

GEBELİK İÇİN İLAÇLARIN GÜVENLİK KATEGORİLERİ

11. BÖLÜM

Serdar BALCI¹

GİRİŞ

Bu bölümde gebelikte kullanılan ilaçların kategorik sınıflamasından ve kemoterapi rejimlerinde yer alan ilaçların olası zararlarından bahsedeceğiz.

1979 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi olası fetal yan etkilere göre ilaçları kategorize eden bir sınıflama oluşturdu. Buna göre :

- Kategori A: Gebelikte kullanılması nisbeten güvenlidir.
- Kategori B: Bilinen bir riski yok; ancak kontrollü insan çalışmaları da yoktur.
- Kategori C: Hakkında çok az bilgi bulunan veya hiç bilgisi olmayan ajanlar. Çoğunlukla yeni ilaçlar bu kategoride yer alır.
- Kategori D: Kesin bir riski olan, ancak fayda-zarar hesabı yapılarak gebelikte kullanımını gerekli görülebilen ilaçlardır.
- Kategori X: Kesin bir risk oluşturur. Vereceği potansiyel zarar edinecek faydanın üzerinde olduğundan kontrendikedir.

Gelişen dünyada anne olma yaşı gittikçe artmakta, buna bağlı olarak gebeliği sırasında kanser tanısı konan kadın sayısı da gittikçe büyümektedir. Artan yaş kansere bağlı morbidite olasılığını da arttırmaktadır. Gebelik sırasında kanser tanısı her 1000 kadında 1 sıklığında tespit edilmektedir. En sık görülenler meme kanseri, rahim ağzı kanseri, tiroid kanseri, lenfoma ve malign melanomadır.

Kemoterapi uygulamalarının kaçınılmaz olduğu bazı kanser vakaları gebelikte tespit edilebilir; ancak gebeliğin doğası gereği bu alanda yapılmış klinik araştırmaların yetersizliğinden dolayı uygulanacak ilaçların etkileri konusunda sınırlı miktarda kanıt bulunmaktadır. Prensipte olarak tüm kemoterapi ilaçları D gurubudur ve gebelikte kontrendikedir. Tanı konulan hastalığın evresine, seyrine göre multidisipliner yaklaşımla fayda-zarar hesabı yapılarak ilaç uygulamaları gerçekleştirmek doğru olacaktır.

¹ Öğr. Gör., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, serdarbal@hotmail.com

SONUÇ

Gebelikte kanser tedavisi alanında aydınlatılması gereken birçok nokta vardır. Örneğin antikanser ilaçların dozları hesaplanırken gebelikteki vücut ağırlığı ve/veya vücut yüzey alanı ölçüleri mi yoksa gebelik öncesindeki değerlerin mi baz alınacağı ile ilgili kanıta dayalı bilgi yoktur. Ek olarak, gebelikte plazma hacmi ve kalp debisi ikinci üç ay sonuna kadar artmaya devam eder, bu da artan glomerüler filtrasyon hızı ve kreatinin klirensine neden olur. Bu değişiklikler antikanser ilaçların plazma konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir.

Yapılan kohort çalışmalarda gebelikte meme kanseri hastalarının tedavi sonuçları ile gebe olmayan hastalarla karşılaştırıldığında hiçbir farklılık saptanmamıştır. Buna göre klinik uygulamada daha düşük dozlar uygulanabilir. Annede maksimum etkiyi sağlayacak antikanser ilaçların uygulanacağı optimal doz, farmakokinetik dikkate alınarak belirlenmelidir. Bununla birlikte, durumun karmaşıklığı ve bireysel çeşitlilik nedeniyle bu son derece zordur. En azından, antikanser ilaçların dozunun azaltılmasının nedeni gebelik olmamalıdır.

Bununla birlikte, yeni moleküler hedefli ilaçlar ve bağışıklık sistemi kontrol noktası inhibitörleri gibi ilaç tedavilerinde güncel gelişmeler olmuştur. Bugüne kadar sitotoksik ajanlar kullanılarak kazanılan bilgiler özellikle yeni tip ilaçlarda gebelik için tamamen geçerli değildir. Bu nedenle gebelikte kanser hastalarının tedavisi, büyük ölçüde bilinmeyen bir alan olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registrybased cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27:45–51.
2. Azim HA Jr, Peccatori FA, Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2010;36:101–9.
3. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi160–70.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Version 1.2016.
5. Doll RC, Ringenberg QS, Yarbo JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337–46.
6. Amant F, Han SN, Gziri MM, Dekrem J, et al. Chemotherapy during pregnancy. *Curr Opin Oncol* 2012;24:580–6.
7. Smit JW, Huisman MT, van Tellingen O, et al. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *J Clin Invest* 1999;104:1441–7.
8. National Toxicology Program. NTP monograph: developmental effects and pregnancy outcomes associated with cancer chemotherapy use during pregnancy. *NTP Monogr* 2013:i–214.

9. Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, et al. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a baboon model. *Gynecol Oncol* 2010;119:594–600.
10. Calsteren KV, Verbesselt R, Devlieger R, et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1456–64.
11. Van Calsteren K, Verbesselt R, Van Bree R, et al. Substantial variation in transplacental transfer of chemotherapeutic agents in a mouse model. *Reprod Sci* 2011;18:57–63.
12. Boike GM, Deppe G, Young JD, et al. Chemotherapy in a pregnant rat model. 2.5-fluorouracil: nonlinear kinetics and placental transfer. *Gynecol Oncol* 1989;34:191–4.
13. Marnitz S, Köhler C, Oppelt P, et al. Cisplatin application in pregnancy: first in vivo analysis of 7 patients. *Oncology* 2010;79:72–7.
14. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, et al. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 2006;91:1426–7.
15. Decker M, Rothermundt C, Holländer G, et al. Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol* 2006;7:693–4.
16. Gil S, Goetgheluck J, Paci A, et al. Efficacy and safety of gefitinib during pregnancy: case report and literature review. *Lung Cancer* 2014;85: 481–4.
17. Ji Y, Schwartz J, Hartford A, et al. Successful treatment of non-small cell lung cancer with erlotinib throughout pregnancy. *JAMA Oncol* 2015;1:838–40.
18. Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y, et al. Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:169–75.
19. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:683–9.
20. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010;16:76–82.
21. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012;13:887–96.
22. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol* 2012;13:256–64.
23. Dotters-Katz S, McNeil M, Limmer J, et al. Cancer and pregnancy: the clinician's perspective. *Obstet Gynecol Surv* 2014;69:277–86.
24. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 2015;373:1824–34.
25. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992;152:573–6.
26. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283–91.
27. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219–26.
28. Azim HA Jr, 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.
29. Meyer-Wittkopf M, Barth H, Emons G, Schmidt S. Fetal cardiac effects of doxorubicin therapy for carcinoma of the breast during pregnancy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:62–6.
30. Niedermeier DM, Frei-Lahr DA, Hall PD. Treatment of acute myeloid leukemia during the second and third trimesters of pregnancy. *Pharmacotherapy* 2005;25:1134–40.
31. Baumgärtner AK, Oberhoffer R, Jacobs VR, et al. Reversible foetal cerebral ventriculomegaly and cardiomyopathy under chemotherapy for maternal AML. *Onkologie* 2009;32:40–3.
32. Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:931–56.

33. Johnson TN, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Development of CYP2D6 and CYP3A4 in the first year of life. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:670–1.
34. Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, et al. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2012;23:3016–23.
35. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:394–403.
36. D’Incalci M, Sessa C, Colombo N, et al. Transplacental passage of cyclophosphamide. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1681–2.
37. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Talavera A, et al. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991;36:243–8.
38. Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, et al. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980;64:679–83.
39. Enns GM, Roeder E, Chan RT, et al. Apparent cyclophosphamide (cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet* 1999;86:237–41.
40. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010;46:3158–68.
41. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:3355–77.
42. Dilek I, Topcu N, Demir C, et al. Hematological malignancy and pregnancy: a single-institution experience of 21 cases. *Clin Lab Haematol* 2006;28:170–6.
43. Fadilah SA, Leong CF, Jamil MY, et al. Pregnancy complicated by Hodgkin’s disease. *Med J Malays* 2006;61:358–60.
44. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002;7:279–87.
45. Peres RM, Sanseverino MT, Guimarães JL, et al. Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:1551–9.
46. Wagner VM, Hill JS, Weaver D, et al. Congenital abnormalities in baby born to cytarabine treated mother. *Lancet* 1980;2:98–9.
47. Fassas A, Kartalis G, Klearchou N, et al. Chemotherapy for acute leukemia during pregnancy. Five case reports. *Nouv Rev Fr Hematol* 1984;26:19–24.
48. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012;379:580–7.
49. Caligiuri MA, Mayer RJ. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol* 1989;16:388–96.
50. Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, et al. Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group. *Cancer* 1987;60:1143–50.
51. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy—case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001;80:405–8.
52. Sarno MA, Mancari R, Azim HA Jr, et al. Are monoclonal antibodies a safe treatment for cancer during pregnancy? *Immunotherapy* 2013;5:733–41.
53. Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2009;86:328–44.
54. Lee KF, Simon H, Chen H, et al. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature* 1995;378:394–8.
55. Ni J, Ni Y, Wang X, et al. Application of a gene vaccine targeting HER-2/neu in immunoreception. *DNA Cell Biol* 2004;23:807–14.
56. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006;106:237–46.
57. Zagouri F, Sergeantanis TN, Chrysikos D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:349–57.

58. . Goodyer PR, Fata J, Mulligan L, et al. Expression of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in human fetal kidneys. *Mol Cell Endocrinol* 1991;77:199–206.
59. Goodyer PR, Cybulsky A, Goodyer C. Expression of the epidermal growth factor receptor in fetal kidney. *Pediatr Nephrol* 1993;7:612–5.
60. Cheung CY. Vascular endothelial growth factor activation of intramembranous absorption: a critical pathway for amniotic fluid volume regulation. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:63–74. early human placenta. *Acta Histochem* 2007;109:257–65.
61. Shingo Miyamoto, Manabu Yamada, Yasuyo Kasai, et al. Anticancer drugs during pregnancy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2016, 46(9) 795–804.
62. Molly Brewer, Angela Kueck, Carolyn D. Runowicz. Chemotherapy in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Volume 54, Number 4, 602–618.