie ciąży [7]. Działaniem ubocznym tej grupy leków jest neurotoksyczność, a także toksyczne działanie na układ pokarmowy i oddechowy [4].

Alkaloidy roślinne

Uważa się, że są to leki o mniejszym potencjale teratogennym niż antymetabolity [31]. Spośród 111 badanych poddanych działaniu zarówno winblastyny, jak i winkrystyny w II i III trymestrze odnotowano 9 przypadków wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu, 7 porodów przedwczesnych, 2 stany przedrzucawkowe [32]. U 20 pacjentek w II i III trymestrze ciąży leczonych na białaczki schematami zawierającymi winblastynę, dwa noworodki urodziły się z wadami wrodzonymi [25]. W grupie 29 ciężarnych leczonych podczas organogenezy tylko jedna urodziła dziecko z wadami po ekspozycji na winkrystynę w połączeniu

z doksorubicyną i cytarabiną (brak kości promieniowej i defekt przegrody międzyprzedsionkowej) [29].

Antymetabolity

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym w przypadku antymetabolitów jest uszkodzenie szpiku. Z wyjątkiem cytarabiny względnie rzadko wywołują silne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego [33].

Metotreksat może powodować wady podobne do występujących w zespole aminopterynowym (dystroza czaszkowa z opóźnionym kostnieniem, hiperteloryzm, małozuchwie z szerokim grzbietem kostnym nosa, nieprawidłowości dotyczące uszu, deformacje kończyn, wady układu nerwowego [34]), jeśli dawka przekracza 10 mg na tydzień w I trymestrze [35].

Zaobserwowane zostały 54 przypadki ekspozycji na 5-fluorouracyl (5-FU), w tym 5 w pierwszym trymestrze ciąży. W jednym przypadku wystąpiła przepuklina pachwinowa. Także w jednym przypadku odnotowano śmierć płodu. Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu wystąpiło w 6 przypadkach, w grupie 54 chorych leczonych 5-FU w połączeniu z cyklofosfamidem, metotreksatem i doksorubicyną. Jeden noworodek zmarł w 8. dobie po porodzie, po ekspozycji na 5-FU, cyklofosfamid i epirubicynę w trzecim trymestrze [36].

W przypadkach podawania cytarabiny w połączeniu z innymi cytostatykami odnotowano wystąpienie mozaicyzmu, malformacji kończyn, krótkogłowia, niedorozwoju przedniej części podstawy czaszki i środkowej części twarzy, czteropalczystych dłoni i braku kości promieniowej, śmierci wewnątrzmacicznej płodu, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu oraz przejściowej i ciężkiej pancytopenii u noworodków [4,32]. Spośród 51 kobiet poddanych działaniu merkaptopuryny 29 otrzymało lek w I trymestrze. 49 kobiet nie doświadczyło żadnych powikłań ciąży, a w dwóch przypadkach odnotowano śmierć płodu. Jednemu z nich towarzyszyła występująca preeklampsja, natomiast w obu przypadkach pacjentki były narażone również na inne leki [32].

Inne rodzaje farmakoterapii

Terapia celowana molekularnie

Jest obiecującą formą leczenia, której korzyści w odniesieniu do stosowania w różnych typach nowotworów zostały dobrze udokumentowane. Jednak bezpieczeństwo terapii celowanej w przy-

padku towarzyszącej ciąży nie zostało wystarczająco udowodnione. Spośród leków celowanych najwięcej danych w piśmiennictwie dotyczy stosowania inhibitora kinazy tyrozynowej – imatynibu i chimerycznego przeciwciała monoklonalnego – rytuksymabu i trastuzumabu.

Największy raport dotyczący narażenia na imatynib w czasie ciąży obejmuje 125 kobiet w ciąży z przewlekłą białaczką szpikową. Stwierdzono 62 wady rozwojowe u 12 noworodków, z czego u 3 z nich wystąpiły złożone wady o uderzającym podobieństwie (połączenie przepukliny pępowinowej z ciężkimi wadami nerek i układu kostnego). Wszystkie malformacje związane były z narażeniem na imatynib w I trymestrze [37]. Chociaż większość ciąż ekspozowanych na imatynib może zakończyć się pomyślnie, to lek ten może powodować poważne wady rozwojowe, dlatego nie powinien być stosowany w I trymestrze.

Ze 153 ciężarnych poddanych leczeniu rytuksymabem 90 urodziło żywe dzieci. Zarejestrowano 33 poronienia w I trymestrze (21%), a 28 ciąż zostało przerwanych w sposób sztuczny. 22 niemowlęta urodziły się przedwcześnie, a jedno zmarło po porodzie. 11 noworodków wykazało nieprawidłowości hematologiczne bez odpowiadających infekcji. Zidentyfikowano

dwie wady wrodzone: stopę końsko-szpotawą i wadę serca [38]. Ograniczone doświadczenie wskazuje, że podawanie rytuksymabu może być uznane za bezpieczne w II i III trymestrze [26].

Terapia hormonalna

Leczenie hormonalne jest przeciwwskazane przez cały okres ciąży, ponieważ istnieje obawa ingerencji w stan hormonalny z nią związany. Ponadto tamoksyfen charakteryzuje się wysokim potencjałem teratogennym. Jeśli terapia hormonalna wydaje się być konieczna można rozważyć przerwanie ciąży, w innym przypadku rozpoczyna się ją dopiero po porodzie [7].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Marek Makuła

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ marek.makula93@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist*. 2002;7:279-87.
2. Mitrou S, Zarkavelis G, Fotopoulos G i wsp. A mini review on pregnant mothers with cancer: A paradoxical coexistence. *J Adv Res*. 2016;7:559-63.
3. Skrzypczyk-Ostaszewicz A, Rubach M. Gynaecological cancers coexisting with pregnancy – a literature review. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016;20(3):193-8.
4. Sznurkowski JJ, Klasa-Mazurkiewicz D, Kobierski J i wsp. Chemioterapia w ciąży. *Curr Gynecol Oncol*. 2010;8(2):123-31.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Induction of Labour at Term in Older Mothers. 2013;SIP No. 34:1-8.
6. Skrzypczyk-Ostaszewicz A, Jagielska B, Śpiewankiewicz B i wsp. Rak piersi współistniejący z ciążą. *Curr Gynecol Oncol*. 2014;12(1):14-24.
7. PTOK. Nowotwory u kobiet w ciąży. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. 2013;tom II:497-510.
8. Cuvier C, Espie M, Extra JM i wsp. Vinorelbine in pregnancy. *Eur J Cancer*. 1997;33(1):168-9.
9. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol*. 1989;16:337-45.
10. Amant F, Loibl S, Neven P i wsp. Breast cancer in pregnancy. *Lancet*. 2012;379:570-9.
11. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA i wsp. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol*. 1999;17:855-61.
12. Zemlicki D, Lishner M, Degendorfer P i wsp. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol*. 1991;9:1956-61.
13. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M i wsp. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24:394-403.

14. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012;379(9815):580-7.
15. Azim HA, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. *Cancer Treat Rev*. 2010;36:110-21.
16. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma*. 2001;2:173-7.
17. AML Collaborative Group. A systematic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 1998;103:100-9.
18. de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G i wsp. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature*. 1982;300:765-7.
19. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG i wsp. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2408-17.
20. Regierer AC, Schulz CO, Kuehnhardt D i wsp. Interferon-alpha therapy for chronic myeloid leukemia during pregnancy. *Am J Hematol*. 2006;81:149-50.
21. Pieńkowski T, Skrzypczyk A. Cięża i rak piersi. Cięża – problemy internisty i kardiologa. Lublin: Czelej; 2012. str. 297-303.
22. Williams SF, Schilsky RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol*. 2000;27:618-22.
23. Williams SF, Bitran JD. Cancer and pregnancy. *Clin Perinatol*. 1985;12:609-23.
24. Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R i wsp. Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol*. 1988;72(3 Pt2):462-4.
25. Cardonick E, Usmami A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2010;33:221-8.
26. Koren G, Carey N, Gagnon R i wsp. Cancer Chemotherapy and Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(3):263-78.
27. Cantini E, Yanes B. Acute myelogenous leukemia in pregnancy. *South Med J*. 1984;77:1050-2.
28. Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer*. 1988;61:435-40.
29. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther*. 1997;74:207-20.
30. Murray CL, Reichert JA, Anderson J i wsp. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy: a case report. *JAMA*. 1984;252:2607-8.
31. Donegan WL. Cancer and pregnancy. *CA Cancer J Clin*. 1983;33:194-214.
32. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004;5:283-91.
33. Riggs CE. Clinical pharmacology of individual antineoplastic agents. W: Moossa AR, Robson MC, Schimpff SC. *Comprehensive Textbook of Oncology*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1986. p. 210-34.
34. Warkary J, Beaudry PH, Hornstein S. Attempted abortion with aminopterin. *Am J Dis Child*. 1959;97:274-81.
35. Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology*. 1993;47:533-9.
36. Giacalone PL, Laffargue F, Bénos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. *Cancer*. 1999;86:2266-72.
37. Pye SM, Cortes J, Ault P i wsp. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood*. 2008;111:5505-8.
38. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A i wsp. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117(5):1499-506.