

CANCER, EMBARAZO Y PRESERVACIÓN DE FERTILIDAD

1. Introducción:

- a. 0.02-0,1 de todos los embarazos
- b. 5.000 casos anuales en USA
- c. Tipos más frecuentes:

Tipo de cáncer	Incidencia por 100.000 embarazos
Cérvix	10-1000
Mama	10-40
Melanoma	14-100
Hodgkin	10-50
No Hodgkin	1-5
Ovario	2-8

Malignancy	Incidence (per no. of gestations)
Malignant melanoma	1:1000–10 000
Breast carcinoma	1:3000–1:10 000
Carcinoma of the cervix	1:2000–10 000
Lymphoma	1:1000–1:6000
Leukemia	1:75 000–1:100 000
Ovarian carcinoma	1:10 000–1:100 000
Colon cancer	1:13 000

2. Métodos de diagnóstico:

- a. Algunos tumores son **diagnosticados más fácilmente** en el embarazo, como el Cáncer de cérvix en el que gracias a las exploraciones frecuentes se diagnostica 2 ó 3 veces más operable.
- b. Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden hacer **demorar un diagnóstico** hasta 7 meses, por lo que:
 - i. El riesgo de ser diagnosticada de Cáncer de mama en un estadio avanzado es 2,5 veces mayor.
 - ii. Las lesiones de Melanoma a veces se confunden con la hiperpigmentación.
- c. Existen también **dificultades al interpretar las pruebas** de Anatomía patológica con falsos positivos:
 - i. **Papanicolau**: difícil diferenciar metaplasma o trofoblasto con displasias.
 - ii. **PAAF de mama**: difícil diferenciar el estado hiperproliferativo con carcinomas por la hiper-vascularización y edema, por lo que es preferible **SIEMPRE BAAG o biopsia abierta** de mama.
- d. Las características histopatológicas son por lo demás similares, aunque con **mayor proporción de factores de mal pronóstico**, correspondiente a tumores a edades jóvenes:
 - i. RE y RP negativos, c erb B2 positivos,... en mama

ii. LNHDCG, etc...

e. RADIOLOGÍA DIAGNOSTICA:

i. *Si una exploración radiológica está indicada, el riesgo para la madre de no realizarse la prueba es mayor que el posible riesgo potencial del feto.*

ii. La exploración física exhaustiva puede hacer menos necesarias las pruebas radiológicas.

iii. Se pueden buscar alternativas válidas:
 1. Ecografía.
 2. RMN pero sin gadolinio en el primer trimestre.

iv. Exploraciones menos eficaces: MAMOGRAFIA.

v. Contraindicados:

1. PET-TAC: DURANTE EMBARAZO y LACTANCIA (suspender temporalmente por las altas concentraciones de F¹⁸-FDG en leche).

DOSIS ESTIMADA MEDIA AL FETO POR EXPLORACIÓN RADIOLOGICA (en miliREMs ó mcGy)	
Cabeza	< 0,5
Extremidades	< 0,5
Tórax	0,5
Columna dorsal	11
Columna lumbar	720
Pelvis	210
Abdomen	220
Mamografía	<10
TAC abdominal	2000
TAC torácico	20
Pielografía i.v.	590
Cistografía	1500
Enema de bario	900

3. Evaluación de riesgos:

a. Radiaciones Ionizantes y Citotóxicos tienen efectos potencialmente teratógenos, mutagénicos y carcinogénicos para el embrión dependiendo de:

- i. Dosis
- ii. Tipo de tratamiento
- iii. Campo de tratamiento
- iv. Estadio gestacional

Gestational stage	Embryonal/fetal development	Impact
Weeks 0–2	Undifferentiated multicellular organism	'All or nothing', spontaneous abortion or normal development
Weeks 3–12	Organogenesis	Spontaneous abortion, major congenital anomalies
2nd and 3rd trimesters	Intrauterine growth and maturation, continuing development of CNS, gonads, teeth, palate, eyes, ears	Functional defects and minor anomalies of late-forming tissues, still birth, intrauterine growth retardation, premature delivery, myelosuppression

b. RADIOTERAPIA

- i. Evitar dosis > 5 cGy
- ii. Evitar en 1^{er} trimestre
- iii. Administrar postparto

c. CIRUGÍA

- i. Permitida
- ii. Ligeramente aumento riesgo aborto en 1^{er} trimestre.
- iii. Realizar sobre todo en 1^{er} y 2^o trimestre. Retrasar posparto, si es posible, en el 3^{er} trimestre

d. QUIMIOTERAPIA

- i. Seguras En 2^o y 3^{er} trimestre con ligero aumento de:

1. Muerte fetal
 2. Retraso del crecimiento
- ii.** Parto prematuro.

4. Esquema de tratamiento:

a. GENERALIDADES

- i.** Estrategia conjunta entre equipo médico, paciente y familiares.
- ii.** Dependerá de:
 1. Edad gestacional
 2. Tipo y estadio del cáncer
 3. Opciones de tratamiento
 4. Deseos del paciente
- iii. CESE DEL EMBARAZO:** plantearlo en caso necesario de:
 1. precisar QTx o RTx en primer trimestre
 2. Cirugía ginecológica radical
 3. escasa esperanza de vida materna

b. PRIMER TRIMESTRE:

- i.** Si precisa QTx o RTx > 0,1 ó 0,2 Gy valorar cesar embarazo.

c. SEGUNDO TRIMESTRE:

- i.** Considerar retrasar tratamiento hasta madurez fetal:
 1. Posible: Retrasar tratamiento con observación intensa.
 2. Imposible:
 - a. Si precisa RTx > 0,1 ó 0,2 Gy: considerar cese embarazo.
 - b. Si precisa QTx: Continuar embarazo e iniciar tratamiento SIN ANTIMETABOLITOS.

d. TERCER TRIMESTRE:

- i.** Considerar retrasar tratamiento hasta madurez fetal:
 1. Posible: Retrasar tratamiento con observación intensa.
 2. Imposible:
 - a. QTx puede administrarse.
 - b. RTx puede administrarse después de estimar la dosis alcanzada por el feto.
- c.** Planificar el parto sin riesgo de neutropenia.

5. Radioterapia:

- a.** Efectos de la radiación diagnóstica:
 - i.** Organogénesis (2^a-8^a sem): malformaciones a dosis de 0,1-0,2 Gy
 - ii.** Semana 8^a a 25^a:
 1. disminución de cociente intelectual a dosis de 0,1 Gy.
 2. 40 % riesgo retraso mental a dosis de 1 Gy
 - iii.** > Semana 25: menor riesgo
 1. 40% más de riesgo de desarrollar cáncer o leucemias antes de los 10 años (3-4 casos/1000 niños)
- b.** Radioterapia: se usan dosis > 1000 veces las de Rx, entre 40 y 70 Gy, dosis recibidas sobre todo durante las 15 primeras semanas > 0,2 Gy deben hacernos pensar en la suspensión del embarazo

6. Quimioterapia:

- a.** Consideraciones:

- i. La mayoría de los citostáticos por su bajo peso molecular pasan la placenta y alcanzan al feto.
- ii. Los cambios fisiológicos de la madre alteran la farmacocinética del medicamento disminuyendo la concentración activa.
 1. incremento de volumen plasmático
 2. Incremento de aclaramiento renal.
 3. Oxidación hepática más rápida.
 4. Incremento de 3er espacio (liq. Amniótico)
- iii. No existen datos de la mayoría de los citostáticos sobre teratogenicidad en humanos, la mayoría lo son en animales.
- iv. Además con frecuencia se usa poliQTx y no se conocen los efectos en monoQTx

b. Tabla de complicaciones:

- i. http://www.motherisk.org/prof/cancerCategory.jsp?category_id=27

c. Efectos en el PRIMER TRIMESTRE:

- i. Mayor tasa de abortos, muerte fetal y malformaciones mayores.
- ii. Sobre todo en la organogénesis entre las sem 2ª y 8ª
- iii. Después de la 8ª semana algunos órganos todavía son vulnerables:
 1. Ojos
 2. Genitales
 3. Sist. Hematopoyético.
 4. Sist. Nerviosos Central.
- iv.** 17% malformaciones con monoterapia y 25% con poliQTx, pero sólo un 6% si excluimos a los **antifolatos**

d. Efectos en el SEGUNDO y TERCER TRIMESTRES: No teratogénicos pero:

- i. 6% de muertes neonatales
- ii. 7% de retraso de crecimiento intrauterino
- iii. 5% de partos prematuros
- iv. 4% de mielosupresión transitoria

e. TOMA DE DECISIONES:

- i. **Antraciclinas:** no claro miocardiopatía (estudios dispraes)
- ii. **Bleomicina:** no tox pulmonar
- iii. **Alcaloides de la vinca:** no neurotoxicidad
- iv. Si hemos de tratar en el primer trimestre utilizar monoterapia con **antraciclinas o alcaloides** de la vinca y esperar al 2º para usar poliQTx con antraciclinas **y ciclofosfamida.**

f. MOMENTO DE PARTO:

- i. Semana 32-35
- ii. 3 semanas tras el último ciclo para permitir eliminar el medicamento por vía placentaria y no renal o hepática que es inmadura y evitar aplasias.

g. EFECTOS A LARGO PLAZO: estudios muy limitados, niños de madres con leucemia:

- i. No retraso psicomotor
- ii. No alteraciones en fertilidad
- iii. No incremento de tumores

7. Nuevas dianas terapéuticas:

a. IMATINIB:

- i. **No debe ser la primera elección de tratamiento** en pacientes diagnosticadas durante el embarazo por riesgo de teratogenia.
- ii. **Sí debe mantenerse en pacientes diagnosticadas** y tratadas con él si se quedan embarazadas por alto riesgo de progresión si se suspende.

- b. **RITUXIMAB**: no asociado a riesgo fetal, pero datos escasos
- c. **TRASTUZUMAB**: sólo dos casos, sin riesgo en embarazo.
- d. **BEVACIZUMAB y CETUXIMAB**: no hay datos, no usar.

8. Tratamientos de soporte:

- a. **NAUSEAS/VÓMITOS**:
 - i. No se conocen efectos secundarios en tratamiento con metoclopramida, antihistamínicos u ondasetrón.
 - ii. Evitar Corticoides en PRIMER trimestre.
- b. **ANTIBIÓTICOS**: imprescindibles si son necesarios:
 - i. **Muy Seguros**: Penicilinas, cefalosporinas y eritromicina.
 - ii. **Menos datos pero seguros**: aminoglucósidos y metronidazol
 - iii. **NO USAR**:
 1. **Artropatía**: quinolonas
 2. **Alts óseas y dentales**: tetraciclinas.
 3. **Alts tubo neural y alts cardíacas (antifolatos)**: Sulfamidas
- c. **ANALGÉSICOS**: uso muy frecuente en pacientes con cáncer.
 - i. **Paracetamol**: uso frecuente y seguro
 - ii. **AINES**: no teratogénicas, pero deben usarse con precaución en el 3^{er} trimestre por :
 1. Disminuir líquido amniótico.
 2. Cierre precoz de ductus arterioso
 3. Prolongar gestación y parto (tocóliticos)
 - iii. **Opioides**: no teratogénicos pero su uso crónico se asocia con cuadros de depresión respiratoria en neonatos y sd de abstinencia.
- d. **FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS**: no perjudiciales.
- e. **ERITROPOYETINA**: seguras.
- f. **BIFOSFONATOS y TERAPIA HORMONAL**: retrasar hasta después del parto.

9. Cirugía:

- a. La mayor parte de las cirugías que no pueden demorarse se pueden realizar de forma segura durante el embarazo.
- b. En el primer trimestre aumenta el riesgo de aborto (hasta 10% incluyendo apendicetomías), pero no de muerte materna, retraso mental o defectos en el feto.
- c. **Cáncer cervical**: el tratamiento es incompatible con el mantenimiento del feto, pero es seguro en cánceres diagnosticados al final del segundo trimestre y estadios FIGO 1 y 2 A retrasar el tratamiento hasta la madurez fetal (aprox. 1800 g)

10. Efectos en supervivencia de la madre:

- a. Embarazo no se asociado con factor de mal pronóstico respecto a igualdad de estadios.
- b. La afectación del feto y la placenta es rara, más frecuente en **melanomas, linfomas y leucemias**.
- c. En caso de que la placenta presente afectación, se debe monitorizar al niño cada 6 meses los dos primeros años con exploración, analítica con LDH y Rx.

11. Lactancia y Quimioterapia:

- a. La mayor parte de los autores consideran a la QTx contraindicación absoluta para la lactancia.

12. Consideraciones Éticas:

- a. Pese a que cada caso debe ser valorado de forma individual, en general cuando la salud de la madre esté en peligro, se debe superponer a la vida del feto.

PRESERVACIÓN DE FERTILIDAD

- i. El efecto gonadotóxico de las radiaciones ionizantes, quimioterapia y cirugía depende de:
 - i. Edad del paciente
 - ii. Campos de tratamiento
 - iii. Dosis total
 - iv. Agentes agresores
- ii. Cirugía conservadora o modificada abdominoperineal o genitourinaria SOLO debe plantearse si no comprometen el pronóstico del paciente.
- iii. HOMBRES: plantear:
 - a. Criopreservación de al menos tres muestras con 48 horas de abstinencia.
 - b. Extracción testicular de esperma en azoospermicos
- iv. MUJERES PREPUBERALES:
 - a. Valorar recoger espermatogonias de células madre
 - b. Criopreservación de ovocitos
 - c. Administración de Gn Rh para preservar el ovario durante la quimioterapia debe considerarse experimental
- v. Pacientes que permanecen fértiles deben esperar al menos 12-18 meses antes de la concepción.

Table 3. Risk of gonadotoxicity of various antineoplastic agents

High risk	Intermediate risk	Low/no risk
Cyclophosphamide	Doxorubicin	Methotrexate
Busulfan	Cisplatin	Bleomycin
Melphalan	Carboplatin	5-Fluorouracil
Chlorambucil		Actinomycin D
Dacarbazine		Mercaptopurine
Procarbazine		Vincristine
Ifosfamide		
Thiotepa		
Nitrogen mustard		