Zasady stosowania chemioterapii u kobiet w ciąży

Jacek Sznurkowski

Nowe Trendy w Ginekologii Onkologicznej
Ciechocinek 27.03.2010

Częstość występowania nowotworów złośliwych u kobiet ciężarnych jest niska.

1 nowotwór złośliwy : 1000 ciąż

- Pavlidis NA. Coexistance of pregnancy and malignancy. Oncologist 2002;7:279-287.
- Pereg D. Koren G& Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. Cancer Treat Rev 2008;34: 302-312.
- Donegan WL. Cancer and pregnancy. CA Cancer J Clin 1983; 33:194–214.

Do najczęstszych nowotworów rozpoznawanych w ciąży należą:

- rak piersi (46%),
- CIN III oraz rak szyjki macicy (26%),
- nowotwory hematologiczne (18%),
- pozostałe (10%):

  czerniak złośliwy,

  guzy mózgu

  rak tarczycy

  rak jajnika

  rak jelita grubego

- Pavlidis NA. Coexistance of pregnancy and malignancy. Oncologist 2002;7:279-287.
- Pereg D. Koren G& Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. Cancer Treat Rev 2008;34: 302-312.
- Donegan WL. Cancer and pregnancy. CA Cancer J Clin 1983; 33:194–214.
- Koren G., Lishner M., Santiago S., eds: The mother risk guide to cancer in pregnancy and lactation. 2nd ed. Toronto. Canada, Motherisk Program 2005.

CZĘŚĆ I.

Problem chemioterapii w ciąży w praktyce ginekologa-onkologa.

Przybliżę udział chemioterapii w leczeniu skojarzonym nowotworów ginekologicznych wikłających ciążę.

CZĘŚĆ II.

Skutki zastosowania czynników chemioterapeutycznych w czasie trwania ciąży.

Przedstawię analizę piśmiennictwa medycznego pod kontem skutków działania chemioterapii „in utero”.

RAK PIERSI

- 10-30 zachorowań na 100 000 ciąż
- wiek rozpoznania raka piersi w ciąży to 35-38 lat

PABC (pregnancy associated breast cancer) to rak rozpoznany podczas ciąży oraz w okresie jednego roku od porodu.

- PABC rokuje gorzej niż rak piersi nie towarzyszący ciąży (porówując stopień zaawansowania i wiek kobiety).

Amant F, Brepoels L, Halaska M, Gziri MM, Calsteren. Gynaecologic cancer complicating pregnancy: An overview. Best practice& Research Clinical Obstetrics and Gynaecology xxx (2009);1-19

Zhang J, Liu G, Wu J et al.. Pregnancy-associated breast cancer: a case control and long term follow-up study in China. J Exp Clin Cancer Res 2003;22:23-27.

- terminacja ciąży nie poprawia wyników leczenia.

(Nugent P, O'Connel TX. Brast cancer and pregnancy. Arch Surg 1985;120:1221-1224.)

- zalecana jest radykalna mastektomia z limfadenktomią pachową. Chirurgia oszczędzająca jest opcją.

(Kahlert S, Bauerfeind I, Strauss A, et al.. Breast cancer treatment during pregnancy-experiences in the department of OB/GYN Grosshadern-Munich and review of international data. Zentralbl Gynakol 2004;126:159-166.)

- zalecana jest chemioterapia adjuwantowa (oparta na antracyklinach), natomiast radioterapia dopiero po urodzeniu dziecka.

(-Janni W, Hepp P, Nestle-Kraemling C, Salmen J, Rack B, Genss E, Schindlbeck C, Friese K. Treatment of pregnancy-associated breast cancer. Expert Opin Pharmacother. 2009 Oct;10(14):2259-67.

-Amant F, Brepoels L, Halaska M, Gziri MM, Calsteren. Gynaecologic cancer complicating pregnancy: An overview. Best practice& Research Clinical Obstetrics and Gynaecology xxx (2009);1-19)

RAK SZYJKI MACICY

- CINII/CINIII od 2000 do 8000 na 100 000 ciąż

(Hunter MI, Monk BJ, Tewrai KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1:screening and management of preinvasive disease. Am J Obstet Gynecol 2008;199:3-9.)

- Rak inwazyjny szyjki macicy od 5 do 20 na 100 000 ciąż

SWZ - 0,14 / 100 000 kobiet (około 100 x rzadziej niż w populacji ogólnej);

- 75% FIGO I

Pettersson BF, Andersson S, Hellman K, Hellström AC. Invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: 90 years of experience. Cancer. 2010 Mar 5. [Epub ahead of print]

- w większości przypadków udaje się odroczyć leczenie do porodu.

- neoadjuwantowa chemioterapia oparta na cisplatynie jest skuteczna w stablizacji choroby do czasu ukończenia ciąży.

- Stosowano dawkę 100 mg/m(2) co 21 dni a także 75mg/m(2) co 10 dni.

(Caluwaerts S, VAN Calsteren K, Mertens L, Lagae L, Moerman P, Hanssens M, Wuyts K, Vergote I, Amant F. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy for invasive cervical cancer diagnosed during pregnancy: report of a case and review of the literature. Int J Gynecol Cancer. 2006 Mar-Apr;16(2):905-8.

RAK JAJNIKA

- 4-8 zachorowań na 100 000 ciąż
- wiek rozpoznania to 30-40 lat
- większość przypadków są to Guzy o granicznej złośliwości lub FIGO IA G1 – nie wymagają chemioterapii (laparotomia pośrodkowa+jednostronna salpingo-oophrectomia+omentectomia+cytologia otrzewnej+ślepe biopsje)
- można rozważyć re-staging po porodzie zwłaszcza z obszaru miednicy mniejszej.

Amant F, Brepoels L, Halaska M, Gziri MM, Calsteren. Gynaecologic cancer complicating pregnancy: An overview. Best practice& Research Clinical Obstetrics and Gynaecology xxx (2009);1-19

- IA G2-3, IB, IC i IIA zaleca się dodatkowo wykonać limfadenectomię i zastosować adjuwantową chemioterapię opartą na platynie do końca trwania ciąży.
- Dla wyższych stopni FIGO zaleca się wykonanie po porodzie (VD lub CC) pełnego protokółu operacyjnego a do czasu ukończenia ciąży chemioterapię opartą na paklitaxelu i platynie.

Amant F, Brepoels L, Halaska M, Gziri MM, Calsteren. Gynaecologic cancer complicating pregnancy: An overview. Best practice& Research Clinical Obstetrics and Gynaecology xxx (2009);1-19

CZĘŚĆ II – co wiemy o skutkach chemioterapii „in utero”.

- Zostaną omówione najważniejsze doniesienia związane z ekspozycją ludzkich płodów na poszczególne typy leków stosowanych w chemioterapii, natomiast dane pochodzące z badań nad zwierzętami podane zostaną wyłącznie dla tych czynników chemioterapeutycznych dla których brak obserwacji działania u ludzi.

■ Podział środków stosowanych w chemioterapii

Czynnik chemioterapeutyczny	**Rodzaj (klasa) leku**
Antymetabolity	Metotrexat, 5-fluorouracil, aminopterin, tioguanine, mercaptourine, cytarabinum
Leki alkilujące	Cyklofosfamide, busulfan, ifosfamid, chlorambucil, dacarbazine
Antybiotyki antracyklinowe	Doxotrubicin, daunorubicin, adriamycin, idarubicin, epirubicin, dactinomycin, bleomycin, mitoxantrone.
Roślinne alkaloidy	Vincristine, vinblastine, vinorelbine
Taxany	Paclitaxel, docetaxel.
Inne	Cisplatin, carboplatin, prednisone, tamoxifen, etaposide, teniposide, allopurinol.

ANTYMETABOLITY

- w terapiach białaczek, chłoniaków oraz raka gruczołu piersiowego.
- hamują reakcje enzymatyczne umożliwiające podziały komórek nowotworowych (inhibitory tetrahydrogenazy folianowej; metotreksat, ralitreksed, pemetreksed),
- wbudowują się do struktury DNA jako fałszywy budulec,
- blokują wbudowywanie cząsteczki, niezbędnej do syntezy DNA, jak np. fluorouracyl.

Wszystkie antymetabolity są swoiste dla fazy S cyklu komórkowego.

Najgroźniejszym objawem niepożądanym jest uszkodzenie szpiku (szczególnie w przypadku analogów purynowych).

Do zalet leczenia antymetabolitami należy to, że z wyjątkiem cytarabiny względnie rzadko wywołują silne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (7).

[7. Barber HR. Fetal and neonatal effects of cytotoxic agents. Obstet Gynecol 1981; 58 (suppl):41–47.].

METOTREKSAT >10mg/tydzień

W 42 przypadkach ekspozycji na metotreksat, z których 23 miało miejsce w pierwszym trymestrze ciąży, nie odnotowano żadnych nieprawidłowości.

Metotreksat może indukować podobne wady do tych które występują w zespole embriopatii poaminopterynowej (dystoza czaszkowa z opóźnionym kostnieniem, hiperteloryzm, małożuchwie z szerokim grzbietem kostnym nosa oraz nieprawidłowości dotyczące uszu [8]) przy dawkach przekraczających 10 mg na tydzień w pierwszym trymestrze ciąży [9].

8. Yaffe S, Briggs GG. Is this drug going to harm my baby. Contemp Ob Gyn 2003; 48:57–68.

9. Riggs CE. Clinical pharmacology of individual antineoplastic agents. In: Moossa AR, Martin CR, Schimpff SC, eds. Comprehensive textbook of oncology. Baltimore: Lippincott, Williams, and Wilkins, 1986:210–34.

5FU

W 53 przypadkach kobiet leczonych 5-Fluorouracylem (5-FU), w tym 5 w pierwszym trymestrze ciąży, stwierdzono:

1 przypadek przepukliny pachwinowej,

1 przypadek śmierci płodu.

IUGR wystąpił w 6 przypadkach w grupie 54 chorych leczonych 5-FU w połączeniu z cykofosfamidem, metotreksatem i doxorubicyną.

Jeden noworodek zmarł w 8 dobie po urodzeniu po ekspozycji w trzecim trymestrze na 5-FU, cyclofosfamid i epirubicynę [10].

10. Warkary J, Beaudry PH, Hornstein S. Attempted abortion with aminopterin. Am J Dis Child 1959; **97:**274–81.

CYTARABINA

W grupie 34 chorych na białaczkę ciężarnych kobiet leczonych schematami zawierającymi cytarabinę, w tym 9 przypadków leczonych w pierwszym trymestrze, stwierdzono:

1 przypadek krótkogłowia, niedorozwoju przedniej części podstawy czaszki i środkowej części twarzy, obustronnych czteropalczastych dłoni i braku kości promieniowej;

1 przypadek mozaicyzmu;

3 przypadki śmierci wenątrzmacicznej płodu;

5 przypadków IUGR oraz

4 przypadki ciężkiej pancytopeni noworodka [13, 14, 15, 16, 17].

13 Reynoso EE, Hueta F. Acute leukemia and pregnancy—fatal fetal outcome after exposure to idarubicin during the second trimester. Acta Oncol 1994; 33:703–16. 14. Volkenandt M, Buchner T, Hiddemann W, van de LJ. Acute leukaemia during pregnancy. Lancet 1988; 1: 1404. 15. Plows CW. Acute myelomonocytic leukemia in pregnancy: report of a case. Am J Obstet Gynecol 1982; 143: 41–43. 16. Greenlund LJ, Letendre L, Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. Leuk Lymphoma 2001; 41: 571–77. 17. O'Donnell R, Costigan C, O'Connell LG. Two cases of acute leukaemia in pregnancy. Acta Haematol 1979; 61: 298–300.

MERCAPTOPURYNA

W grupie 49 kobiet poddanych działaniu mercaptpuryny - 29 przypadków było narażonych na działanie leku w pierwszym trymestrze - stwierdzono:

2 przypadki śmierci wenątrzmacicznej,

5 przypadków IUGR [18].

18. Cardonic E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004; 5: 283–91.

LEKI ALKILUJĄCE

Działanie polega na:

- podstawieniu atomu wodoru w DNA rodnikiem alkilowym, co powoduje alkilację DNA hamującą podział komórek oraz przyłączeniu rodnika alkilowego do atomu azotu w cząsteczce guaniny.
- blokowaniu enzymów odpowiedzialnych za naprawę DNA (pochodne nitrozomocznika).
- Leki te nie są swoiste dla fazy cyklu komórkowego, ale najsilniej działają w fazie S.
- Do najgroźniejszych powikłań odległych w terapii tymi lekami należy możliwość wystąpienia wtórnych nowotworów. Często powodują także bezpłodność [16].

16. Greenlund LJ, Letendre L, Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases.

CYCLOFOSFAMID

jest integralną częścią schematów chemioterapii stosowanych w terapiach raka gruczołu piersiowego, raka jajnika i chłoniaków nieziarniczych.

Odnotowano względnie bezpieczne zastosowanie środków alkilujących podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży w grupie 92 ciężarnych leczonych cyklofosfamidem.

Stwierdzono śmierć jedynie dwóch płodów z których jeden był dodatkowo narażony na działanie epirubicyny, a drugi otrzymywał poza cyklofosfamidem, 5-FU oraz metotreksat [19].

19. 14 Cantini E, Yanes B. Acute myelogenous leukemia in pregnancy. South Med J 1984; 77: 1050–52.

DACARBAZYNA

Stosowana jest w schemacie ABVD z powodu choroby Hodkina (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) podczas wszystkich trzech trymestrów ciąży wykazała się dużym bezpieczeństwem w stosunku do rozwoju płodu.

Poza jednym przypadkiem IUGR nie odnotowana żadnych komplikacji i wad [18].

18. Cardonic E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004; 5: 283–91.

ANTYBIOTYKI ANTRACYKLINOWE

Działanie polega na:

- stabilizacji DNA poprzez utworzenie niemożliwej do rozplecenia spirali (antracykliny),
- przecięcięciu nici DNA (bleomycyna),
- efekcie alkilującym (mitomycyna).

Jest to więc grupa cytostatyków najmniej jednolita pod względem działania na komórki nowotworu.

Antybiotyki mają szerokie działanie przeciwnowotworowe.

Do groźnych działań ubocznych należą: uszkodzenie mięśnia sercowego (antracykliny), uszkodzenie płuc (bleomycyna) [7].

7. Barber HR. Fetal and neonatal effects of cytotoxic agents. Obstet Gynecol 1981; 58 (suppl):41–47.

DOXORUBICYNA

W grupie 124 kobiet którym podano doxorubicynę, z czego w 25 przypadkach podano lek w pierwszym trymestrze ciąży odnotowano:

1 przypadek zespołu Downa,

2 przypadki wad wrodzonych (zdeformowana stopa i obustronny wrodzony refluks moczowodowy), oraz

1 przypadek IUGR [21, 22, 23].

21. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. Pharmacol Ther 1997; **74:** 207–20. 22 . Toledo TM, Harper RC, Moser RH. Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy. Ann Int Med 1971; **74:** 87–91. 23. Murray CL, Reichert JA, Anderson J, Twiggs LB. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy: a case report. JAMA 1984; 252: 2607–08.

DOXORUBICYNA i DAUNORUBICYNA

W grupie 28 kobiet ciężarnych poddanych leczeniu z powodu ostrej białaczki szpikowej, ostrej białaczki limfoblastycznej, mięsaków oraz raka gruczołu piersiowego. Wszystkie pacjentki leczono po pierwszym trymestrze ciąży.

Jedną ciążę przerwano, dwie stracono w drugim trymestrze, jeden noworodek miał hipoplazję szpiku kostnego.

Dwie kobiety zmarły z powodu progresji choroby.

21 ciąż zakończono bez jakichkolwiek komplikacji.

20.Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. Cancer 1988; 61: 435–40.

ALKALOIDY ROŚLINNE

- Alkaloidy Vinca należą do inhibitorów mitozy.
- W efekcie ich działania dochodzi do rozpadu mikrotubul.
- Są fazowo specyficzne, działają w fazie M.

Postrzega się je jako leki o mniejszym potencjale teratogennym niż antymetabolity [3, 16].

3. Doll RC, Ringenberg QS, Yarbo JW. Antineoplastic agents and pregnancy. Semin Onc 1989;16:337–45.
16. Greenlund LJ, Letendre L, Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases.

VINKRYSTYNA I VINBLASTYNA

Spośród 29 pacjentek leczonych podczas organogenezy tylko jedna urodziła dziecko z wadami po ekspozycji vinkrystyną w połaczeniu z doxorubicyną i cytarbiną.

(defekt przegrody międzyprzedsionkowej i brak kości promieniowej)

W grupie 111 poddanych działaniu vinblastyny jak i vinkrystyny w drugim oraz trzecim trymestrze odnotowano:

9 przypadków IUGR (8%),

7 porodów przedwczesnych (6%),

dwa stany przedrzucawkowe (2%) [18].

18. Cardonic E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004; 5: 283–91.

TAKSANY

- zaliczane są również do inhibitorów mitozy.

- W efekcie ich działania dochodzi do stabilizacji mikrotubul.

- Są fazowo specyficzne, działają w fazie M, oraz dodatkowo w fazie G2.

Groźnym objawem ubocznym tej grupy leków jest ich neurotoksyczność, a także toksyczne działanie na układ pokarmowy i oddechowy.

PACLITAXEL

Zastosowanie paclitaxelu u kobiet w ciąży jest słabo udokumentowane w literaturze medycznej.

Wyniki badań na modelach zwierzęcych pokazały,

że paclitaxel jest lekiem letalnym dla kurcząt, szczurów, królików oraz myszy [18, 24].

18. Cardonic E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004; 5: 283–91.
24. Scialli AR, DeSesso JM, Goeringer GC. Taxol and embryonic development in the chick. Teratog Carcinog Mutagenesis 1994; 14:23–30.

CISPLATYNA I KARBOPLATYNA

W grupie 20 kobiet leczonych cisplatyną podawaną w trakcie drugiego i trzeciego trymestru ciąży odnotowano:

2 przypadki śmierci wenątrzmacicznej płodu;

2 przypadki porodu przedwczesnego;

1 przypadek odbiorczego upośledzenia słuchu;

1 przypadek ventrikulomegalii, oraz

3 przypadki IUGR [18] .

18. Cardonic E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004; 5: 283–91.

PODSUMOWANIE.

- W latach od 1966 – do 2004 odnotowano 376 przypadków wewnątrzmacicznej ekspozycji płodów (większość po I trymestrze) na leki stosowane w chemioterapii.

- W grupie tej stwierdzono 23 zgony: 19 (5%) płodów oraz 4 (1%) noworodków.

  Większość zgonów płodów (16 z 19) wystąpiła u matek leczonych schematami wielolekowymi z powodu złośliwej choroby hematologicznej.

  W 2 innych zgonach płody narażone były na działanie idarubiciny, w terapii raka gruczołu piersiowego.

- W 28 przypadkach (7%) odnotowano IUGR u noworodków,
- W 18 (5%) wcześniactwo na skutek przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego.
- U 15 (4%) dzieci wystąpiło przemijające zahamowanie czynności szpiku.

W ocenianej grupie 376 płodów odnotowano 11 wad rozwojowych.

9 z 11 malformacji miało miejsce, gdy chemioterapia była podawana w pierwszym trymestrze. 2 przypadki przemijającej kardiomiopatii wystąpiły po podaniu idarubiciny.

Powyższe dane sugerują że stosowanie chemioterapii w drugim i trzecim trymestrze ciąży wydaje się bezpieczne.

WNIOSKI KLINICZNE

- Jeśli to możliwe należy unikać stosowania chemioterapii w pierwszym trymestrze ciąży ze względu na:

- niską masę cząsteczkową stosowanych leków oraz wysoki współczynnik dyfuzyjności.

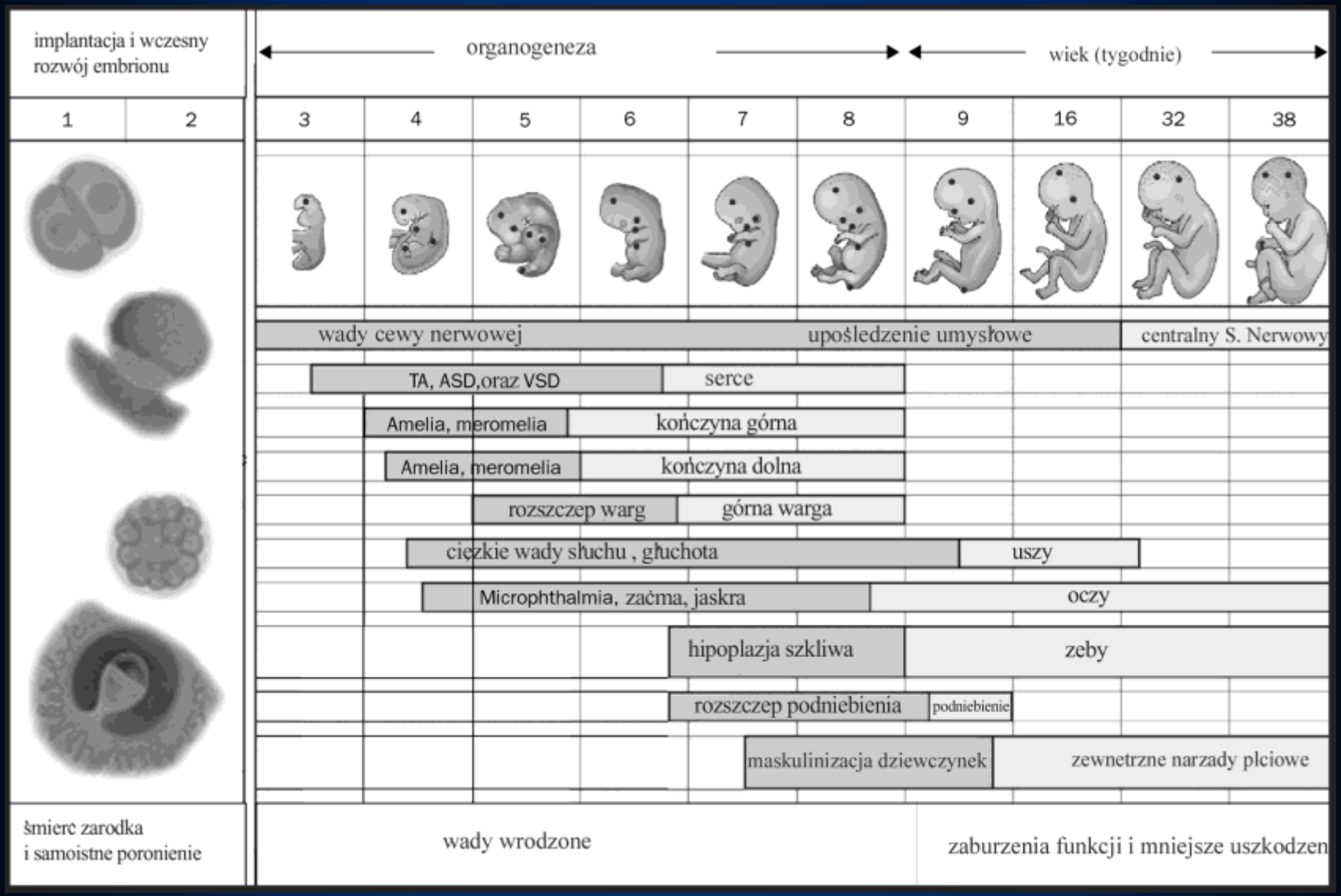
-udowodnione zwiększone ryzyko samoistnych poronień, śmierci płodu i poważnych wad rozwojowych a dodatkowo - niski bezpośredni efekt terapeutyczny w odniesieniu do choroby nowotworowej w stosunku do ryzyka utraty lub uszkodzenia płodu [4].

4. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. Arch Intern Med 1992; 152:573–76.

- Płód jest szczególnie wrażliwy na ich działanie w czasie całej organogenezy ze wskazaniem na okres pomiędzy 2 a 8 tygodniem ciąży [5]. (fig1)

Po okresie organogenezy kilka narządów w tym narządy płciowe, oczy, układ krwiotwórczy oraz ośrodkowy układ nerwowy są nadal wrażliwe na działanie cytostatyków [6].

5 Williams S, Schilsky, RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. Sem Oncol 2000; 27:618–22.
6. Williams SF, Bitran JD. Cancer and pregnancy. Clin Perinatol 1985;12:609–23.


implantacja i wczesny rozwój embrionu
organogeneza
wiek (tygodnie)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
16
32
38
wady cewy nerwowej
upośledzenie umysłowe
centralny S. Nerwowy
TA, ASD,oraz VSD
serce
Amelia, meromelia
kończyna górna
Amelia, meromelia
kończyna dolna
rozszczep warg
górna warga
ciezkie wady słuchu , głuchota
uszy
Microphthalmia, zaćma, jaskra
oczy
hipoplazja szkliwa
zeby
rozszczep podniebienia
podniebienie
maskulinizacja dziewczynek
zewnetrzne narzady plciowe
śmierc zarodka i samoistne poronienie
wady wrodzone
zaburzenia funkcji i mniejsze uszkodzen

- W sytuacji w której pacjentka wymaga terapii wielolekowej w I trymestrze

należy rozważyć zastosowanie antybiotyków antracyklinowych w połączeniu z alkaloidami vinca, lub

rozpocząć leczenie terapią jednoczynnikową i po 12 tygodniach przejść na schemat wielolekowy.

Anthracyclinę powinno zastępować się doxorubiciną lub epirubiciną [16].

16. Greenlund LJ, Letendre L, Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. Leuk Lymphoma 2001; 41: 571–77.

- Requena i współpracownicy [23] zaproponowali podawanie niskich dawek cytostatyków podczas trwania ciąży, tak aby osiągnąć remisję, a tuż po porodzie przeprowadzenie pełnego leczenia konsolidacyjnego w standardowych dawkach terapeutycznych.

23. Murray CL, Reichert JA, Anderson J, Twiggs LB. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy: a case report. JAMA 1984; 252: 2607–08.

- Przeciwnicy tej koncepcji [16] uważają że dawki terapeutyczne u kobiety ciężarnej mogą być nie adekwatne ze względu na zwiększoną objętość osocza i nerkowy klirens leków, szybsze procesy utleniania w wątrobie oraz trzecią przestrzeń płynowa utworzoną przez płyn owodniowy. Wymienione cechy same w sobie obniżają stężenia aktywnych leków więc redukcja dawek terapeutycznych może prowadzić do nawrotu.

16. Greenlund LJ, Letendre L, Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. Leuk Lymphoma 2001; 41: 571–77.

- Poród powinien być zaplanowany na 2 do 3 tygodnie po zakończeniu chemioterapii, w celu umożliwienia powrotu prawidłowej czynności szpiku (około 35 hbd).

- Dzieciom i dorosłym, którym podano chemioterapię przeciwko chłoniakowi, zagraża wtórna białaczka w przeciągu 10 lat [24].

24. Scialli AR, DeSesso JM, Goeringer GC. Taxol and embryonic development in the chick. Teratog Carcinog Mutagenesis 1994; 14:23–30.

- Ryzyko wtórnej choroby złośliwej u noworodków, narażonych na chemioterapię w życiu płodowym, jest nieznane.

- Nie zaobserwowano żadnych przypadków wtórnej białaczki u dzieci eksponowanych w życiu płodowym na czynniki chemioterapeutyczne.

Dziękuję za uwagę