Linfoma y leucemia en embarazo

Natividad Nerí-Muñoz*

La asociación entre una enfermedad maligna y embarazo es poco frecuente, se menciona una incidencia del 0.07 al 0.1%,¹ sin embargo, cuando ésta se presenta es causa de preocupación para el médico y paciente porque las decisiones que se tomen repercutirán entre dos seres humanos: el feto y la madre. No existe por lo tanto un consenso establecido para el tratamiento de éstas pacientes, porque dependerá del tipo de malignidad y el trimestre del embarazo y son varios los factores que habrán de ser tomados en cuenta.

Durante varios años existió la controversia entre si el embarazo condicionaba una alteración entre la duplicación de la clona neoplásica y su diseminación, sin embargo en el caso de linfoma esto parece no ser así, aunque existen reportes que mencionan que el linfoma invade a la placenta² y que la leucemia aguda se pasa de la madre al hijo a través de la placenta.³ Sin embargo, las leucemias y linfomas no han mostrado una evolución diferente durante el embarazo, la única excepción ha sido en el linfoma de Burkitt.

Son varios los estudios requeridos para la clasificación y extensión de la leucemia o linfoma, que tendrán que valorarse con cuidado porque son varios los cambios que pueden presentarse por el embarazo y no tanto por la neoplasia en sí; además, conforme avanza el período gestacional es más difícil explorar el abdomen. La exposición a rayos X durante el primer trimestre del embarazo y su efecto teratogénico durante este periodo cuando se realiza la organogénesis limita la adecuada valoración de la paciente y su enfermedad. Se sugiere usar sólo radiografía simple del tórax con la adecuada protección al abdomen. El uso del ultrasonido en éstas condiciones es poco útil. La tomografía del abdomen solo se recomienda después del 2do. trimestre del embarazo y únicamente bajo circunstancias especiales durante el 1er. trimestre.⁴

La quimioterapia tiene efecto teratogénico, principalmente durante el primer trimestre del embara-

zo, aunque existen autores que refieren que 86% de los fetos expuestos a agentes alquilantes, 81% de los expuestos a antimetabolitos y 83% de los fetos expuestos a alcaloides de la vinca o antibióticos antitumorales nacieron sin malformaciones.^{5,6}

La radioterapia también usada como parte del tratamiento de estas neoplasias, condiciona malformaciones genéticas, principalmente en el primer trimestre del embarazo, sin embargo, en los casos donde la enfermedad se encuentra localizada supradiaphragmática, el tratamiento con radioterapia resulta relativamente segura y la dosis de radiación puede ser incrementada de acuerdo a lo avanzado del embarazo con la protección adecuada al abdomen. La dosis máxima de radioterapia al manto durante el primer trimestre del embarazo con de 3500cGy con acelerador lineal.⁷

Existen otras complicaciones que hay que tomar en cuenta cuando nacen los niños expuestos a quimioterapia *in utero*, tales como el bajo peso al nacer, retardo en el crecimiento intrauterino, aborto espontáneo y nacimiento prematuro, neutropenia y/o trombocitopenia.

Muchos autores refieren el estado de los niños al momento de nacer, pero son pocos los estudios que se han realizado describiendo lo que sucede con estos niños durante su desarrollo de la adolescencia y como adultos jóvenes. En México se realizó un estudio entre 43 niños expuestos *in utero* a agentes quimioterapéuticos, aún durante el primer trimestre del embarazo (en 20 niños) y ninguno de éstos presentaron malformaciones congénitas al nacimiento además, su desarrollo y crecimiento se presentó en parámetros normales.⁸ Así que aunque no siempre se presentan malformaciones es algo que deberá tomarse en cuenta para el inicio del tratamiento, el aborto terapéutico, por lo tanto, queda a consideración de la madre y su pareja toda vez que ambos estén enterados del riesgo-beneficio que el tratamiento y su enfermedad representan.^{5,6,8,9}

* Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco No. 1626-406 Col. Del Valle C.P. 03100 México, D.F. Tel. 55341856 Te/Fax: 55241112.

Embarazo y linfoma

En el caso del linfoma existe mayor problema, desde el momento que el tratamiento dependerá de múltiples factores tales como la etapa de la enfermedad, la histología y el riesgo clínico.

Durante el primer trimestre del embarazo, la toma de radiografía del tórax debe realizarse con la protección adecuada del abdomen; no se recomienda la tomografía del abdomen y pelvis y en ésta etapa aunque el ultrasonido no representa riesgo para el feto, es poco útil para definir la extensión de la enfermedad. La elección del tratamiento, así como el inicio del mismo dependerán de la evaluación clínica completa, es decir, en el caso de un linfoma folicular localizado o con Enfermedad de Hodgkin en etapa temprana supradiaphragmática la vigilancia estrecha resulta buena opción, o bien, la radioterapia al manto con protección al abdomen puede ser segura. En los casos con una enfermedad avanzada o más agresiva el inicio de la quimioterapia a pesar del riesgo es la mejor opción.

En el segundo y tercer trimestres del embarazo, estudios como la radiografía del tórax y la tomografía se pueden utilizar con relativa seguridad y el tratamiento puede ser iniciado con menor riesgo teratogénico con tratamientos convencionales.⁴

En un estudio de seguimiento a largo plazo realizado en México, se encontró que los niños que fueron expuestos *in utero* a quimioterapia, no tuvieron ninguna alteración citogenética presentando un crecimiento y desarrollo adecuados sin complicaciones tardías, incluso cuando se aplicó quimioterapia en el primer trimestre del embarazo.⁸

El linfoma de Burkitt asociado a embarazo representa una entidad aparte y un dilema terapéutico, porque es una enfermedad rápidamente progresiva y de mal pronóstico en donde el tratamiento no puede ser retrasado pues se corre el riesgo de que muera la madre y el producto.

Embarazo y leucemia

El tratamiento de la leucemia aguda no puede ser pospuesto, independientemente de la etapa del embarazo, ya que de no ser iniciado se pierde a la madre y el feto; sin embargo y por fortuna, el tratamiento con quimioterapia puede ser iniciado

de inmediato, la remisión completa se encuentra en 72 a 76% en leucemia mieloide aguda y linfoblástica aguda respectivamente, no existen diferencia significativa entre el periodo libre de enfermedad y la supervivencia total cuando se compara con pacientes no embarazadas.¹⁰

Los antimetabolitos (en especial el metotrexate) son particularmente teratogénicos, por lo cual se sugiere no usarlos durante el primer trimestre del embarazo. La citarabina y el antraciclíco, son drogas fundamentales en el tratamiento de la LMA y no se han asociado a efecto teratogénico, sin embargo, durante el periodo de mielosupresión, complicaciones tales como daño a la placenta, sepsis, aborto espontáneo o nacimiento prematuro pueden presentarse.¹⁰ El uso de ácido All-trans retinoico en leucemia promielocítica no representa ningún efecto adverso sobre el feto en ningún trimestre del embarazo.¹¹

Una vez que la remisión completa se documenta, la intensificación con quimioterapia debe valorarse de forma individual, de acuerdo al estado de la paciente y su producto y valorar el parto inducido. En un estudio a largo plazo realizado en México, los niños expuestos a quimioterapia *in utero*, no mostraron alteraciones citogenéticas y su crecimiento y desarrollo fue normal.⁸⁻¹²

Existen algunos reportes de remisión espontánea al término del embarazo y en algunos otros se reporta la transmisión madre-hijo de leucemia mieloide aguda aunque esto es controversial.

La presencia de embarazo y leucemia o linfoma representa una situación clínica por fortuna poco frecuente.

No existe un tratamiento estándar para éstas pacientes, así que el momento del inicio del tratamiento y la modalidad del mismo dependerán del estado clínico de la paciente y la variante de la malignidad.

El tratamiento con quimioterapia durante el primer trimestre del embarazo, a excepción de los antimetabolitos (metotrexate especialmente), así como la radioterapia supradiaphragmática se pueden administrar de una forma relativamente segura, sin embargo, existe la posibilidad de malformación al nacimiento o bien un niño con mielosupresión como complicación de la quimioterapia.

Las pacientes deberán llevar control adecuado por el ginecólogo y la exploración física, así como la valoración de sus exámenes de laboratorio deben realizarse en forma cuidadosa.

En nuestra experiencia, el nacimiento, crecimiento y desarrollo de los niños que recibieron tratamiento de quimioterapia *in utero* es normal, y no mostraron tampoco alteraciones citogenéticas en la población estudiada, lo cual permite con relativa seguridad proponer tratamiento a éstas pacientes.

El tratamiento de estas pacientes siempre será un dilema que el clínico, la paciente y su pareja deberán resolver en forma independiente quedando el aborto terapéutico a decisión de la pareja toda vez que se encuentren en conocimiento del riesgo-beneficio del tratamiento.

Referencias

1. **Mulvihill JJ, Mckeen EA, Rosner F, Zarrabi MH.** Pregnancy outcome in cancer patients. *Cancer* 60:1143,1987.
2. **Tsujimura T, Matsumoto K, Aozasa K.** Placental involvement by maternal non-Hodgkin's Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 117:325,1993.
3. **Osada S, Horibe K, Oiwa K, et al.** A case of infantile acute monocytic leukemia caused by vertical transmission of the mother's leukemic cells. *Cancer* 65:1146,1990.
4. **Ward FT, Weiss RB.** Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol* 16:397,1989.
5. **Doll DC, Ringenberg S, Yarbrow JW.** Management of cancer during pregnancy. *Arch Intern Med* 148:2058, 1988.
6. **Caligiuri MA, Mayer R.** Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol* 16:388,1989.
7. **Woo SY, Fuller LM, Cundiff JH, et al.** Radiotherapy during pregnancy for clinical stages IA-IIA Hodgkin's disease. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 23:407,1992.
8. **Avilés A, Díez-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* 36:243-248,1991.
9. **Jacobs C, Dolnaldson SS, Rosenberg SA, Kaplan HS.** Management of the pregnant patient with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 95:669,1981.
10. **Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA, et al.** Acute leukemia during pregnancy: the Toronto study group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 5:1098,1987.
11. **Hoffman MA, Wiernik PH, Kleiner GJ.** Acute promyelocytic leukemia and pregnancy. A case report *Cancer* 76:2237, 1995.
12. **Avilés A, Niz J, Sinco A.** Leucemia aguda en mujeres gestantes. *Sangre (Barc)*32:273,1987.