

## Leucemia mieloide crónica: curso del embarazo en pacientes con inhibidores de cinasas de tirosina

Osiris Da Costa, Mildred Borrego, María Gil, José López

### RESUMEN

**Antecedentes:** los inhibidores de cinasas de tirosina son el tratamiento de elección en pacientes con leucemia mieloide crónica. Puesto que muchas pacientes con esta enfermedad se encuentran en edad reproductiva se les recomienda el uso de métodos anticonceptivos debido a la teratogenicidad demostrada de imatinib en animales y el desconocimiento del perfil de seguridad de una exposición inadvertida durante la embriogénesis a nilotinib o dasatinib. **Objetivo:** analizar la evolución del embarazo, parto y las características del hijo de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica que concibieron de forma planificada o inadvertida mientras eran tratadas con inhibidores de cinasas de tirosina.

**Material y método:** estudio retrospectivo efectuado con base en la información de la evolución del embarazo, parto y características del hijo de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica que procrearon en forma planificada o inadvertida durante el tratamiento con inhibidores de cinasas de tirosina, que asisten a la consulta del Banco Metropolitano de Sangre de Caracas, Venezuela. Se revisaron todas las historias clínicas de las pacientes tratadas con inhibidores de cinasas de tirosina por diagnóstico de leucemia mieloide crónica y se seleccionaron nueve de ellas que se embarazaron durante o después del tratamiento con inhibidores de cinasas de tirosina.

**Resultados:** de las pacientes embarazadas, seis se encontraban en fase crónica, dos en fase acelerada y una en crisis blástica. Al momento del embarazo tres pacientes se encontraban en respuesta molecular mayor; cinco recibían tratamiento con imatinib, tres con nilotinib y una con dasatinib; sólo dos pacientes habían suspendido el tratamiento con inhibidores de cinasas de tirosina antes de embarazarse (de manera planificada). Todas las pacientes que no se encontraban en fase crónica tuvieron complicaciones que ameritaron hospitalización. Salvo dos gemelos que se perdieron durante el seguimiento del estudio, el resto de los niños permanecen en buenas condiciones, sin alteración.

**Conclusiones:** ningún recién nacido resultó con defectos debidos a teratogenicidad. Las pacientes con enfermedad debidamente controlada al momento del embarazo tuvieron buena evolución, pero en las mal controladas la enfermedad progresó en el posparto a crisis blástica, con evolución fatal. Con base en lo señalado no se recomienda el tratamiento con inhibidores de cinasas de tirosina durante la concepción.

**Palabras claves:** leucemia mieloide crónica, respuesta molecular mayor: RMM. Fase Crónica: FC. Fase Acelerada: FA. Crisis blástica: CB. Embarazo.

### ABSTRACT

**Background:** Tyrosine kinase Inhibitors (TKIs), constitute the treatment of choice of the CML, since that they achieve a higher response rate and have improved the life expectancy of this disease. Many female patients, are in reproductive age, in them it is recommended the use of contraceptive methods since to Imatinib demonstrated teratogenicity in animals and to the unknown safety profile of an inadvertent exposure during the embryogenesis to Nilotinib or Dasatinib.

We described the pregnancy evolution, delivery and characteristics of the product of patients with CML diagnosis who have procreated on a planned or inadvertent way during the treatment with TKIs, who assist to consultation in the BMS (Caracas-Venezuela).

All Medical reports of female gender treated with TKIs were reviewed by diagnose of CML in the BMS, and 9 females became pregnant during or after the TKI treatment.

Six patients were in chronic phase, 2 in accelerated phase and 1 in blast crisis. Only 2 patients were in MMR at the moment of pregnancy. Five patients were receiving treatment with Imatinib, 1 with Nilotinib and 1 with Dasatinib. Only 2 patients were suspended the TKI treatment previous to the gestation (planned pregnancy). All patients who were not in CP, presented complications that required hospitalization. Every product has good health except the twins that lost their control visits.

**Discussion and conclusion.** Any product presented congenital malformation. The patients with CML in chronic phase, well controlled with MMR at the pregnancy moment, had then good evolution, but those who were not in MMR, progressed in the postpartum period to blast crisis with fatal outcome. It is not recommended the use of TKIs during the conception period or in embryogenesis phase.

**Key words:** Chronic Myeloid Leukemia: CML. Mayor Molecular Response: MMR. Chronica Phase: CP. Acelerate phase: AP. Blastic Crisis: BC. Pregnancy

**L**os inhibidores de cinasa de tirosina imatinib, nilotinib y dasatinib se desarrollaron para bloquear la actividad cinasa de la oncoproteína BCR-ABL, que coexiste en pacientes con leucemia mieloide crónica, y que es codificada por la t(9;22), conocida también como cromosoma Ph+. Los inhibidores de cinasa de tirosina son el tratamiento de elección para pacientes con leucemia mieloide crónica porque logran mayor tasa de respuesta e incrementan la expectativa de vida, con buena tolerancia y calidad de vida.<sup>1</sup> En la actualidad, miles de pacientes reciben tratamiento con imatinib y muchos son jóvenes en edad fértil. El beneficio obtenido en la calidad de la vida de estos pacientes les permite continuar su desarrollo físico y social normal, incluida la posibilidad de reproducirse. La leucemia mieloide crónica se diagnostica con más frecuencia en adultos jóvenes de uno y otro sexo y muchas pacientes se encuentran en la edad reproductiva: en ellas se recomienda el uso de métodos anticonceptivos debido a:

1) La teratogenicidad del imatinib demostrada en animales.<sup>2,3</sup> Los ensayos preclínicos con imatinib evidenciaron teratogénesis en ratas y anomalías en la espermatogénesis en otros animales de experimentación; esto condujo a que durante los ensayos posteriores en seres humanos se observara un estricto control de la concepción. La vigilancia efectuada durante los ensayos clínicos no demostró que hubiera espermatogénesis reducida; en pocos casos se observó disminución transitoria, que se recuperó sin intervención médica.

2) Al desconocimiento del perfil de seguridad de una exposición inadvertida durante la embriogénesis a nilotinib o dasatinib. Aunque existen pocos reportes de mujeres que se hayan embarazado en transcurso del tratamiento con inhibidores de cinasas de tirosina.<sup>4</sup>

En el año 2003, una publicación de Hensey y Ford, del Departamento de Investigación Clínica Oncológica de la casa farmacéutica, recopiló 44 embarazos en cerca de 12,000 pacientes con leucemia mieloide crónica o tumores estromales gastrointestinales tratados con imatinib; de ellos 15 casos de parejas de varones en tratamiento.<sup>5</sup>

La publicación de Seonaid señaló mayor tendencia a malformaciones complejas con afectación ósea y del sistema nervioso central, sin constituir un síndrome definido, quizás relacionadas con la inhibición de otros sistemas de la gran familia de las cinasas de tirosina.<sup>6</sup>

La interrupción terapéutica del embarazo, permitida en algunos países frente al riesgo para la madre o de malformación fetal, es una decisión difícil, de carácter individual, en la que intervienen creencias personales y tradiciones culturales, familiares, sociales, religiosas y éticas de gran complejidad.

Las opciones de preservación de la fertilidad pretratamiento son, también, decisiones complejas por la ausencia de aprobación oficial o por la no disponibilidad local para criopreservación en bancos de esperma y de otros medios para preservación de óvulos.

Cualquiera sea la decisión a este respecto, los pacientes, hombres o mujeres, en edad fértil afectados con leucemia mieloide crónica que inician tratamiento con un inhibidor de cinasas de tirosina deben ser advertidos claramente de los riesgos de teratogenicidad y ser instruidos acerca de las medidas anticonceptivas eficaces.

En pacientes que desean embarazarse con el conocimiento del riesgo, se recomienda, en lo posible, que la enfermedad se encuentre en respuesta óptima: respuesta molecular mayor o no detectables al menos por dos años. Puede considerarse la descontinuación del inhibidor de cinasas de tirosina con o sin interferón.<sup>7</sup>

Para los varones en tratamiento, de acuerdo con la fisiología de la espermatogénesis, se recomienda suspender el medicamento 2 a 3 meses antes de la concepción.

Son pocas las series publicadas de pacientes embarazadas en tratamiento con inhibidores de cinasas de tirosina. El objetivo de este estudio fue: analizar la evolución del embarazo, parto y características del recién nacido de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica que concibieron de forma planificada o inadvertida durante el tratamiento con inhibidores de cinasas de tirosina.

Banco Metropolitano de Sangre, Caracas, Venezuela

Correspondencia: Dra. Osiris Da Costa. osirisdacosta@yahoo.com

Recibido: octubre 2013

Aceptado: noviembre 2013

Este artículo debe citarse como: Da Costa O, Borrego M, Gil M, López J. Leucemia mieloide crónica: curso del embarazo en pacientes con inhibidores de cinasas de tirosina. Rev Hematol Mex 2013;14:178-181.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado con base en la información de la evolución del embarazo, parto y características del hijo de 125 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica que procrearon en forma planificada o inadvertida durante el tratamiento con inhibidores de cinasas de tirosina, que asisten a la consulta del Banco Metropolitano de Sangre de Caracas, Venezuela.

## RESULTADOS

El 56% (70/125) de las pacientes se encontraba en edad de procrear, de éstas 17.14% (12/70) se embarazaron, 3/10 tuvieron abortos no estudiados (Cuadro 1). Se evaluó el curso clínico del embarazo de nueve pacientes con leucemia mieloide crónica tratadas con inhibidores de cinasas de tirosina. La mediana de edad al momento del embarazo fue de 31 años, 6 pacientes se encontraban en fase crónica, 2 en fase acelerada y 1 en crisis blástica. Sólo 3 pacientes se encontraban en respuesta molecular mayor al momento del embarazo. Cinco pacientes estaban recibiendo tratamiento con imatinib, 3 con nilotinib y 1 con dasatinib. Sólo 2 pacientes habían suspendido el tratamiento con inhibidores de cinasas de tirosina antes de emarazarse de manera planificada. Todas las pacientes que no se encontraban en fase crónica (4) tuvieron complicaciones que ameritaron hospitalización. Sólo uno de los recién nacidos fue pretermino. Ningún neonato tuvo malformación congénita, excepto los gemelos perdidos en el seguimiento, el

resto de los niños se encuentra en buenas condiciones, sin alteración y con buen desarrollo; el mayor de ellos tiene ahora 7 años. En la actualidad, dos embarazadas (35 y 36 semanas) cursan sin complicaciones, sus fetos muestran buen desarrollo, sin malformaciones según el reporte de los ultrasonidos tridimensionales.

Las pacientes que no se encontraban en respuesta molecular mayor o habían progresado a fase acelerada o crisis blástica al momento del embarazo, evolucionaron de forma tórpida en el puerperio, con desenlace fatal.

## DISCUSIÓN

Las pacientes con leucemia mieloide crónica debidamente controladas, con respuesta molecular mayor al momento del embarazo, evolución de manera satisfactoria, pero no las que se encontraban en respuesta molecular mayor, que en el postparto evolucionaron a crisis blástica, con evolución fatal.<sup>8</sup> Ningún recién nacido tuvo defectos debidos a teratogenicidad, tal como está reportado en la bibliografía.<sup>4</sup>

Los hijos de madres con leucemia mieloide crónica han tenido buena evolución, sin complicaciones, el mayor de ellos tiene ahora siete años de edad.

Es importante ponderar entre los riesgos, los potenciales de teratogenicidad para el feto y los de recaída y progresión para las madres sin control adecuado. No se recomienda la indicación de inhibidores de cinasas de tirosina durante el periodo de la concepción o en la fase de embriogénesis. Si la paciente desea concebir debe llegar a un acuerdo con el médico.<sup>9</sup>

**Cuadro 1.** (Continúa en la siguiente página)

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9
Fecha de diagnóstico	21/06/1999	30/11/2000	25/02/2000	28/04/2006	26/07/2001	20/05/2003	30/07/2003	03-07-2012	30-04-2003
Edad al embarazo	30 años	31 años	27 años	34 años	33 años	27 años	31 años	30 años	31 años
FC/FA/CB	FC	CB linfoides	FA	FC	FC	FC	FA T315I positivo	FC	FC
RM al inicio de embarazo	0,01%	13,14%	13%	0,008%	1,28%	Desconocido	1,28%	0,52%	0,0072%
Medicamentos antes o al momento del embarazo/dosis	Imatinib 600 mg/d	Imatinib 600 mg/d	Dasatinib 140 mg/d	Imatinib 400 mg/d	Imatinib 6 meses antes (embarazo planificado)	Imatinib 12 meses antes del embarazo	Nilotinib 800 mg/d	Nilotinib 600 mg/d 1era línea	Nilotinib 800 mg 2da línea
Tiempo de exposición durante la embriogénesis	7 sem	6 sem	13 sem	4 sem	0	0	5 sem	6 sem	12 sem

Cuadro 1. (Continuación)

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9
Tratamiento durante el embarazo	Ninguno	Vincristina- Prednisona- Purinetol- Metrotexate	Citarabina	Hidroxiurea en el tercer trimestre	Ninguno	Hidroxiurea al tercer trimestre	Hidroxiurea en el 2º trimestre	Ninguno	Ninguno
Complicaciones durante el embarazo	No	Hospitalización por pancitopenia	Hospitalización	No	No	No	Aborto a las 19 semanas	No	No
Cesárea-parto	39 sem/parto normal	Cesárea	Cesárea	Cesárea a las 34 sem por oligoamnios	Cesárea a las 39 semanas	Cesárea	No	Cesárea programada para octubre	Cesárea programada finales de sep 2013
Recién nacido/peso/condiciones	Fem/3750 gr/sano	Fem/3100 gr Sano	Gemelar/femenino 2200 grs y masculino 2100 grs/ sanos	Masculino/ 2200 gr/ Sano	Femenino/ 3000 gr/ sano	Femenino/ sano	Feto muerto masculino. Sin malformaciones	Feto masculino, buen desarrollo	Feto femenino. Buen desarrollo
Evolución del producto	7 años/ sano	4 años y 2 meses. Sano	Hasta 2 años sanos, luego perdidos de vista	3 años 3 meses/sano	2 años y 1 mes sana	2 años y 2 meses. Sano	NA	NA	NA
Evolución de la leucemia mieloida aguda	FC en tratamiento con Imatinib/ RMM	CB con infiltración del SNC. Fallece a los 4 meses postparto	Progresión a CB y fallece 6 meses	FC en tratamiento con Imatinib/ RMM	FC no RM	FC no RM	FA, recibe hidroxiurea actualmente	FC RHC	FC RMM

## REFERENCIAS

1. Baccarani M, Cortes J, Panel F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin* 2009;27:604-605.
2. Pye S, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008;111:5505-5508.
3. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S. Pregnancy among Patients with Chronic Mieloid Leukaemia. *J Clin Oncol* 2008;24:1204-1208.
4. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. Pregnancy outcome among patients with chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;33:6-9.
5. Hensley M, Ford JM. Imatinib Treatment: Specific Issues Related to Safety. *Fertility and Pregnancy Semin Hematol* 2003;40(Suppl 2):21-25.
6. Seonaid MP, Cortes J, Ault P. The Effects of Imatinib on Pregnancy Outcome. *Blood* 2008;111:5505-5509.
7. Baccarani M, Deininger M, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley J, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013. *Blood* 2013;122:872-884.
8. Kuwabara A, Babb A, et al. Poor outcome after reintroduction of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who interrupt therapy on account of pregnancy without having achieved an optimal response. *Blood* 2011;116:1014-1016.
9. Pavlovsky C, Girel I, Van Thillo G. Hindawi Publishing Corporation. Case Reports in Hematology 2012, Article ID 624590, 4 pag.