

## TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS EN EL EMBARAZO

NORMA E. TARTAS, MARIA C. FONCUBERTA, JULIO C. SANCHEZ AVALOS

*Departamento de Hematología, Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires*

**Resumen** La neoplasia hematológica más frecuente en la mujer gestante es el linfoma de Hodgkin. Con menor frecuencia se han comunicado leucemias agudas o linfomas no Hodgkin (LNH). En los últimos años se han introducido nuevos fármacos que han cambiado el pronóstico de neoplasias como la leucemia promielocítica aguda, los linfomas no Hodgkin y la leucemia mieloide crónica. Se presenta aquí información actualizada sobre drogas y tratamientos, desarrollo de nuevos fármacos, mecanismo de acción, aplicación clínica, experiencias y resultados del tratamiento, efectos secundarios y teratogénicos, a fin de orientar a hematólogos, oncólogos y pediatras. El equipo médico debe ofrecer el tratamiento más eficaz disponible para alcanzar la curación o remisión de la enfermedad, e informar acerca de sus posibles riesgos para la madre y el feto, así como los derivados por la demora de su aplicación.

**Palabras clave:** neoplasias hematológicas, quimioterapia, radioterapia, embarazo

**Abstract** *Treatment of hematologic neoplasms during pregnancy.* The most common hematological malignancy in pregnant patients is Hodgkin's lymphoma, but other diseases such as chronic and acute leukemia or non Hodgkin's lymphoma have also been reported. In the last decade, new drugs have changed the prognostic of acute promyelocytic leukemia, chronic myeloid leukemia and non Hodgkin's lymphoma. Herein we present updated information on drugs and treatments, new developments, mechanism of action, clinical application, experience on treatment outcomes, adverse effects and teratogenesis, with the objective of orienting hematologists, oncologists and pediatricians. The medical team should offer the most efficient treatment available in order to achieve cure or remission of the disease, and also inform on possible risks for the mother and the fetus, as well as those derived from the delay in treatment application.

**Key words:** hematologic neoplasms, chemotherapy, radiotherapy, pregnancy

El diagnóstico de una neoplasia hematológica durante el embarazo constituye un problema terapéutico. La gravedad pronóstica para la madre y el niño, el marco regulatorio legal del aborto y las creencias religiosas plantean situaciones donde las resoluciones nunca son simples.

La neoplasia hematológica más frecuente en las pacientes gestantes es el linfoma de Hodgkin (LH) con una incidencia de 1:1000-6000 embarazos<sup>1</sup>. Los linfomas no Hodgkin (LNH) son infrecuentes, siendo el linfoma difuso de células grandes (LDCG), el linfoma linfoblástico (LL) y el linfoma de Burkitt (LB) los más comunicados<sup>1-5</sup>.

Las leucemias agudas (LA) se presentan en 1:100 000 embarazos, siendo la más frecuente la leucemia mieloide aguda (LMA)<sup>6</sup>. En las últimas dos décadas ha aumentado la frecuencia de comunicaciones sobre leucemia mieloide crónica (LMC) en pacientes embarazadas, y esto

probablemente se relacione con el aumento de edad promedio de la población gestante o con una menor edad de presentación de la enfermedad<sup>1, 3-6</sup>.

La incorporación de nuevas drogas en el tratamiento de estas neoplasias, como el inhibidor de la tirosinaquinasa, el imatinib mesilato en la LMC, o el anticuerpo anti CD20 (rituximab) en los LNH y otros síndromes linfoproliferativos "B", ha significado un cambio trascendente en el tratamiento de estas enfermedades, por lo que consideramos de interés actualizar el tema de estos nuevos recursos terapéuticos en el embarazo.

### Efectos de la terapéutica antineoplásica sobre el feto

Los agentes antineoplásicos actúan sobre las células que se encuentran en rápida división, por lo que su efecto tóxico sobre el embrión y el feto es esperable y ha sido comprobado en modelos experimentales animales<sup>7-9</sup>. La administración de drogas quimioterápicas a la madre en las dos primeras semanas de embarazo probablemente resulte en la muerte fetal. Desde la segunda semana del

Recibido: 6-XI-2006

Aceptado: 20-VII-2007

**Dirección postal:** Dra. Norma Tartas. Rawson 2537, 1636 Olivos, Buenos Aires, Argentina  
Fax (54-11) 4963-0120

e-mail: ntartas@interar.com.ar

embarazo se inicia la organogénesis, la que se completa al final del primer trimestre, y la teratogénesis ocurre cuando las drogas son administradas en este período<sup>9</sup>.

Existen órganos de crecimiento autolimitado y otros como el sistema nervioso, el ojo o el tejido hematopoyético que continúan desarrollándose intraútero a lo largo de la gestación, por lo cual la quimioterapia es potencialmente tóxica en estos órganos durante todo el embarazo<sup>9</sup>. La exposición fetal a antimetabolitos como el metotrexate es sumamente peligrosa durante el período de organogénesis, habiéndose comunicado disostosis craneal, hipertelorismo, anormalidades de los pabellones auriculares, anormalidades cerebrales, paladar hendido y anormalidades de los miembros, anomalías que alcanzan una incidencia del 19%<sup>1, 7-9</sup>.

La introducción del ácido transretinoico (ATRA) constituye un hito en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LPA) o M3. El ATRA es un análogo sintético de la vitamina A y su administración a pacientes con LPA en el tratamiento de inducción unido a quimioterapia con antraciclinas, resulta en 85% de remisiones completas con remisión molecular<sup>10</sup>. En la actualidad se considera que la LPA es la LMA de mejor pronóstico, ya que un porcentaje alto de pacientes se curan con la primera línea de tratamiento<sup>11</sup>.

Entre septiembre de 1982 y julio de 1984 se comunicaron a *Hoffman-La Roche* y a la *Food and Drug Administration* (FDA), datos sobre niños cuyas madres recibieron isotretinoína durante el 1<sup>er</sup> trimestre del embarazo. Se registraron 154 embarazos en pacientes tratadas con ATRA, la mayoría de ellas por acné. Se comunicaron 95 abortos electivos, 12 abortos espontáneos, 21 niños malformados y 26 niños normales.

Considerando los casos retrospectivos, se calcula que la exposición fetal al análogo de la vitamina A en el 1<sup>er</sup> trimestre del embarazo tiene un riesgo de malformaciones congénitas del 25.6%<sup>12</sup>. Se describieron anomalías de los pabellones auriculares, micrognatia, paladar hendido, defectos conotruncuales cardíacos y del arco aórtico, anormalidades retinales o del nervio óptico, defectos tímicos y malformaciones del sistema nervioso central<sup>12</sup>. Actualmente se considera que el ATRA tiene un alto riesgo teratogénico y su administración está contraindicada en el 1<sup>er</sup> trimestre del embarazo<sup>6, 12</sup>.

Los agentes alquilantes como el busulfan, la ciclofosfamida, el clorambucilo y las mostazas nitrogenadas tienen un riesgo teratogénico estimado del 13%, pudiendo provocar alteraciones cromosómicas, polidactilia, sindactilia y arteria coronaria única<sup>13</sup>. La procarbazona (PCZ) es una droga empleada actualmente en el esquema BEACOPP escalado (bleomicina, etopósido, adriablastina, ciclofosfamida, vincristina, PCZ y prednisona). Este esquema ha mostrado un 85% de remisiones completas en el LH avanzado<sup>14</sup>. La PCZ es altamente teratogénica en modelos experimentales animales, y en

humanos se han relatado malformaciones cardíacas, malposición renal, abortos espontáneos, malformación de dedos, hemangiomas e hidrocefalia<sup>7, 8</sup>. El empleo de PCZ está contraindicado en el 1<sup>er</sup> trimestre del embarazo, por lo que la paciente embarazada con LH avanzado es usualmente tratada con ABVD (adriablastina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina)<sup>15</sup>.

Los antraciclinas pasan con dificultad la placenta, que tiene alta expresión de glicoproteína P (GpP)<sup>16</sup>. La GpP interviene en el transporte de sustratos a través de la placenta y en los mecanismos naturales de detoxificación del feto, participa de la bomba de eflujo celular de las antraciclinas así como también de los alcaloides vincristina y vinblastina<sup>16, 17</sup>. A pesar de estos datos sobre fisiología placentaria, se han relatado malformaciones por vincristina y vinblastina en fetos expuestos durante el 1<sup>er</sup> trimestre<sup>18, 19</sup>.

Recientemente se ha demostrado que la idarrubicina (IDA), una antraciclina de uso creciente en las LA, atraviesa la barrera placentaria. Hay comunicaciones de casos aislados de miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca transitoria en neonatos cuyas madres fueron tratadas con IDA en el 3<sup>er</sup> trimestre del embarazo, lo que pone en duda la inocuidad de su indicación<sup>20</sup>.

El imatinib mesilato (*Glivec*<sup>®</sup>) es una fenilamino-pirimidina inhibidora de la BCR-ABL tirosinaquinasa, que se expresa en las células de la LMC pero no en células normales. Su utilización en la primera línea de tratamiento de la LMC produce remisiones hematológicas, citogenéticas y moleculares en un alto porcentaje de los pacientes en la primera fase crónica de esta enfermedad<sup>21-22</sup>.

Estudios en animales han demostrado efectos teratogénicos y embriotóxicos del imatinib, por lo que se desaconseja su administración durante el embarazo<sup>23</sup>.

Se han comunicado pacientes embarazadas en tratamiento con esta droga, la mayoría de ellas por LMC<sup>23-26</sup>. La exposición al imatinib determinó la realización de abortos electivos y se documentaron abortos espontáneos<sup>23-25</sup>. Se comunicaron anomalías congénitas de gravedad variable como craneostosis, paladar hendido, hemivértebra, polidactilia, exónfalo voluminoso, doble riñón derecho o riñón único, hipospadias, hipoplasia pulmonar, hidrocefalia, meningocele e hipoplasia cerebelosa<sup>23-24</sup>. La recomendación actual en pacientes con LMC que se embarazan bajo tratamiento con imatinib es cambiar la droga por  $\alpha$ -interferón ( $\alpha$ -IFN), el que por su alto peso molecular no atraviesa la placenta y ha sido exitosamente empleado en pacientes embarazadas con LMC<sup>27</sup>. Otro avance importante de la última década fue la introducción del rituximab (*Mabthera*<sup>®</sup>), un anticuerpo monoclonal anti CD 20, en el tratamiento de las neoplasias linfoides B<sup>28</sup>. El rituximab se emplea en la primera línea del tratamiento de los LNH, es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano) que se une específicamente al antígeno transmembrana CD20, produciendo lisis celular depen-

diente de la vía del complemento y citotoxicidad dependiente de anticuerpos, a la vez que potencia la actividad apoptótica de la quimioterapia<sup>28</sup>. En pacientes con LNH-B se administra conjuntamente con diversos esquemas quimioterápicos, especialmente el CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona)<sup>29</sup>. Estudios controlados han demostrado un incremento significativo en la sobrevida global y en la sobrevida libre de enfermedad en los enfermos con linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B) tratados con R-CHOP<sup>29</sup>. El rituximab atraviesa la placenta y su administración fue comunicada en tres pacientes embarazadas durante el 1<sup>er</sup> y el 2<sup>o</sup> trimestre. Los tres bebés fueron normales, excepto bajo peso al nacer en un caso y linfopenia con neutropenia transitorias en otro<sup>30-32</sup>.

Las alteraciones más frecuentes en los recién nacidos cuyas madres reciben drogas quimioterápicas en el 2<sup>do</sup> y el 3<sup>er</sup> trimestre del embarazo, son bajo peso al nacer y citopenias sanguíneas<sup>1, 2, 7-9</sup>. Otras alteraciones comunicadas en niños expuestos a quimioterapia intraútero son trisomía C por citosina arabinósido en un niño cuya madre recibió la droga en el 2<sup>do</sup> trimestre, y carcinoma de células claras de vagina en una niña cuya madre recibió dietilstilbestrol (DES)<sup>33-34</sup>.

Sin embargo, Avilés y col. efectuaron un seguimiento prolongado de niños que recibieron quimioterapia intraútero, porque sus madres padecían leucemia o linfoma y no han encontrado anomalía alguna en su desarrollo posterior<sup>35</sup>. Si bien los datos clínicos disponibles son relativamente escasos y disímiles, debe considerarse que la exposición a agentes quimioterápicos es potencialmente dañina para el feto y debe evitarse en el 1<sup>er</sup> trimestre del embarazo, estando fundamentalmente contraindicados los antimetabolitos, la PCZ, el ATRA y los alquilantes<sup>7-9, 13</sup>. Tampoco puede excluirse que las alteraciones genéticas o inestabilidad cromosómica puedan en un futuro mediano aumentar la incidencia de cáncer en los niños expuestos intraútero a los agentes antineoplásicos. Aún no hay experiencia con nuevas moléculas inhibitoras de tirosinaquinasa como el dasatinib o el nilotinib, seguramente por su corto período de utilización.

Otro aspecto importante a destacar es que la ciclofosfamida, el etopósido, la hidroxiurea y la mitoxantrona pueden ser secretados por la leche materna por lo que en estos casos se recomienda suspender la lactancia<sup>8</sup>.

## Terapia radiante

El tratamiento radiante es utilizado en pacientes con LH y LNH, fundamentalmente cuando existen masas voluminosas. Las radiaciones son tóxicas para el embrión y el feto cuando exceden los 10 cGys, particularmente en el período de organogénesis<sup>36</sup>. Gran parte de la informa-

ción médica sobre las consecuencias de la irradiación terapéutica en mujeres gestantes se origina en la publicación de Dekaban<sup>37</sup>.

Una mujer joven con espondilitis reumatoidea recibió 12Gy en el área tóraco lumbar de la columna vertebral cuando se encontraba cursando la 10 a 12 semana de un embarazo inadvertido. Tuvo un bebé prematuro de 1300 g con microcefalia, trastornos del desarrollo, retardo mental, degeneración pigmentaria de la retina e hipoplasia cerebelosa. Dekaban estudió 15 casos adicionales que recibieron irradiación pelviana con una edad gestacional de 4 a 25 semanas. Cinco niños fallecieron, tres de ellos dentro de los cuatro días del parto. Los hallazgos de la necropsia fueron anemia grave, hemorragias, atrofia linfóide, sepsis, atrofia renal, hipoplasia cerebral y genital, fibrosis de la médula ósea y microftalmos<sup>37</sup>. La irradiación en las tres semanas de embarazo tiene un efecto del todo o nada, pudiendo resultar en aborto o reabsorción del embrión, o quedar indemne y no tener anomalías congénitas. En cambio, la irradiación en las 4 a 11 semanas de embarazo produce anomalías congénitas graves, en las semanas 11 a 16 se han relatado algunas anomalías oculares, esqueléticas y del desarrollo, además de microcefalia y retardo mental. Entre las semanas 16 a 20 se ha comunicado retardo del crecimiento y retraso mental, y después de la semana 30 no se han descrito anomalías congénitas estructurales<sup>36</sup>. Por todo ello se considera que la exposición fetal a una irradiación >10 cGy dentro de las doce primeras semanas de la gestación es indicación de interrupción del embarazo<sup>36, 38</sup>. Debido a las consecuencias de los bombardeos de Hiroshima y Nagasaki, se sabe que niños expuestos intraútero a las radiaciones durante las ocho a veinticinco semanas pos embarazo presentaron retardo mental grave, por lo que en realidad la irradiación sería potencialmente tóxica también en la edad intermedia de la gestación<sup>38</sup>.

Con la terapia radiante hay que considerar no sólo la dosis de radiación que proviene de la fuente externa, sino que también hay que calcular la dosis recibida por dispersión o *scatter*<sup>39</sup>. El delantal de plomo reduce el monto de irradiación externa que recibe el feto en un 15%; debido al *scatter* se calcula que con 35 Gy aplicados en el área mediastinal y cervical (manto), un feto recibe 3.5 a 14 cGy en el 1<sup>er</sup> trimestre, 31 a 49 cGy en el 2<sup>do</sup> trimestre y 129 a 248 cGy en el 3<sup>er</sup> trimestre<sup>39</sup>.

Creemos que la radioterapia en la paciente embarazada debe ser evitada, sobre todo considerando que en realidad su uso en el tratamiento actual de los linfomas es restringido. Una excepción podría ser una paciente con un LH estadio I cervical, asintomático, no voluminoso, especialmente considerando las nuevas modalidades de tratamiento radiante (tridimensional, de intensidad modulada, etc.)<sup>15</sup>.

## Linfoma de Hodgkin (LH)

El LH es la neoplasia hematológica más frecuente en la paciente gravida<sup>15, 39-40</sup>.

No existe una influencia adversa del embarazo en la evolución del LH. En la experiencia canadiense, 22 pacientes embarazadas con LH tuvieron una presentación y evolución similar a las pacientes controles<sup>41</sup>.

El subtipo histológico más frecuente es la esclerosis nodular y la presentación más frecuente es en estadios localizados<sup>40, 41</sup>. La enfermedad puede presentarse en la gesta precoz, intermedia o tardía; otras situaciones clínicas son el diagnóstico de embarazo en una paciente en tratamiento o en recaída de la enfermedad<sup>15, 42</sup>. En general el diagnóstico es efectuado entre 2 y 10 semanas después del comienzo de los síntomas<sup>42</sup>.

En la comunicación más reciente del grupo de Stanford (EE.UU.), en aproximadamente el 15% de las pacientes el diagnóstico se realizó en el 1<sup>er</sup> trimestre del embarazo<sup>43</sup>.

La estadificación de estas pacientes incluye una historia clínica cuidadosa, delimitando el fondo uterino en el momento del diagnóstico. Se debe efectuar una biopsia excisional del ganglio comprometido, para efectuar los estudios histológicos e inmunohistoquímicos de rigor<sup>15</sup>. Los exámenes de laboratorio deben ser interpretados en el contexto de la paciente embarazada, en quien la anemia y la leucocitosis son más frecuentes. Los estudios de imágenes se limitan a una radiografía de tórax (con protección), estudios ultrasonográficos y de resonancia nuclear magnética (RNM)<sup>15, 43</sup>.

La biopsia de médula ósea está indicada en pacientes con síntomas B o estadio clínico >I. Los estudios centelleográficos con <sup>67</sup>Ga y la tomografía de emisión de positrones (PET) están contraindicados<sup>1</sup>.

Las decisiones terapéuticas deben tomar en cuenta el tiempo de la gesta y la agresividad de la enfermedad. Es importante distinguir si se trata de una enfermedad localizada y asintomática de crecimiento indolente, o si en cambio se trata de una enfermedad con síntomas B y/o avanzada y/o voluminosa<sup>15, 41-44</sup>. Lampka y col. publicaron su experiencia en 21 pacientes con LH embarazadas, y sólo cuatro fueron diagnosticadas en el 1<sup>er</sup> trimestre, el 85% eran estadio I-II<sup>44</sup>. Los autores comunicaron cuatro abortos electivos en el 1<sup>er</sup> trimestre, en el 2<sup>do</sup> trimestre las pacientes fueron tratadas con quimio o radioterapia, y en el 3<sup>er</sup> trimestre se postergó la decisión terapéutica al período posterior al parto o cesárea. Todas las pacientes obtuvieron remisión completa, cuatro experimentaron una recaída y una de ellas falleció. Los 17 niños nacidos fueron normales, sin anomalías orgánicas estructurales<sup>44</sup>.

Para aquellas pacientes con LH avanzado que en el 1<sup>er</sup> trimestre requieren tratamiento y que por sus convicciones se niegan a efectuar un aborto, el tratamiento con ABV (adriablastina, bleomicina y vinblastina) ofrece me-

nos riesgos para el feto al suprimir la dacarbacina. La radioterapia en adenopatías cervicales altas, localizadas, con protección fetal, es una alternativa a considerar en la enfermedad cervical estadio IA no voluminosa<sup>15</sup>. La administración de ABVD en la gesta intermedia o tardía puede producir recién nacidos prematuros o de bajo peso<sup>1-3, 5, 7-8</sup>. Es aconsejable no dar quimioterapia en las tres semanas previas al parto o cesárea por la posibilidad de citopenias sanguíneas en el neonato<sup>15</sup>.

El LH es un tumor hematológico curable y en la mayoría de las situaciones clínicas es posible tratar adecuadamente a la madre y proteger la salud del feto siendo el aborto raramente indicado<sup>1</sup>.

## Linfoma no Hodgkin (LNH)

El LNH es un linfoma de incidencia baja en las pacientes embarazadas, existiendo sólo un centenar de casos descritos en la literatura médica<sup>3-5, 15, 45-49</sup>. El linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B) es el subtipo histológico más frecuente, aun cuando también se han comunicado casos de linfoma linfoblástico (LL), linfoma de Burkitt (LB), linfoma anaplástico de células grandes (LACG) y excepcionalmente linfoma de células "natural killer" (NK)<sup>4, 15, 46-49</sup>. La presentación como linfoma B primario de mediastino no es inesperada, ya que este linfoma de origen tímico tiene una incidencia mayor en las mujeres jóvenes. Se puede presentar con síntomas derivados de la presencia de una gran masa mediastinal, tos, disnea, derrame pleural y eventualmente síndrome por compresión de la vena cava superior<sup>48</sup>. También se ha comunicado que en las pacientes embarazadas hay una presentación particular del LNH, con infiltración de mamas y anexos. Usualmente, en los casos que se presentan con infiltración mamaria, ésta es bilateral y más frecuente en el LB<sup>49</sup>. Los LACG sistémicos CD30<sup>+</sup> son en su mayoría de estirpe T o *null*. Cuando sobreexpresan la quinasa del linfoma anaplástico o proteína ALK son considerados de mejor pronóstico en términos de supervivencia global y de curación potencial<sup>50-52</sup>. La inmunohistoquímica determinando la positividad del CD 30 y de la proteína ALK es indispensable y permite el diagnóstico preciso<sup>52</sup>.

Los procedimientos diagnósticos en la paciente embarazada con LNH son similares a los relatados en LH. Se debe efectuar biopsia excisional del ganglio comprometido con estudios inmunohistoquímicos y de inmunofenotipo celular con citometría de flujo<sup>15</sup>.

La estadificación se completa igual que en el LH, con RNM, biopsia de médula ósea y exámenes de laboratorio habituales en estos casos, estando contraindicados los procedimientos centelleográficos<sup>15</sup>. La posibilidad de transmisión transplacentaria de células linfomatosas, si bien es rara ha sido bien documentada<sup>47</sup>.

Los linfomas en las pacientes embarazadas se tratan como en las pacientes no gestantes según el subtipo histológico. Frente al diagnóstico de LL y LB en el primer trimestre del embarazo se recomienda un aborto electivo, ya que estos linfomas agresivos se tratan con dosis altas de ciclofosfamida, methotrexate y profilaxis en el sistema nervioso central. Esta quimioterapia es sumamente dañina para el feto y la abstención de tratamiento resulta en la muerte de la paciente<sup>15</sup>.

En la actualidad, en las mujeres menores de 60 años se obtiene remisión completa en la mayoría de los LDCG-B localizados y en un número sustancial de pacientes con enfermedad avanzada con la combinación R-CHOP<sup>29, 53</sup>. Por ello, si bien el empleo de R-CHOP sería discutible en el 1<sup>er</sup> trimestre del embarazo, su uso podría estar justificado en la gesta intermedia o tardía. Sin embargo, la información disponible es escasa, ya que sólo se han comunicado tres casos de pacientes con embarazo y linfoma tratadas con anti-CD20, como se discutió previamente<sup>30-32</sup>.

En el LACG-T en pacientes embarazadas se recomienda usualmente tratamiento con CHOP en cualquier edad de la gestación, con excepción del 3<sup>er</sup> trimestre. Es conveniente discutir con la paciente y su grupo familiar los beneficios y perjuicios potenciales de esta terapéutica. En el 3<sup>er</sup> trimestre se prefiere inducir maduración fetal e iniciar el tratamiento quimioterápico después del parto o cesárea<sup>1, 15, 43</sup>.

El problema más importante en la paciente con LNH embarazada es la demora diagnóstica, ya que compromete el tratamiento efectivo de la enfermedad disminuyendo las posibilidades de su curación.

## Leucemias agudas (LA)

Aunque las LA se presentan principalmente en pacientes añosos, pueden ocurrir también durante el período reproductivo de la mujer. La coexistencia de leucemia aguda y embarazo no es una asociación frecuente y su incidencia es de 1 en 75 000-100 000 embarazos<sup>54</sup>. Desde la primera publicación de Virchow en 1845, se han comunicado más de 350 pacientes con diagnóstico de LA durante el embarazo<sup>6</sup>.

Dos tercios de los casos corresponden a leucemia mieloblástica aguda (LMA) y el diagnóstico generalmente es hecho después del 1<sup>er</sup> trimestre del embarazo. Se considera que el embarazo no tiene un efecto adverso sobre la enfermedad, pese al hallazgo de receptores estrogénicos en líneas celulares leucémicas<sup>1, 6</sup>. Los resultados en términos de porcentaje de remisión completa (92%) y supervivencia libre de enfermedad (54%) son similares a los de la población no gestante en todas las series comunicadas y no hay diferencias significativas con los resultados del tratamiento obtenidos en la población general ajustados según edad<sup>55</sup>.

En cuanto al tratamiento, no existe una recomendación o conducta común frente a esta situación y es necesario analizar cada caso en particular. Se debe informar acerca de los riesgos del tratamiento y sobre las consecuencias fatales para la madre y el feto que implica la decisión de no iniciar tratamiento rápidamente<sup>56</sup>. El objetivo del tratamiento debe ser alcanzar la curación materna y en segundo término el nacimiento de un niño sano a corto y largo plazo. Los datos de la literatura indican que la leucemia aguda y/o su tratamiento tienen un efecto adverso sobre la evolución del embarazo: más de 50% de partos prematuros espontáneos o inducidos, 7% -17% de muertes fetales intra útero, aproximadamente 8% de retraso del crecimiento intrauterino y muertes neonatales secundarias a neutropenia y cardiomiopatía<sup>55-57</sup>. Demorar el inicio del tratamiento en cualquier momento del embarazo excepto en la última parte del 3<sup>er</sup> trimestre está asociado a una mortalidad fetal aproximada del 29%<sup>54</sup>.

La mayoría de los autores aconsejan interrumpir el embarazo en las pacientes con LA diagnosticadas en el 1<sup>er</sup> trimestre, pues el riesgo de daño fetal inducido por la quimioterapia durante este período es de un 10-20% de los casos<sup>1, 54-57</sup>. Cuando la organogénesis está completada las pacientes deben recibir las combinaciones quimioterápicas habituales para cada tipo de LA. La quimioterapia después del 2<sup>do</sup> trimestre no está asociada a un aumento en el riesgo de malformaciones fetales, pero se ha informado mayor riesgo de parto prematuro o de muerte fetal intra útero<sup>55</sup>.

Cuando la quimioterapia es administrada cerca del parto, hay que tener presente el riesgo de neutropenia y/o trombocitopenia y complicaciones funcionales cardíacas en el recién nacido, estas últimas en relación con el tratamiento con idarrubicina<sup>6, 20</sup>. Es importante el tratamiento de soporte con la transfusión de productos sanguíneos, tratando de mantener niveles de plaquetas en sangre de > 30 000/l o > 50 000/l en caso de sangrado y en el momento del parto o cesárea. Es conveniente mantener niveles de hemoglobina > 9.8 mg/dl (+2 desvíos estándar), para evitar el riesgo de complicaciones perinatales, que aumentan en forma inversamente proporcional a los niveles de hemoglobina. La placenta debe ser enviada para su estudio histopatológico, existiendo algunas comunicaciones de compromiso leucémico placentario, que puede o no transmitirse al feto<sup>58</sup>.

Debido a la alta tasa de recaída de LA en los tres primeros años y que en algunas circunstancias puede requerirse tratamiento de mantenimiento, debe asegurarse el uso de un método anticonceptivo confiable después del parto<sup>58, 59</sup>.

El manejo de la leucemia aguda promielocítica (LPA) durante el embarazo representa un problema especial por la coagulopatía asociada<sup>10-11</sup>. Antes de la introducción del ácido transretinoico (ATRA) existía una alta incidencia de complicaciones hemorrágicas con una impor-

tante mortalidad fetal<sup>60</sup>. El ATRA sólo o en combinación con quimioterapia es capaz de revertir rápidamente la coagulopatía<sup>10-11</sup>.

En el período de organogénesis el ATRA está formalmente contraindicado por sus altos riesgos teratogénicos como ya fue referido, pero puede ser administrado después del 1<sup>er</sup> trimestre del embarazo con seguridad razonable para la madre y el feto<sup>12, 60-61</sup>. Se debe tener en cuenta el alto riesgo de complicación hemorrágica en el caso de aborto inducido antes de alcanzar la remisión completa, debido a la coagulación intravascular diseminada y fibrinólisis frecuentemente asociada a la LPA<sup>10-11</sup>.

La infiltración mamaria usualmente bilateral es una presentación particular de la leucemia linfoblástica en las pacientes embarazadas. Frente al agrandamiento agudo y desproporcionado de las glándulas mamarias, la punción mamaria con aguja fina (PAFI) y los estudios citológicos pueden ser diagnósticos<sup>62</sup>.

En cuanto al tratamiento, sólo es posible dar lineamientos generales; así, en las pacientes diagnosticadas en el 1<sup>er</sup> trimestre estaría indicado efectuar un aborto, debido al daño potencial de la quimioterapia sobre el feto y a las complicaciones maternas de la leucemia<sup>1</sup>. En cambio, el tratamiento quimioterápico de la LA durante la gesta más avanzada puede ser llevado a cabo dentro de ciertos márgenes de seguridad, siendo importante el monitoreo del crecimiento fetal. Después de la semana 35 se prefiere inducir maduración fetal y proceder al parto o cesárea antes de iniciar la quimioterapia.

El tratamiento adecuado de la LA en la paciente gestante es factible; demoras diagnósticas y vacilaciones para iniciar la terapéutica pueden tener resultados catastróficos para la madre y el niño.

## Leucemia mieloide crónica (LMC)

La LMC es un desorden proliferativo clonal de las células hematopoyéticas que resulta en la expansión de células mieloides, eritroides y generalmente trombocitosis.

La presentación más frecuente es en individuos mayores de 50 años, aunque puede presentarse a cualquier edad<sup>63</sup>. Su mayor incidencia actual en pacientes embarazadas se ha relacionado al aumento de la edad promedio de las mujeres grávidas y a la presentación de la LMC en pacientes más jóvenes<sup>64</sup>. La LMC progresa de una fase inicial o crónica a una fase acelerada, para culminar en una fase aguda o crisis blástica<sup>63</sup>. El diagnóstico se basa en la identificación del cromosoma Philadelphia que resulta de la translocación recíproca del gen BCR en el cromosoma 22 con el gen ABL en el cromosoma 9<sup>63</sup>. Esta translocación resulta en un gen de fusión BCR-ABL que codifica para una proteína con actividad de tirosinaquinasa, la que está constitutivamente activada, estimulando la proliferación e inhibiendo la apoptosis celu-

lar<sup>21</sup>. Actualmente el tratamiento inicial más utilizado es con imatinib mesilato, un inhibidor de tirosina quinasa que es capaz de producir remisión completa hematológica, citogenética y molecular en la mayoría de los pacientes en primera fase crónica<sup>22</sup>. En la paciente embarazada se reconocen dos presentaciones clínicas de la LMC, el diagnóstico *de novo* en una paciente gestante y el embarazo de una paciente en tratamiento<sup>64</sup>.

El embarazo no tiene un efecto adverso sobre la enfermedad, pero ésta lo tiene sobre el embarazo al comprometer potencialmente la circulación placentaria, por lo que es aconsejable iniciar o continuar su tratamiento<sup>64</sup>. La leucoféresis seriada puede permitir el control de la masa granulocítica circulante evitando su efecto deletéreo, pero no modifica la evolución de la enfermedad<sup>65</sup>. La hidroxurea es un agente citotóxico efectivo en reducir la masa proliferante, pero esta droga es teratogénica en el primer trimestre de la gestación y no produce remisiones citogenéticas, por lo que se desaconseja su empleo<sup>63</sup>. Se han comunicado datos de ensayos clínicos y de casos aislados de mujeres con LMC que quedaron embarazadas estando en tratamiento con imatinib<sup>23-26</sup>. Tal como se discutió previamente, se comunicaron abortos espontáneos, abortos electivos, niños prematuros, niños sanos y 9.6% de niños con anomalías congénitas, algunas de gravedad<sup>23</sup>.

El IFN- $\alpha$  tiene actividad antiproliferativa en la LMC, inclusive con remisión citogenética<sup>66</sup>. Baer y col. lo administraron inicialmente a cuatro pacientes embarazadas, dos con LMC y dos con leucemia a tricoleucocitos, y las cuatro pacientes evolucionaron favorablemente y tuvieron recién nacidos sanos<sup>27</sup>.

Comunicaciones posteriores confirmaron la efectividad del IFN- $\alpha$  en pacientes embarazadas con LMC, en cualquier trimestre del embarazo. Fue administrado en dosis de 2 a 5 x 10<sup>6</sup> U en días alternos por vía subcutánea, según tolerancia<sup>27, 67-69</sup>. Se considera que el tratamiento de elección en las pacientes embarazadas con LMC es IFN- $\alpha$ , siendo la mielosupresión la que condiciona la dosis a utilizar.

El aborto electivo en el 1<sup>er</sup> trimestre de la gesta en las pacientes tratadas con imatinib, es una opción que debe ser cuidadosamente discutida con la paciente y su grupo familiar. La paciente debe ser informada sobre los escasos datos que se disponen hasta la fecha, y si decide continuar el embarazo debe aconsejarse cambiar el tratamiento a IFN- $\alpha$ .

## Trombocitemia esencial (TE), policitemia vera (PV) y mielofibrosis idiopática (MI)

La TE durante el embarazo tiene el riesgo potencial de producir infartos placentarios y aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica en la madre, por lo que está indicado su tratamiento. El uso de IFN- $\alpha$  es una opción

válida ya que reduce la masa plaquetaria circulante, en cambio no existen evidencias claras sobre el beneficio de la heparina en esta situación<sup>70,71</sup>. El empleo de aspirina está avalado por la comunicación de 68% de recién nacidos sanos en 68 embarazos, en mujeres con diagnóstico de TE tratadas con aspirina vs. sólo 20% de recién nacidos sanos en 65 pacientes que no recibieron aspirina<sup>71</sup>.

Con referencia a la PV, se han comunicado 36 embarazos en 18 pacientes, 21 recién nacidos sanos y 15 muertes fetales. Los tratamientos fueron variados incluyendo flebotomías, aspirina, heparina, IFN- $\alpha$  e inclusive algunas pacientes no recibieron tratamiento<sup>71</sup>.

Se comunicaron sólo cuatro pacientes embarazadas con MI, dos de ellas tratadas con medidas de sostén e IFN- $\alpha$ , tuvieron recién nacidos sanos y las dos pacientes que no recibieron tratamiento tuvieron infartos placentarios que causaron la muerte fetal<sup>71</sup>.

El cáncer es la segunda causa de muerte en mujeres en edad reproductiva<sup>2</sup>. Cuando las pacientes embarazadas reciben tratamiento antineoplásico existen efectos tóxicos potenciales sobre el feto y la madre. Esta revisión tiene por objeto orientar a hematólogos, oncólogos y pediatras sobre estas complicaciones. Si bien la existencia de un embarazo no tiene impacto deletéreo sobre la evolución de las leucemias y los linfomas, el contexto clínico dificulta los procedimientos diagnósticos y pueden surgir conflictos entre el adecuado tratamiento de la madre y la salud fetal. La experiencia y el trabajo interdisciplinario considerando las variables individuales son fundamentales para obtener la remisión de la neoplasia que padece la paciente, tratando de preservar la vida del niño en gestación.

**Agradecimientos:** Agradecemos a la Profesora María Luisa Poljak, Directora de la Biblioteca Alexander Fleming, por su importante colaboración en la revisión bibliográfica.

## Bibliografía

- Tartas N, Chacón R, Sánchez Avalos J. Neoplasias hematológicas y embarazo. *Medicina (Buenos Aires)* 1995; 55: 155-8.
- Weisz B, Schiff E, Lishner M. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. *Human Reproduction Update* 2001; 7: 384-93.
- Sadurai E, Smith LG. Hematologic malignancies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 28: 535-46.
- Falkson HC, Simson IW, Falkson G. Non Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Cancer* 1989; 45: 1679-82.
- Dilek I, Topcu N, Demir S, et al. Hematological malignancy and pregnancy: a single -institution experience of 21 cases. *Clin Lab Haem* 2006; 28: 170-6.
- Brell J, Kalaycio M. Leukemia in pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27: 667-77.
- Gilliland J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. *Obstet Gynecol Surg* 1983; 38: 6-13.
- Doll DC, Ringerberg QS, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16: 337-46.
- Williams SF, Schilsky R. Antineoplastic administered during pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27: 618-22.
- Fenaux P, Castaigne S, Dombret H, et al. Treatment of newly diagnosed APL. The European experience. *Leuk Lymphoma* 1995; 16: 431-7.
- Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All trans retinoic acid APL: long term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* 2002; 100: 4298-302.
- Lammer E, Chen T, Hoar R, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 837-41.
- Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1968; 75: 307-12.
- Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP/ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386-95.
- Pohlman B, Macklis RM. Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27: 657-66.
- Axiotis CA, Guarch R, Merino MJ, et al. P glycoprotein expression is increased in human secretory and gestational endometrium. *Lab Invest* 1991; 65: 577-81.
- Smit JW, Huisman MT, Van Tellingen O, et al. Absence or pharmacological blocking of placental P glycoprotein profoundly increase fetal drug exposure. *J Clin Invest* 1999; 104: 1441-7.
- Garret MJ. Teratogenic effects of combination chemotherapy. *Ann Intern Med* 1974; 80: 667.
- Menutti MT, Shepard TH, Mellman WJ. Fetal renal malformation following treatment of Hodgkin's disease during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 194-196.
- Matsuo K, Shimoya K, Ueda S. Idarubicin administered during pregnancy: its effects on the fetus. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 186-8.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Clinical efficacy and safety of an abl-specific tyrosine kinase inhibitor as targeted therapy for chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 2001; 334: 1031-7.
- Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukaemia. *N Engl J Med* 2002; 346: 645-52.
- Pye S, Cortés J, Rosti G, et al. Imatinib and pregnancy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)* 2006; 108: Abstract 431.
- Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility and pregnancy. *Semin Hematol* 2003; 40 (Suppl 2): 21-5.
- Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukaemia treated with Imatinib. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1204-8.
- Heartin E, Walkinshaw S, Clark RE. Successful outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia treated with Imatinib. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1307-8.
- Baer M, Ozer H, Foon K. Interferon alpha therapy during pregnancy in chronic myelogenous leukaemia. *Brit J Haematol* 1992; 81: 167-9.
- Grillo-Lopez AJ, White CA, Varns C, et al. Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody Approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 5 (Suppl 14): 66-73.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy with rituximab compared with CHOP alone in the treatment of elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-42.
- Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3439.
- Decker M, Rothermundt G, Hollander G, et al. Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B -cell lym-

- phoma during second trimester of pregnancy. *Lancet* 2006; 7: 693-4.
32. Kimby E, Sverrisdóttir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol* 2004; 72: 292-5.
  33. Mauer LH, Forcier RI, Mc Intyre OR. Fetal group C trisomy after cytosine arabinoside and thioguanine. *Ann Intern Med* 1971; 75: 809-10.
  34. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC, et al. Adenocarcinoma of the vagina. Association with maternal stilbestrol therapy with tumour appearance in young Women. *N Engl J Med* 1971; 284: 878-81.
  35. Avilés A, Díaz Maqueo J, 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.
  36. Grescovich JF, Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol* 2000; 27: 633-45.
  37. Dekaban AS. Abnormalities in children exposed to x-radiation during various stages of gestation: tentative time table of radiation injury to the human fetus. Part I. *J Nucl Med* 1968; 9: 471-7.
  38. Tubiana M. Problemes posés par l'irradiation des femmes enceintes. Effets des radiations ionisantes sur l'embryon et le fœtus. *Bull Cancer* 1979; 66: 155-64.
  39. Covington E, Baker A. Dosimetry of scattered radiation to the fetus. *JAMA* 1969; 209: 414-6.
  40. Ward PT, Weiss RB. Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16: 387-409.
  41. Lishner M, Zenickis P, Degendorfer P, et al. Maternal and fetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer* 1992; 65: 114-7.
  42. Jacobs C, Donaldson SS, Rosenberg SA, et al. Management of the pregnant patient with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1981; 95: 669-75.
  43. Gelb AB, Van de Ring M, Warnke RA, et al. Pregnancy associated lymphomas: a clinicopathological study. *Cancer* 1996; 78: 304-10.
  44. Lampka E, Meder J, Tajer J. The management of Hodgkin's disease during the second trimester of pregnancy. *Ann Oncol* 2002; 13 (suppl 2): 122. Abstract 423.
  45. Resnik K. Cancer during pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 341: 120-1.
  46. Avilés A, Díaz Maqueo J, Torres V, et al. Non Hodgkin's lymphoma and pregnancy: presentation of 16 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 335-7.
  47. Catlin EA, Roberts JD Jr, Erana R, et al. Transplacental transmission of natural Killer- cell lymphoma. *N Engl J Med* 1999; 341: 85-91.
  48. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B cell lymphoma: a clinical multicenter study of 106 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1646-53.
  49. Shepperd JJ, Wright DH. Burkitt's tumour presenting as bilateral swelling of the breasts in women of child bearing age. *Br H Surg* 1967; 4: 776-80.
  50. Tilly H, Gaulard P, Lepage E, et al. Primary anaplastic large cell lymphoma in adults: clinical presentation, immunophenotype and outcome. *Blood* 1997; 90: 3727-34.
  51. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant T, et al. ALK positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum morphology. *Blood* 1998; 91: 2076-84.
  52. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999; 93: 3913-21.
  53. Pfreundschuh M, Trumper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B cell lymphoma: a randomized trial by the MabThera International Trial (MinT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-81
  54. Hurley T, McKinnell J, Irani M. Hematologic malignancies in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005; 32: 595-614.
  55. Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E, et al. Acute leukemia during pregnancy. A report on 37 patients and review of the literature. *Cancer* 2005; 104: 110-7.
  56. Hansen WF, Fretz P, Hunter SK, Yankowitz J. Leukemia in pregnancy and fetal response to multiagent chemotherapy. *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 809-12.
  57. Greenlund LJS, Letendre L, Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. *Leuk Lymphoma* 2001; 41: 571-7.
  58. Niedermeier DM, Frei-Larh DA, Hall PD. Treatment of acute myeloid leukemia during the second and third trimesters of pregnancy. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 134-40.
  59. Su WL, Liu JK, Kao WY. Management of pregnancy – associated acute leukemia. *Eur J Gynecol Oncol.* 2003; 24: 251-4.
  60. Carradice D, Austin N, Bayston K, Ganly P. Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia during pregnancy. *Clin Lab Haem* 2002; 24: 307-11.
  61. Consoli U, Figuera A, Milone G, et al. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: report of 3 cases. *Int J Hematol* 2004; 79: 31-6.
  62. Elvais P, Mazy G, Gosseye S, Ferrant A, van Lierde M. Breast infiltration by acute lymphoblastic leukemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 196: 1619-20.
  63. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1330-40.
  64. Azarbash MS, Smith MR, Karanes C, et al. Successful management of Phi chromosome chronic myelogenous leukemia with leukapheresis during pregnancy. *Am J Hematol* 1991; 38: 235-7.
  65. Ali R, Özalemkas F, Özcocaman V, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML), and management of CML with leukapheresis during pregnancy: a case report and review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 34: 215-7.
  66. Talpaz M, Kantarjian HM, Kurzrock R, et al.: Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. Philadelphia chromosome- positive patients. *Ann Intern Med* 1991; 114: 532-8.
  67. Reichel RP, Linkesch W, Schetiska D. Therapy with recombinant interferon alpha during unexpected pregnancy in a patient with chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1992; 82: 472-8.
  68. Szczepansky T, Langerak AW, Dongen JM. Interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia during pregnancy. *Am J Hematol* 1998; 59: 101-2.
  69. Crump M, Wang XH, Sermer M, Keating A. Successful pregnancy and delivery during alpha interferon therapy for chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 1992; 40: 238-9.
  70. Delmer A, Bauduer F, Ajchembaum F, et al. Grossesse et hémopathies malignes: Approche thérapeutique. *Bull Cancer* 1994; 81: 277-86.
  71. Harrison C. Pregnancy an its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Brit J Haematol* 2005; 129: 293-306.