

Ciclofosfamide - L01AA01

Agente alchilante di per sè inattivo (non tossico), che viene trasformato dalle fosforamidasi (enzimi presenti in alte percentuali in molti tumori, ma poco presenti nelle cellule normali) in metaboliti attivi, fosforamide mostarda e acroleina (Mirkes 1985). Questo meccanismo d'azione determina una certa selettività della ciclofosfamide per le cellule tumorali, con risparmio delle cellule sane. Brevettato nel 1962.

Segnalazioni di casi e studi di coorte senza controlli

- Sono segnalati in letteratura più di 20 nati sani esposti nel 1° trimestre di gravidanza a ciclofosfamide da sola o in associazione (Marazzini e Macchi 1966, Sinkowcs e Shullenberger 1969, Coates 1970, Maher e Schreiner 1970, Lergier 1974, Symington et al 1977, Rosenshein et al 1979, Blatt et al 1980, Pizzuto et al 1980, Card 1980, Falkson 1980, Garcia et al 1981, Sosa Munoz et al 1983, Reynoso 1987, Aviles 1988 e 1991, Andreadis et al 2004).
- Greenberg e Tanaka (1964): 1 nato di basso peso esposto dalla 4° alla 11° settimana di gravidanza a ciclofosfamide e.v. e radioterapia per morbo di Hodgkin materno, con palatoschisi, ponte nasale piatto, ipoplasia della falange media del quinto dito, assenza bilaterale dell'alluce, appendice cutanea addominale ed ernia inguinale bilaterale.
- Coates (1970): 1 nato esposto nel 1° trimestre di gravidanza a ciclofosfamide per sindrome nefrosica materna, con emangioma ed ernia ombelicale.
- Toledo et al (1971): 1 feto (IVG) di 6 mesi esposto nel primo trimestre di gravidanza a ciclofosfamide e radioterapia per morbo di Hodgkin materno, con assenza totale delle dita dei piedi e arteria coronaria singola.
- Stern e Johnson (1982): 1 feto (IVG) esposto a ciclofosfamide con assenza delle dita.
- Sosa Munoz et al (1983): 2 nati esposti a ciclofosfamide e altri antitumorali nel primo trimestre, uno con anomalie minori, l'altro con "malformazioni gravi" non specificate, deceduto.
- Murray et al (1984): 1 nato esposto nel 1° trimestre a ciclofosfamide, radioterapia e doxorubicina con presentava ano imperforato, fistola retto-vaginale e ritardo d'accrescimento.
- Reynoso et al (1987): gravidanza multipla esposta a ciclofosfamide e prednisone dall'inizio della gravidanza fino a 4 settimane prima del parto alla 37° settimana. Dei due gemelli la femmina, all'età di 17 anni mostrava un normale sviluppo fisico, sessuale e psichico; il maschio presentava emimelia dell'arto superiore destro con assenza del pollice, atresia esofagea, alterazione della vena cava, criptorchidismo bilaterale, doppio distretto renale bilaterale, ritardo mentale a 11 anni, neuroblastoma surrenale a 14 anni, carcinoma metastatico della tiroide a 16 anni.
- Mulvihill et al (1987): 1 nato morto esposto dalla 6° settimana di gestazione a mercaptopurina e dalla 8° a ciclofosfamide con polidattilia.
- Kirshon et al (1988): 1 nato esposto a ciclofosfamide in 15° e 46° giornata di gravidanza con assenza dei pollici, palatoschisi, blefarofimosi, microftalmia, ipotonia e ritardo dello sviluppo a 10 mesi.
- Aviles e Nitz (1988), Aviles et al (1991): 21 nati sani esposti a ciclofosfamide ed altri antineoplastici in gravidanza, 11 dei quali nel 1° trimestre.
- Mutchinick et al (1992): un esposto solo a ciclofosfamide, 1.200 mg, alla 5°-6° settimana di gestazione per trattamento LES materno con difetti multipli non meglio specificati.
- Zemlickis et al (1993): gravidanza gemellare esposta a ciclofosfamide e prednisone. Dei due gemelli il maschio con difetti congeniti multipli, basso QI, sviluppò ad 11 anni un tumore papillare della tiroide e a 14 anni un neuroblastoma; la femmina non presentava difetti congeniti né sviluppò in seguito patologie neoplastiche.
- Enns et al (1999): 1 nato esposto nel 1° trimestre a ciclofosfamide ed altri farmaci per trattamento di una forma di LES materna, con ritardo dell'accrescimento, microbrachicefalia, craniosinostosi, dismorfismi facciali (blefarofimosi, ponte nasale piatto, anomalie orecchio estremo, ipotelorismo, micrognatia), ipoplasia del pollice ed assenza del 4° e 5° dito dei piedi. L'autore di questa segnalazione propone l'esistenza di un quadro sindromico specifico.
- Paskulin et al (2005): 1 nato esposto dal concepimento alla 16° settimana di gravidanza a ciclofosfamide, 5-fluorouracile e adriamicina, con palato ogivale, microcefalia, ponte nasale piatto, sindattilia bilaterale, altri difetti minori delle mani e ritardo dello sviluppo psicomotorio.

Effetti fetoneonatali: non effetti cardiotossici neonatali in esposto nel 2° trimestre a ciclofosfamide e doxorubicina (Meyer-Wittkopf et al 2001). Sono segnalati in letteratura più di 80 nati senza difetti congeniti esposti dopo il 1° trimestre a ciclofosfamide da sola o in associazione con altri farmaci antineoplastici (Lacher 1966, Krueger 1976, Sears 1976, Ortega 1977, Durodola 1979, Weed et al 1979, Daly 1980, Pizzuto 1980, Schartz 1981, Lowenthal 1982, Awidi 1983, Berrebi 1983, Haerr 1985, Reynoso 1987, Sigler et al 1988, Turchi 1988, Kim e Park 1989, Aviles et al 1991, Kim et al 1992, Theriault et al 1992, Henderson et al 1993, Luisiri et al 1997, Dayoan et al 1998, Berry et al 1999, Kart et al 2001, Meyer-Wittkopf et al 2001, Huang et al 2004, Ginopoulos et al 2004, Ring et al 2005, Kerr 2005).

Scheda tecnica: "Non impiegare durante il primo trimestre di gravidanza; durante la seconda metà della gravidanza il prodotto va somministrato soltanto nei casi di assoluta necessità".

Conclusioni: La ciclofosfamide è teratogena, l'evidenza deriva solo da segnalazione di casi, peraltro esposti per lo più anche ad altri anti-tumorali. Più spesso sembrano essere presenti difetti multipli di varia natura (es.: craniosinostosi, facies peculiare, ipo-agenesie degli arti, palatoschisi, difetti oculari). Schardein (2000) utilizzando l'insieme di segnalazioni cliniche apparse in letteratura attribuisce all'esposizione a ciclofosfamide nel 1° trimestre di gravidanza un rischio di difetti congeniti intorno al 33%. Tale stima deriva solo dai casi pubblicati in cui vi è un sottoriferimento di nati sani e va considerata come stima massima. L'uso nel 2° e 3° trimestre non sembra rappresentare un rischio particolare per il feto, sebbene siano stati descritti effetti mielosoppressivi.

Bibliografia

- Andreadis C, Charalampidou M, Diamantopoulos N et al. Combined chemotherapy and radiotherapy during conception and first two trimesters of gestation in a woman with metastatic breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:252-255.
- Aviles A, Diaz-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.
- Aviles A, Niz J. Long-term follow-up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. *Med Pediatr Oncol* 1988;16:3-6.
- Awidi A, Tarawneh H, Shubair K, et al. Acute leukemia in pregnancy: report of five cases treated with combination which included a low dose of Adriamycin. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;881-884.
- Berrebi A, Schattner A, Molgilner BM. Disseminated Burkitt's lymphoma during pregnancy. *Acta Haematol* 1983;70:139-140.
- Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol*. 1999;17:855-861.
- Blatt J, Mulvihill JJ, Ziegler JL et al. Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980;69:828-832.
- Card RT, Holmes IH, Sugarman RG, et al. Successful pregnancy after high dose chemotherapy and marrow transplantation for treatment of aplastic anemia. *Exp Hematol* 1980;8:57-60.
- Coates A. Cyclophosphamide in pregnancy. *Austr NZ J Obstet Gynaecol* 1970;10:33-34.
- Daly H, McCann SR, Hanratty TD, et al. Successful pregnancy during combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 1980;64:154-156.
- Dayoan ES, Dimen LL, Boylen CT. Successful treatment of Wegener's granulomatosis during pregnancy: a case report and review of the medical literature. *Chest* 1998;113:836-838.
- Durodola JI. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J Natl Med Assoc* 1979;71:165-166.
- Enns GM, Roeder E, Chan RT, et al. Apparent cyclophosphamide (Cytosan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet* 1999;86:237-241.
- Falkson HC, Simson IW, Falkson G. Non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Cancer* 1980;45:1679-1682.

- Garcia V, San Miguel J, Borrasca AL. Doxorubicin in the first trimester of pregnancy. *Ann Intern Med* 1981;94:547.
- Ginopoulos PV, Michail GD, Kourounis GS. Pregnancy associated breast cancer: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:261-263.
- Greenberg LH, Tanaka KR. Congenital anomalies probably induced by cyclophosphamide. *JAMA* 1964;188:423-426.
- Haerr RW, Pratt AT. Multiagent chemotherapy for sarcoma diagnosed during pregnancy. *Cancer* 1985;56:1028-1033.
- Henderson CE, Elia G, Garfinkel D, et al. Platinum chemotherapy during pregnancy for serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993;49:92-94.
- Huang HP, Fang CN, Kan YY. Chemotherapy for ovarian mucinous cystadenocarcinoma during pregnancy: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:635-636.
- Kart Koseoglu H, Yucel AE, Kunefeci G, et al. Cyclophosphamide therapy in a serious case of lupus nephritis during pregnancy. *Lupus* 2001;10:818-820.
- Kerr JR. Neonatal effects of breast cancer chemotherapy administered during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2005;25:438-441.
- Kim DS, Moon H, Lee JA, Park MI. Anticancer drugs during pregnancy: are we able to discard them? *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:265-266.
- Kim DS, Park MI. Maternal and fetal survival following surgery and chemotherapy of endodermal sinus tumor of the ovary during pregnancy: a case report. *Obstet Gynecol* 1989;73:503-507.
- Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, et al. Teratogenic effects of first trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol* 1988;72:462-464.
- Krueger JA, David RB, Field C. Multiple-drug chemotherapy in the management of acute lymphocytic leukemia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1976;48:324-327.
- Lasher MJ, Geller W. Cyclophosphamide and vinblastine sulphate in Hodgkins disease during pregnancy. *JAMA* 1966;195:486-488.
- Lergier JE, Jimenez E, Maldonado N et al. Normal pregnancy in multiple myeloma treated with cyclophosphamide. *Cancer* 1974;34:1018-1022.
- Lowenthal RM, Funnell CF, Hope DM, et al. Normal infant after combination chemotherapy including teniposide for Burkitt's lymphoma in pregnancy. *Med Pediatr Oncol* 1982;10: 165-169.
- Luisiri P, Lance NJ, Curran JJ. Wegener's granulomatosis in pregnancy. *Arthritis Rheum* 1997;40:1354-1360.
- Maher JF, Schreiner GE. Treatment of lupus nephritis with azathioprine. *Arch Intern Med* 1970;125:293-298.
- Marazzini F, Macchi L. Two normal pregnancies in patients receiving Cytoxan for Hodgkin's disease. *Ann Ostet Ginecol* 1966;88:825-834.
- 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;18:62-66.
- Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, Zarrabi MH. Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group. *Cancer* 1987;60:1143-1150.
- Murray CL, Reichert JA, Anderson J, Twiggs LB. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. *JAMA* 1984;252:2607-2608.
- Mutchinick O, Aizpuru E, Grether P. The human teratogenic effect of cyclophosphamide. *Teratology* 1992;45(3):329.
- Ortega J. Multiple agent chemotherapy including Bleomycin of non-Hodgkin's lymphoma during pregnancy. *Cancer* 1977;40:2829.
- Paskulin GA, Gazzola Zen PR, de Camargo Pinto LL, et al. Combined chemotherapy and teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:634-637.
- Pizzuto J, Aviles A, Noriega L et al. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980;64:679-683.
- Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA et al. Acute leukemia during pregnancy: the Toronto leukemia study group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 1987;5:1098-1106.
- Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005;23:4192-4197.

- Rosenshein NB, Grumbine FC, Woodruff JD, Ettinger DS. Pregnancy following chemotherapy for an ovarian immature embryonal teratoma. *Gynecol Oncol* 1979;8:234-239.
- Schwartz PE, Vidone RA. Pregnancy following combination chemotherapy for a mixed germ cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1981;12:373-378.
- Sears HF, Reid J. Granulocytic sarcoma, local presentation of a systemic disease. *Cancer* 1976;37:1808.
- Sinkowics JG, Shullenberger CC. Pregnancy and systemic malignant disease, abstracted. *Cancer Chemother Rep* 1969;53:94.
- Sosa Munoz JL, Perez Santana MT, Sosa Sanchez R, Labardini JR. Acute leukemia and pregnancy. *Rev Invest Clin* 1983;35:55-58.
- Stern JL, Johnson TRB jr. Antineoplastic drugs and pregnancy. in *Drug Use in Pregnancy*. Ed JR Niebyl, Lea & Febiger Philadelphia 1982.
- Symington GR, Mackay IR, Lambert RP. Cancer and teratogenesis: infrequent occurrence after medical use of immunosuppressive drugs. *Aust NZ J Med* 1977;7:368.
- Theriault RL, Stallings CB, Buzdar AU. Pregnancy and breast cancer: clinical and legal issues. *Am J Clin Oncol* 1992;15:535-539.
- Toledo TM, Harper RC, Moser RH. Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy. *Ann Intern Med* 1971;74:87-91.
- Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988;61:435-440.
- Weed JC jr, Roh RA, Mendenhall HW. Recurrent endodermal sinus tumor during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;54:653-656.
- Zemlickis D, Lishner M, Erlich R, Koren G. Teratogenicity and carcinogenicity in a twin exposed in utero to cyclophosphamide. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 1993;13:3:139-143.

Aggiornamento
 Settembre 2005
 Andreadis et al 2004
 Paskulin et al 2005