

Trabajos clásicos en Hematología

Growth and Development of Children of Mothers treated with chemotherapy during Pregnancy*

Héctor A Baptista-González, ** Clara Aurora Zamorano-Jiménez, ** Fany Rosenfeld-Mann**

El artículo de los doctores Avilés, Díaz-Maqueo, Talavera, Guzmán y García del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) publicado en 1991 es uno de los primeros trabajos de la bibliografía médica enfocados al estudio del crecimiento y desarrollo de los hijos de madres tratadas con quimioterapia durante el embarazo. En esta publicación los autores evalúan el efecto teratogénico a largo plazo de la quimioterapia en 43 niños nacidos de mujeres que recibieron tratamiento por neoplasias hematológicas durante el embarazo. Los autores concluyeron que en el grupo de niños estudiados no existe toxicidad a largo plazo con valoración física, neurológica, psicológica, hematológica, inmune y citogenética normales en todos los individuos. Esto sugiere que la quimioterapia que recibieron las mamás de estos niños pudo administrarse durante el embarazo con mínimo riesgo para los hijos. Para corroborar sus hallazgos se requieren estudios con mayor número de individuos. Aún en la actualidad, 20 años después del trabajo de Avilés y su grupo, el tratamiento del cáncer durante el embarazo constituye un reto para los

obstetras, hematólogos, oncólogos y neonatólogos. Además de la repercusión en el estado de salud de la mujer, se agrega la necesidad de equilibrar los riesgos y beneficios de las intervenciones con el posible daño fetal inmediato y a largo plazo.¹ Para considerar los efectos en el feto, el recién nacido y las etapas posteriores, deben evaluarse dos elementos que repercuten en la probabilidad de inducir daño fetal: el efecto de la quimioterapia, radioterapia o ambos y el efecto de la enfermedad misma o de las complicaciones maternas relacionadas.²

El diagnóstico de cáncer durante el embarazo es un evento con baja probabilidad de ocurrencia. Globalmente se presenta en 0.02-0.1% de todos los embarazos, con tasa de 3.7 casos por cada 100,000 embarazos. La epidemiología del cáncer no hematológico varía entre diferentes poblaciones pero, en términos generales, el cáncer de mama es el más frecuente durante la gestación y ocurre en uno de cada 1,500 a 3,000 embarazos. El cáncer de origen hematológico más común es el linfoma con un caso por cada 1,000 a 6,000 embarazos, mientras que las leucemias, agudas o crónicas, son verdaderamente raras con un caso por cada 75,000 a 100,000 embarazos.³

La mayoría de los agentes quimioterapéuticos se ha considerado inviable para el desarrollo normal del feto. Esta conducta ha conducido a la terminación adelantada del embarazo o al tratamiento subóptimo del cáncer en la madre. La medición de la repercusión en el producto de la gestación depende de los efectos de la enfermedad, la intervención diagnóstica (estudios de imagen) o terapéutica (quimioterapia) y la edad de la gestación a la que ocurrió la exposición. Los efectos en el feto se miden por pérdida de la gestación, malformaciones congénitas mayores, efectos inmediatos al nacimiento (principalmente citopenias) y efectos a mediano y largo plazo (crecimiento

* Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzmán R, García EL. Growth and Development of Children of Mothers treated with chemotherapy during Pregnancy. Am J Hematol 1991;36:243-248.

** Hematología Perinatal, Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Perinatología, México. DF.

Recibido: septiembre 2011. Aceptado: octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Baptista-González HA, Zamorano-Jiménez CA, Rosenfeld-Mann F. Growth and Development of Children of Mothers treated with chemotherapy during Pregnancy. Avilés A, Diaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzmán R, García EL. Am J Hematol 1991;36:243-248. Rev Hematol Mex 2011;12(4):293-295.

corporal, desarrollo neuromotor e intelectual e inclusive la capacidad y calidad reproductiva de los individuos que fueron expuestos durante la vida fetal.² La determinación de los efectos a largo plazo es una medida de impacto de la calidad de las intervenciones médicas.

Los reportes de la bibliografía acerca este tema, son principalmente casos aislados, series de casos y eventualmente estudios con diseño de casos y controles y escasos grupos de cohorte. Entre los escasos de estudios reportados sobresalen los resultados comunicados por Avilés y colaboradores,⁴ que se han constituido como fuente de información y referencia obligada para quienes se dedican a las áreas de obstetricia, neonatología y hematología. Esto ha servido para generar esfuerzos adicionales en la constitución de registros multicéntricos nacionales e internacionales de los casos de cáncer diagnosticados durante el embarazo en general y de malignidad hematológica en particular.^{5,6}

Existen pocos estudios acerca de los efectos a largo plazo que puede tener la exposición intra útero a la quimioterapia.⁷ En 1991, el mismo Avilés y su grupo publicaron el seguimiento a largo plazo de una población de individuos entre los que se incluyeron los publicados en su artículo original.⁴ En ese reporte no encontró diferencias entre los grupos en términos de neurodesarrollo ni de evaluación visual. Estos datos tendrían mayor validez si la evaluación, en lugar de ser transversal, hubiera incluido un diseño longitudinal. Además, la inclusión de hijos de madre que no recibieron quimioterapia permite establecer conclusiones acerca del efecto de la enfermedad, aunque limita la interpretación de los efectos de la quimioterapia.⁷

La impresión general es que la quimioterapia utilizada en esas pacientes en particular, no tiene mayor repercusión en el neurodesarrollo.⁴ Avilés y sus coautores son de los pocos que, además del reporte en la evaluación de las malformaciones congénitas, alteraciones en el crecimiento

y neurodesarrollo, proporciona datos objetivos acerca de la ausencia de evidencia de alteraciones o inestabilidad cromosómica. A pesar de que el grupo de estudio es pequeño, no observa aumento en la incidencia de cáncer en los niños expuestos intraútero a los agentes antineoplásicos.

En virtud que el desarrollo cerebral depende de todo de lo que ocurra en el “matroambiente” y en la vida postnatal temprana, el daño puede ocurrir aún después de la exposición durante el primer trimestre.² Los posibles efectos del tratamiento en la función neurológica, intelectual y de comportamiento de estos niños, nunca han sido evaluado sistemáticamente.⁷

Estos resultados son difíciles de aplicar, pues la variabilidad en el tipo de malignidad hematológica (y, por ende, la severidad de la misma), el esquema de quimioterapia ofrecido, la edad gestacional en que inició la exposición, la pérdida del embarazo por aborto terapéutico, edad gestacional al nacimiento y el resto de complicaciones propias del embarazo, hacen que sea realmente difícil establecer o medir la repercusión de la enfermedad o de las intervenciones propias del tratamiento. Los resultados presentados por Avilés también han sido observados por otros autores, aunque también proveniente en diseños metodológicos con baja fuerza de evidencia, casos o series de casos, casi todos (Cuadro 1), confirman la observación de Avilés, quien sugieren que una vez lograda la supervivencia neonatal, la repercusión en el crecimiento y neurodesarrollo de estos casos es similar al del resto de la población.

La recomendación para mujeres con alguna malignidad hematológica (y cáncer en general) es individualizar cada caso, con la conducta de ofrecer oportunamente las intervenciones terapéuticas que incluyen la quimioterapia y que deberán ser las mismas a las de la mujer no embarazada. El pronóstico fetal, la preservación de su viabilidad es secundario a la salud materna.

Cuadro 1. Seguimiento a largo plazo de los recién nacidos de madres con malignidades hematológicas tratadas con quimioterapia durante el embarazo (Continúa en la siguiente página)

| <i>Enfermedad hematológica</i> | <i>Quimioterapia por trimestre</i> | <i>Seguimiento (meses)</i> | <i>Anomalías congénitas</i> | <i>Muerte (n)</i> |
|--------------------------------|--|----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Avilés, 1991 (4) (n 43) | LAL n=4, 1er T n=2; VCR, PDN, DOXO, 6-MP, MTX, ARA-C; LAM n=3, 1er T n=1; DOXO, ARA-C, 6-MP, PDN, MTX; MOPP, LH n= 14, 1er T n=5; ABVD; LNH n=18, 1er T n= 9; CHOP, MTX, ARA-C, VP-16, CHO-Bleo, LMC n=4, 1er T n=3 CEOP-Bleo, CMED. | 3-19 años | No | No |

Cuadro 1. Seguimiento a largo plazo de los recién nacidos de madres con malignidades hematológicas tratadas con quimioterapia durante el embarazo (Continuación)

| | <i>Enfermedad hematológica</i> | <i>Quimioterapia por trimestre</i> | <i>Seguimiento (meses)</i> | <i>Anomalías congénitas</i> | <i>Muerte (n)</i> |
|----------------------------|---|---|----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Avilés, 2011 (8) (n 6) | MM 1er T n=3; 2do T n=2, 3er T n=1. | CPM, MP, VCR, PDN | 36 | No | No |
| Cardonick, 2010 (6) (n 31) | LH n=22, LNH n=5 y Leucemia aguda n=2, 2do y 3er T. LMC n=2, 1er T n=1 | VCR, ARA-C, BLEO, Vinblastina, Davarbazina; ARA-C, BLEO, Vinblastina, Davarbazina; AR-C, DAUNO, 6-MP, Vinblastina, MTX intratecal | 36 | 6 | 2 |
| Avilés, 2001 (9) (n 84) | LAL n=19, LMA n= 10, 1er T n=11; LH n=26, 1er T n=10; LNH n= 29, 1er T n=17; Total 1er T n=38 | Inducción: CPM, VCR, PDN, DOXO; mantenimiento CPM, MTX, 6-MP. DOXO/ BLEO/ Vinblastina/Dacarbazina; Epirubicina/BLEO/Vinblastina/ Dacarbazina o Mostaza/VCR/PDN/ procarbazina. | 224 (6-29 años) | No | No |
| Klepfish, 2000 (10) (n 1) | LH 2do T | DOXO, BLEO, Vinblastina, Dacarbazina | 9 | No | No |
| Camera, 1996 (11) (n 1) | LAL 2do T | VCR y PDN | 36 | No | No |
| Toki, 1990 [12] (n 1) | LNH 3er T | CHOP: Adriamicina, CPM, VCR y prednisolona | 36 | No | No |
| Fassas, 1984 [13] (n 4) | LMA n=3, LAL n=1 Todos los Trimestres | DOXO, VCR y ARA-C para LAM. VCR y PDN inicial, mantenimiento con Vindesina para LAL. | 37 | No | 1 |

MM: mieloma múltiple, LMA: leucemia Mieloide aguda, LAL: leucemia aguda linfoblástica, LMC: leucemia mieloide crónica, LH: linfoma de Hodgkin. LNH: linfoma de no Hodgkin. LPM: leucemia promielocítica. CPM: ciclofosfamida. VCR: vincristina. ARA-C: arabinósido de citosina. DOXO: doxorrubicina. PDN: prednisona. ATRA: ácido trans-retinoico.

REFERENCIAS

1. Koren G, Lishner M. Pregnancy and commonly used drugs in hematology practice. Am Soc Hematol Educ Program 2010;160-165.
2. Leslie KK C, Koil CW, Rayburn WF. Chemotherapeutic drugs in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2005;32:627-640.
3. Hurley TJ, McKinnell JV, Irani MS. Hematologic malignancies in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2005;32:595-614.
4. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzmán R, García EL. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. Am J Hematol 1991;36:243-248.
5. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. J Clin Oncol 2010;28:683-689.
6. Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. Am J Clin Oncol 2010;33:221-228.
7. Nulman I, Laslo D, Fried S, Uleryk E, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to treatment of maternal malignancy. Br J Cancer 2001;85:1611-1618.
8. Avilés A, Neri N. Multiple myeloma and pregnancy. Am J Hematol 2011;86:81-82.
9. Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. Clin Lymphoman 2001;2:173-177.
10. Klepfish A, Schattner A, Shtalrid M, Shvidel L, et al. Advanced Hodgkin's disease in a pregnant HIV seropositive woman: favorable mother and baby outcome following combined anticancer and antiretroviral therapy. Am J Hematol 2000;63:57-58.
11. Camera A, Campanile M, Catalano D, Mattace Raso A, Rotoli B. Relapse of acute lymphoblastic leukemia during pregnancy. Eur J Gynaecol Oncol 1996;17:303-305.
12. Toki H, Okabe K, Kamei H, Shimokawa T, et al. Successful chemotherapy on a pregnant non-Hodgkin's lymphoma patient. Acta Med Okayama 1990;44:321-323.
13. Fassas A, Kartalis G, Klearchou N, Tsatalas K, et al. Chemotherapy for acute leukemia during pregnancy. Five case reports. Nouv Rev Fr Hematol 1984;26:19-24.