

## NEONATOLOGIA

# USO DE QUIMIOTERAPIA EN EL EMBARAZO (Caso Clínico y **Revisión Bibliográfica**)

Crisia Muñoz Mora\*

## SUMMARY

**The cancer in pregnancy is uncommon. The most common types are breast cancer, lymphoma, melanoma and cervix. The diagnosis of malignancy in pregnancy brings great concern about possible adverse effects of chemotherapy treatment for the fetus. It will discuss and review the issue regarding a newborn who had exposure to chemotherapy until the 20th week of pregnancy because her mother had the diagnosis of nodular sclerosis Hodgkin lymphoma.**

## INTRODUCCIÓN

El cáncer se desarrolla en aproximadamente en 1 de cada 1000 mujeres embarazadas. Los tipos mas frecuentes son: cáncer de mama, linfoma, melanoma y de cuello uterino (6). La teratogenicidad de estas drogas depende del trimestre del embarazo en el cual se dio la exposición a las mismas y la dosis. (4). El uso de quimioterapia en el primer trimestre de embarazo aumenta tasa de abortos, malformaciones.

## CASO CLINICO

Hijo de madre de 28 años conocida portadora de Linfoma de Hodgkin tipo esclerosis nodular

variante sincicial grado II de ganglios cervicales. Antecedentes perinatales G3 P2 A1 C1 con fecha de última regla desconocida. La madre tuvo tratamiento con quimioterapia: ciclofosfamida, vincristina y prednisona. Hasta la semana 20 de embarazo pues desconocía su estado de gravidez. Se recibe niña de parto por cesárea que se programa por datos de sufrimiento fetal. Nació deprimido por lo que requiere ventilación con presión positiva por 60 segundos con adecuada respuesta. Peso al nacer: 2195, talla: 45, Circunferencia cefálica: 28 cm. Edad gestacional por método de Capurro: 38. Al examen físico inicial se documentan: microcefalia, agenesia del primer dedo de la

\* Médico general. Servicio Neonatología Hospital San Juan de Dios.

mano derecha e hipoplasia del primer dedo de mano izquierda. Hipotonía axial, hiperreflexia de miembros inferiores. Se le realizan exámenes complementarios serologías por toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes fueron negativas. Radiografía de cráneo se reporta como normal. Fondo de ojo normal. Ecocardiograma: estenosis pulmonar leve (gradien- te de 30 mmHg), conducto arterioso permeable. Ultrasonido de cerebro con leve dilatación de cuernos frontales de ventrículos laterales. Emisiones otocísticas alteradas.

## EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN MUJERES EMBARAZADAS

La neoplasia sólida mas frecuente asociada con el embarazo es el cáncer de mama (3.7 de cada 100 000 embarazos) cáncer de tiroides (3.3 por cada 100 000), cáncer de cervix (1.6 por cada 100 000). (18). La neoplasia hematológica mas frecuente en el embarazo corresponde a Linfoma de Hodgkin (1.0 por cada 100 000 embarazos) y cáncer de ovario (1.5 por cada 100 000 embarazos) (18).

## LINFOMA DE HODGKIN EN EMBARAZO

El linfoma de hodgkin es la neoplasia hematológica mas frecuente en la paciente grávida (15). El subtipo histológico más frecuente es la esclerosis nodular y la presentación más frecuente es en estadios localizados (15). En la experiencia de centros canadienses las pacientes embarazadas con linfoma de hodgkin tuvieron una evolución similar a las pacientes controles (13). Lampka y cols publicaron su experiencia en 21 pacientes embarazadas con linfoma hodgkin. Los autores comunicaron cuatro abortos electivos en el primer trimestre. En el segundo trimestre las pacientes fueron tratadas con quimioterapia o radio-terapia y en el tercer trimestre se retraso la decisión terapéutica al post parto. Los 17 niños fueron normales sin anomalías orgánicas estructurales (11), sin embargo cabe destacar que en el estudio no se analizó a ningún neonato expuesto en el primer trimestre de gestación ya que fueron abortos electivos.

## QUIMIOTERAPIA INTRA ÚTERO I TRIMESTRE EMBARAZO

Existen pocas publicaciones sobre los efectos que a largo plazo puede tener la exposición *intra útero* de la quimioterapia materna en cuanto al estado físico y desarrollo mental de los niños expuestos.

(17). Los agentes antineoplásicos actúan sobre las células que se encuentran en rápida división, por lo que su efecto tóxico ha sido comprobado en modelos animales experimentales (9). Existen órganos de crecimiento autolimitado y otros como el sistema nervioso, el ojo, tejido hematopoyético, que continúan desarrollándose intraútero a lo largo de la gestación. (19). La exposición fetal a antimetabolitos como metotrexate es sumamente peligrosa durante el periodo de organogénesis habiéndose comunicado disostosis craneal, hipertelorismo, anomalías en pabellones auriculares, anomalías cerebrales, paladar hendido y anomalías en los miembros, anomalías que alcanzan incidencia de 19%. (14). En una revisión de 139 embarazadas que recibieron quimioterapia durante el primer trimestre por diversas neoplasias se encontró un 17% de malformaciones fetales, en comparación con 1,3% de 150 embarazadas que fueron tratadas durante el segundo y tercer trimestres. (5). En otro estudio de 217 embarazadas tratadas con quimioterapia entre 1983 y 1995 por diversas neoplasias, 20 recién nacidos (9,2%) tuvieron anomalías congénitas, ocurrieron 15 (6,9%) abortos espontáneos y 4 (1,8%) óbitos fetales. La mayoría de estos resultados adversos ocurrieron en mujeres que recibieron quimioterapia durante el primer

trimestre. (8). La ciclofosfamida que es un agente que se utilizó en el caso en estudio produce malformaciones en dedos, ortejos, orejas implantación baja, cuando se utiliza en el primer trimestre del embarazo. (20). Cuando se utiliza el ácido transretinoico (ATRA) que es fundamental en el tratamiento de leucemia promielocítica aguda o M3 tiene un riesgo de producir malformaciones congénitas en un 25.6% Por lo cual esta contraindicado en el I trimestre de gestación. (10). Basados en la evidencia disponible, se concluye que el periodo de exposición a la quimioterapia es crítico, con mayor riesgo durante la organo génesis, donde se estima que la tasa de malformaciones mayores es de 10 a 17%, por lo que no debe utilizarse en este periodo (17).

## QUIMIOTERAPIA INTRAÚTERO DURANTE II Y III TRIMESTRE DEL EMBARAZO

Existe en la literatura sólo un estudio prospectivo de cohortes en pacientes embarazadas con cáncer de mama que recibieron quimioterapia durante el segundo y/o tercer trimestre, en donde no ocurrió ninguna malformación congénita, mortinatos o abortos espontáneos (8). Las 24 mujeres de este estudio fueron tratadas con 5-FU 1.000 mg/m<sup>2</sup> endovenoso,

Adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua por 72 horas y Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>, por un promedio de 4 ciclos (8). Los autores concluyeron que la quimioterapia puede ser administrada durante el segundo y tercer trimestres del embarazo con mínimas complicaciones para el feto y la madre.(8). La edad gestacional al momento del parto, en promedio, fue de 38 semanas. De los recién nacidos, sólo uno presentó restricción del crecimiento intrauterino, registrando un peso inferior al percentil 10 para la edad gestacional, y uno presentó leucopenia transitoria sin complicaciones infecciosas. Este feto fue expuesto a quimioterapia dos días antes del parto. (8)

## SEGUIMIENTO DE LOS RECIÉN NACIDOS A LARGO PLAZO

Existen pocos estudios sobre los efectos a largo plazo que puede tener la exposición intra útero a la quimioterapia. Berry (2) no informó de ninguna alteración del desarrollo. De 50 recién nacidos pertenecientes a mujeres embarazadas que recibieron quimioterapia por leucemia aguda, hubo crecimiento y desarrollo normal y ninguna evidencia de neoplasia en ninguno de los 7 niños que tuvieron seguimiento prolongado por 17 años (16). Avilez y cols (1)

estudiaron a 20 niños expuestos a quimioterapia in útero en pacientes con leucemia. Se registro 1 mortinato sin causa conocida, 1 que falleció a los 21 días de vida por sepsis atribuida a leucopenia secundaria a la quimioterapia. 1 falleció a los 3 meses de vida por gastroenteritis aguda. En los 17 niños restantes hubo seguimiento a largo plazo por 22 años sin registrarse secuelas a largo plazo. Li y cols encontraron solo 2 neoplasias infantiles en un grupo de 146 mujeres tratadas durante 286 embarazos (12).

## PARTO Y LACTANCIA MATERNA

El parto debe de evitarse hasta 2- 3 semanas después que la madre terminó el tratamiento. Esto ayuda a dar tiempo a que el o los fármacos se eliminen a través de la placenta. Además no debe someterse a la madre a el tratamiento con quimioterapia mas allá de las 35 semanas de gestación.(3). La facilidad con que un fármaco cruza la placenta en muchos casos no correlaciona con la facilidad para atravesar la leche materna. Las concentraciones en la leche materna son variables y se relacionan con la dosis del agente. En un neonato alimentado con lactancia materna hijo de una madre que recibía tratamiento con ciclofosfamida se presento neu-

tropenia. (7).

## RESUMEN

El cáncer en el embarazo es poco común, entre los tipos más frecuentes se encuentra el cáncer de mama, linfoma, melanoma y cérvix. El diagnóstico de una malignidad en el embarazo trae una gran preocupación sobre los posibles efectos adversos del tratamiento de la quimioterapia para el feto. Se discutirá y revisara el tema a propósito de un neonato que tuvo exposición a la quimioterapia hasta la semana 20 de embarazo ya que su madre tenía el diagnóstico de linfoma de hodgkin esclerosis nodular.

## BIBLIOGRAFIA

1. Avilez A, Niz J. Long term follow up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. *Med Pediatr Oncol* 1988; 16: 3-6. 11
2. Berry D, Theriault R, Holmes F, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standarized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855-61.
3. BuekersTE, Thomas L, Chemotherapy in pregnancy. *Obstetrics Ginecology* 1998, 25 : 323-27
4. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncology*. Vol 5, May 2004 , p 289-290
5. Doll D, Ringenberg S, Yarbro J. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16: 337-46.
6. Donegan WL. Cancer and prgnacy. *CA Cancer Journal Clinics* 1983, 33 : 194 -214.
7. DurodolaJI. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *Journal National Medicine Association* 1979, 71: 165-166
8. Ebert U. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 207-20
9. Guillian J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. *Obstetrics and Gynecology Surgery* 1983 , 38: 6 – 13.
10. Lamer E, ChenT, Hoar R. Retinoic acid embriopathy. *New England Journal of medicine* 1985; 313: 837-41
11. Lampka E, Meder J, Tajer J. the Management of Hodgkin's disease during the second trimester of pregnancy. *Annals of Oncology* 2002, 13 , 2, 423.
12. Li F, Fine W, Jaffe N et al. Offspring of patients treated for cancer in childhood. *J Natl Cancer Inst* 1979; 62: 1193.
13. 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.
14. MorishitaS, Imai A . Acute myelogenous leukemia in pregnancy: fetal blood sampling and early effects of chemotherapy. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1994; 44: 273-77.
15. Pohlman B, Macklis RM. Lymphoma and pregnancy. *Seminars Oncology* 2000, 27 : 657-66.
16. Reynoso E, Shepherd F, Messner H, 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: 1098-106.
17. San Martin R, Torres S, Leon A. Cancer de mama durante el embarazo y la lactancia. *Revista Medica Clinica los Condes* 2001, Vol 12 Issue 4 : 33-56
18. Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, Danielsen B, Gilberth WM. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1997, *American Journal of Obterics and Ginecology* 2001. 184- 11 : 1504
19. Tartas N, Foncuberta M. Tratamiento de las neoplasias hematológicas en el embarazo. *Revista Medicina Buenos Aires* , 2007, 67: 729 – 736.
20. Toledo T, Harper. Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy. *Annals Internal Medicine* 1987; 74: 87-91.