



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**



**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE
IXTAPALUCA**

**PROYECTO TERMINAL
“MANEJO DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS DURANTE EL EMBARAZO.
EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

QUE PRESENTA LA MEDICO CIRUJANO

FLOR MILAGROS CRUZ ANTONIO

**MÉDICO MATERNO FETAL TITO RAMÍREZ LOZADA
ASESOR CLÍNICO DEL PROYECTO TERMINAL**

**MÉDICO HEMATÓLOGO ALVARO CABRERA GARCÍA
ASESOR CLÍNICO DEL PROYECTO TERMINAL**

**DOCTOR EN CIENCIAS BIOMÉDICAS RODOLFO PINTO ALMAZÁN
ASESOR METODOLÓGICO DEL PROYECTO TERMINAL**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO NOVIEMBRE DEL 2019

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el Proyecto Terminal titulado

“MANEJO DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS DURANTE EL EMBARAZO. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE “GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA”, QUE SUSTENTA LA MEDICO CIRUJANO:

FLOR MILAGROS CRUZ ANTONIO

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, NOVIEMBRE DEL 2019

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

POR EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

M.C. ESP. ALMA ROSA SÁNCHEZ CONEJO
DIRECTOR DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca
Dirección General

M.C. ESP. GUSTAVO ACOSTA ALTAMIRANO
DIRECTOR DE PLANEACION, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



M.C. ESP. LEOPOLDO ENRIQUE GATICA GALINA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

10 NOV 2019
DIRECCION DE PLANEACION, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. TITO RAMÍREZ LOZADA
ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL
ASESOR CLÍNICO DEL PROYECTO TERMINAL

M.C. ESP. ALVARO CABRERA GARCÍA
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA
ASESOR CLÍNICO DEL PROYECTO TERMINAL

Dr. en C RODOLFO PINTO ALMAZÁN
ASESOR METODOLÓGICO DEL PROYECTO TERMINAL



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



2019
AÑO DEL CAUILLLO DEL SUR
EMILIANO ZAPATA

Hospital Regional de Alta
Especialidad de Ixtapaluca
Subdirección de Servicios Quirúrgicos
Unidad de Ginecología y Obstetricia

Ixtapaluca, Estado de México a 12 de noviembre de 2019

Asunto: Se autoriza impresión del Proyecto Terminal

DRA. FLOR MILAGROS CRUZ ANTONIO
R4 GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Me es grato comunicarle que se ha analizado el informe final del estudio **“MANEJO DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS DURANTE EL EMBARAZO. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”** el cual cumple con los requisitos establecidos por el Comité de Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, por lo que se autoriza la impresión del Proyecto Terminal.

A T E N T A M E N T E
SUBDIRECTOR DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD IXTAPALUCA

DR. EN C. ERICK OBED MARTÍNEZ HERRERA

C.C.D. M.C. ESP. LEOPOLDO ENRIQUE GATICA GALINA, PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
M.C. ESP. TITO RAMÍREZ LOZADA, ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL ASESOR CLÍNICO DEL PROYECTO TERMINAL
M.C. ESP. ALVARO CABRERA GARCÍA, ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA ASESOR CLÍNICO DEL PROYECTO TERMINAL
Dr. en C RODOLFO PINTO ALMAZÁN, ASESOR METODOLÓGICO DEL PROYECTO TERMINAL

Agradecimientos

Gracias a Dios por darme una vida llena de experiencias, de retos, satisfacciones y metas cumplidas, por darme la familia que necesitaba para forjar mi carácter, por poner en mi camino en el momento justo a las personas indicadas, por la oportunidad que me da de cumplir cada uno de mis sueños.

Gracias a mis grandes maestros por su bondad al compartirme su conocimiento, por enseñarme, por la preocupación sincera, por la amistad brindada, por las palabras de apoyo y también por las llamadas de atención a tiempo, gracias por su dedicación desinteresada.

Gracias a mis padres por darme el ejemplo de perseverancia, responsabilidad, humildad, paciencia y respeto, a mi Madre por levantarme cada vez que me caí. Gracias a mi Hermano por su amor incondicional, por hacerme sentir segura con cada palabra, por acompañarme en cada uno de los logros de mi vida, ¡Gracias! Yo sin ti sería nada.

Gracias a Mi Hija por aceptar un sacrificio que no pidió, por demostrarme su amor a pesar de la ausencia, por recordarme cada día porque lucho por este sueño, Gracias por elegirme como tu mamá.

Gracias a ti por haberme dado lo más valioso de mi vida, Mi Hija, por ser el mejor padre que ella pudo tener, por preocuparte por mi y extenderme la mano, por tratarme con respeto y cariño, gracias por hacer menos difícil este sacrificio que implica la ausencia, por alegrarte de mis logros y preocuparte por mis fracasos, gracias por ser un excelente hombre.

Gracias a mis amigos de siempre por estar siempre a mi lado aún a pesar de la distancia, por las palabras de aliento, por el apoyo y la fortaleza en los momentos en que yo ya no tenía, gracias a los amigos de ahora por aparecer en mi vida, gracias a todos por esos momentos de intensas risas y también por los de grandes llantos, por haberme visto en mis mejores momentos y en las peores crisis y permanecer a mi lado, por quererme, consentirme, enseñarme. Gracias Selene y Hans por compartir una vida conmigo. Gracias Andy y Edith porque sin ustedes esta residencia se habría acabado para mí hace tres años.

Gracias a todos los que me acompañaron en este camino y que ahora viven en mi corazón.

Indice

1.	Introducción	5
2.	Antecedentes.....	6
3.	Justificación	9
4.	Objetivo.....	10
4.1	Objetivo general	10
4.2	Objetivos específicos.....	10
5.	Planteamiento del problema	11
6.	Hipótesis.....	12
7.	Método.....	13
7.1	Diseño del estudio	13
7.2	Selección de la población.....	13
7.3	Criterios de inclusión	13
7.4	Criterios de exclusión	13
7.5	Tamaño de la muestra.....	14
7.6	Definición operacional de variables	14
7.6.1	<i>Instrumento de recolección</i>	14
7.7	Aspectos éticos	14
7.8	Análisis estadístico.....	14
8.	Marco Teórico.....	17
8.1	Definición.....	17
8.2	Diagnóstico de cáncer en el embarazo.....	17
8.2.1	<i>Cambios hematológicos</i>	18
8.2.2	<i>Estudios de imagen</i>	20
8.2.3	<i>Estudios histopatológicos</i>	24
8.3	Generalidades sobre el tratamiento del cáncer gestacional	24
8.4	Manejo del parto y puerperio	31
8.5	Seguimiento de la descendencia expuesta a quimioterapia in útero	32
8.6	Neoplasias hematológicas.....	32
8.6.1	<i>Linfomas</i>	33
8.6.2	Leucemias	36
8.6.3	Mieloma múltiple.....	39

8.6.4	Neoplasias mieloproliferativas (NMP)	40
9.	Propuesta de solución	42
10.	Análisis	43
10.1	<i>Resultados</i>	44
10.1.1	Maternos	44
10.1.2	Tratamiento	47
10.1.3	Perinatales	47
11.	Conclusiones	49
12.	Recomendaciones	50
13.	Sugerencias	51
14.	Anexos	52
15.	Bibliografía	54

Abreviaturas

ABVD	Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina
ABC	ATP binding- cassette
CG	Cáncer gestacional
CREHER	Clínica de referencia de enfermedades hemato-oncológicas en el embarazo
DHL	Deshidrogenasa láctica
DGIS	Dirección General de Información en Salud
escBEACOPP	Bleomicina, Etopósido, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisona
Gy	Gray
HRAEI	Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca
INCIP	International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy
INF	Interferón
ITK	Inhibidores de la tirosina cinasa
LA	Leucemia Aguda
LC	Leucemia Crónica
LH	Linfoma de Hodgkin
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LNH	Linfoma no Hodgkin
LPM	Leucemia Promielocítica Aguda
MM	Mieloma Múltiple
NMP	Neoplasias Mieloproliferativas
OMS	Organización mundial de la salud
PET	Tomografía por emisión de positrones
RCIU	Restricción en el crecimiento intrauterino

SDG	Semanas de gestación
SMD	Síndrome Mielodisplásico
SMP	Síndrome Mieloproliferativo
TC	Tomografía computarizada
TP	Tiempo de protrombina
TT	Tiempo de trombina
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activado

1. Introducción

El cáncer es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial debido a la tasa de mortalidad que presenta y cuya tendencia va en aumento, actualmente se reporta en segundo lugar como causa de muerte durante la edad reproductiva, lo que deriva en un desgaste social y económico para los pacientes, sus familias el sistema de salud pues los programas nacionales dirigidos a enfrentar esta problemática y las políticas públicas para su control no se han podido desarrollar en su totalidad.

La presencia de cáncer durante el embarazo, a pesar de tener una baja incidencia, es de alto impacto pues plantea dificultades en la toma de decisiones al considerar aspectos médicos, personales y éticos al momento de planear el tratamiento para quien lo padece.

El tratamiento del cáncer durante el embarazo es entonces un desafío pues se trata de lograr un balance entre el bienestar materno y fetal. El éxito para lograr este equilibrio dependerá de la extensión de la enfermedad, la edad gestacional y el tipo de tratamiento recomendado de acuerdo al tipo de cáncer de que se trate. Dentro de las opciones terapéuticas del cáncer gestacional se encuentra el quirúrgico, farmacológico antineoplásico, es decir quimioterapia, y radioterapia, éstos dos últimos son los que implican mayor riesgo para el feto, sobre todo en el primer trimestre de gestación.

De acuerdo a la International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP) los tres tipos de cáncer gestacional son: Cáncer de Mama, Neoplasias Hematológicas y Cáncer Cervical.

En el presente estudio se reportan los resultados obtenidos en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer hematológico durante el embarazo en la Clínica de Referencia de Enfermedades Hemato-oncológicas en el Embarazo (CREHER) dentro del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

2. Antecedentes

El cáncer es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. En 2009 la Sociedad Americana de Cáncer estimó que una de cada cuatro muertes en los Estados Unidos fue debido al cáncer, siendo en la etapa reproductiva la segunda causa de muerte.

(1) La probabilidad para una mujer de desarrollar algún tipo de cáncer del nacimiento hasta los 40 años es de uno de cada 46.(2)

El diagnóstico de cáncer en el embarazo o cáncer gestacional (CG) es relativamente raro, ya que se presentan alrededor de 3500 casos nuevos al año(3), lo que equivale a un caso por cada 1000 embarazos(4)(5), con un rango entre 0.9 a 1.4 por cada 1000 embarazos(6), además es la segunda causa de muerte materna no obstétrica, precedida por eventos vasculares.(7) Por lo que se le considera una condición de baja frecuencia pero de alto impacto por las implicaciones en la paciente, su familia, los dilemas éticos y morales en la toma de decisiones, así como las repercusiones económicas tanto para las pacientes como para el Estado(8).

La incidencia de CG no es precisa, debido al subregistro. Por otro lado se considera que su tendencia es ascendente debido a la decisión del retraso de la maternidad, esto principalmente en países desarrollados.(6) El riesgo de cáncer en general aumenta con la edad por lo que se podría considerar como un factor asociado.(9)

En la mujer en edad reproductiva los tipos de cáncer más frecuentes en orden decreciente son: Cáncer de Mama, Melanoma, Cáncer de Tiroides, Carcinoma Cervical y Linfoma (10), durante el embarazo son el Cáncer de Mama, Cáncer Cervical, Linfoma, Cáncer de Ovario y Leucemia. **Tabla 1** (2)(11)(12)

Tabla 1 Incidencia de tumores malignos en el embarazo

TIPO DE TUMOR	INCIDENCIA EN EUROPA(1)	INCIDENCIA EN EUA(3)	INCIDENCIA EN AMÉRICA LATINA
CÁNCER DE MAMA	1.3000 – 10,000	1.3000 – 10,000	Desconocida
CÁNCER CERVICOUTERINO	1:2000 – 10,000	1:2000 – 10,000	Desconocida
LINFOMA DE HODGKIN	1:1000 – 6,000	1:1000 – 6,000	Desconocida
MELANOMA	2-5: 100,000	2.6: 1,000	Desconocida
LEUCEMIA	1:75,000 – 100,000	1:75,000 – 100,000	Desconocida
CÁNCER DE OVARIO	4-8: 100,000	1:10,000 - 100,000	Desconocida
CÁNCER COLO-RECTAL	1:13,000	1:13,000	Desconocida
CÁNCER DE TIROIDES	14: 100,000	--	Desconocida

Los estudios en América Latina son reportes retrospectivos y heterogéneos, ya que no cuentan con centros especializados en la atención del cáncer durante el embarazo, lo que refleja la dificultad de acceso y seguimiento para este tipo de atención. Acosta et al. reportó que en Colombia el 20% de pacientes con cáncer durante el embarazo abandonó el tratamiento (8).

McCormick et al, reportan resultados similares en la frecuencia del tipo de neoplasia, de acuerdo a su estudio, las hematológicas representan el cuarto tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado durante el embarazo, siendo el más común el Linfoma de Hodgkin, ya que se presenta regularmente en jóvenes. Se estima que el 3% del total de casos coinciden con el embarazo. (10) El Linfoma No Hodgkin (LNH) es menos frecuente(3). En cuanto a la Leucemia el 90% son agudas.(13) **Tabla 2** La leucemia mieloide es el tipo más común con inicio, típicamente, en la edad reproductiva (10), sin embargo, en Latinoamérica y específicamente en México, se reporta que el tipo más frecuente de leucemia aguda en adultos jóvenes es la de estirpe linfoide.(14) En lo que se

refiere a las leucemias crónicas, la mieloide constituye menos del 10% de todos los casos, y la linfocítica es aún más rara en la edad reproductiva. (3)

En el 2002 la neoplasia hematológica con mayor mortalidad (TABLA 2) en la edad reproductiva fue la leucemia con una tasa entre 1.7 y 2.5 por 100,000 habitantes

Tabla 2 Incidencia de las neoplasias hematológicas más frecuentes en el embarazo (3) (7)(10)

TIPO DE NEOPLASIA	INCIDENCIA
LINFOMA DE HODGKIN	1: 1,000 - 6,000
LINFOMA NO HODGKIN	1:20,000
LEUCEMIA	1:75,000-100,000

3. Justificación

El manejo del cáncer durante la gestación requiere de un equipo multidisciplinario que esté familiarizado con los cambios fisiológicos del embarazo, la condición fetal y el tipo de cáncer que afecta a la paciente, lo que hace difícil el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de este tipo de pacientes en todo el mundo, es por ello que la experiencia reportada tiene sus limitaciones.

Las neoplasias hematológicas se caracterizan por ser las más frecuentes (9.6%) y con la mayor tasa de mortalidad en la edad reproductiva (2.71 por cada 100,000 habitantes).(15)

Durante la infancia y la adolescencia, las enfermedades hemato-oncológicas son comunes en nuestro país ya que llegan a representar hasta un 30.1% y de las adolescentes entre 15 y 17 años el 9.6% ha estado embarazada por lo menos una vez. (16)

Es importante conocer el tratamiento otorgado a las pacientes con neoplasias hematológicas durante el embarazo, así como los resultados maternos y perinatales, esto permitirá asentar las bases para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

4. Objetivo

4.1 Objetivo general

- Reportar la experiencia de la Clínica de Referencia de Enfermedades Hemato-oncológicas del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca en el campo de las neoplasias hematológicas durante el embarazo

4.2 Objetivos específicos

- Conocer el tipo de neoplasia hematológica que se presenta con mayor frecuencia durante el embarazo en el HRAEI
- Conocer las complicaciones maternas derivadas del tratamiento antineoplásico
- Conocer la tasa de mortalidad materna por neoplasias hematológicas durante el embarazo
- Conocer el resultado fetal con y sin exposición a quimioterapia
- Conocer las complicaciones fetales en pacientes con neoplasias hematológicas
- Conocer la tasa de mortalidad fetal en pacientes con neoplasias hematológicas

5. Planteamiento del problema

La asociación de cáncer durante el embarazo cada vez es más frecuente, reportándose en promedio un caso por cada 1 000 embarazadas, siendo el más común el Cáncer de Mama, seguido de las neoplasias hematológicas (linfomas y leucemias).

En nuestro país de acuerdo con la Base de datos definitiva de Mortalidad Materna 2015, de la Dirección General de Información en Salud (DGIS), de la Secretaría de Salud, publicado en el 2018 (Numeralia 2016), la mortalidad obstétrica por causas indirectas fue del 29.7%, siendo en este grupo donde se puede incluirse a las asociadas a cáncer durante el embarazo, ya que no contamos con datos específicos sobre cáncer gestacional; sólo dos instituciones reportan su experiencia en México, el Instituto Nacional de Perinatología y el Hospital Juárez de México, ocupando las neoplasias hematológicas el primero y el cuarto lugar respectivamente.

Desafortunadamente no se cuenta con instituciones que ofrezcan el seguimiento multidisciplinario que requieren este tipo de pacientes por lo que la experiencia desarrollada en la Clínica de Referencia de Enfermedades Hemato-oncológicas del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, representa una oportunidad para establecer una guía para el manejo de las neoplasias hematológicas durante el embarazo.

6. Hipótesis

Al tratarse de un estudio descriptivo cuyo objetivo es la recolección de información no requiere hipótesis.

7. Método

7.1 Diseño del estudio

Este es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal y de pacientes con diagnóstico de cáncer hematológico y embarazo. Para el estudio se recabó la información disponible en las bases de datos de la Clínica de Referencia de enfermedades Hemato-oncológicas en el Embarazo en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca de enero de 2017 a junio de 2019.

7.2 Selección de la población

Se realizó una base de datos de todas las mujeres atendidas en la Clínica de Referencia de enfermedades Hemato-oncológicas en el Embarazo en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca quienes ingresaron durante la gestación o el primer año posterior al término del embarazo con diagnóstico de cáncer hematológico. Los datos de las pacientes fueron extraídos del Expediente Clínico Electrónico (Med-Sys y SaludNess) en el periodo comprendido de enero de 2017 a junio de 2019.

7.3 Criterios de inclusión

Mujeres que cursaron durante la gestación, puerperio o el primer año tras el término del embarazo con diagnóstico establecido mediante estudio histopatológico de cáncer hematológico y fueron atendidas en la Clínica de Referencia de enfermedades Hemato-oncológicas en el Embarazo en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca para su control prenatal, vigilancia o terminación del embarazo entre 01 de enero de 2017 y 30 de junio de 2019.

7.4 Criterios de exclusión

Mujeres que cursaron durante la gestación, puerperio o el primer año tras el término del embarazo con diagnóstico de cáncer gestacional de otro tipo diferente al hematológico en la Clínica de Referencia de enfermedades Hemato-oncológicas en el Embarazo en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

7.5 Tamaño de la muestra

Mujeres atendidas en la Clínica de Referencia de enfermedades Hemato-oncológicas en el Embarazo en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca que cursaron durante la gestación, puerperio o el primer año tras el término del embarazo con diagnóstico de cáncer hematológico.

7.6 Definición operacional de variables

7.6.1 Instrumento de recolección

La base de datos de las pacientes que ingresaron a la Clínica de Referencia de Enfermedades Hemato-oncológicas en el Embarazo.

7.7 Aspectos éticos

Al ser un estudio retrospectivo no se requirió consentimiento informado ni se presentaron problemas bioéticos para la realización del mismo, ya que la información se recolectó del expediente clínico electrónico (Med-Sys y SaludNess).

7.8 Análisis estadístico

A partir de la base de datos conformada por ID del paciente, edad, paridad, edad gestacional al ingreso, complicaciones durante la gestación, semanas de gestación al momento de diagnóstico de cáncer, variedad de neoplasia, exposición a quimioterapia, esquema de quimioterapia, edad gestacional a la resolución de la gestación, vía de la resolución del embarazo, peso fetal, APGAR, Capurro, malformaciones fetales, se realizó estadística descriptiva mediante gráficas y tablas de las variables. Los resultados fueron sometidos a un análisis descriptivo mediante hoja de cálculo Microsoft Excel versión 1910 con medidas de frecuencias, tasas de mortalidad, proporciones y desviación estándar.

Para los fines de este proyecto se establece la siguiente definición operacional de las variables utilizadas en la **Tabla 3**

Tabla 3 Definición operacional de las variables

<i>VARIABLE</i>	<i>DEFINICIÓN</i>	<i>TIPO Y ESCALA</i>	<i>INDICADOR</i>
<i>VARIABLE CONSTANTE</i>			
<i>EMBARAZO</i>	Período de tiempo comprendido entre la fecundación del óvulo por el espermatozoide y el parto.	Cualitativa nominal	Si/No
<i>VARIABLE DEPENDIENTE</i>			
<i>ABORTO</i>	Expulsión o extracción de su madre de un embrión o de un feto de menos de 500 g de peso o menor o igual a las 22 semanas completas de embarazo	Cualitativa nominal	Si/No
<i>AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO</i>	Presencia de contracciones uterinas clínicamente documentadas y/o dilatación cervical igual o mayor de 2 cm y/o borramiento cervical igual o mayor de 80%	Cualitativa nominal	Si/No
<i>APGAR</i>	Valoración de la persona recién nacida al minuto y a los cinco minutos de: frecuencia cardíaca, respiración, tono muscular, irritabilidad refleja y la coloración de tegumentos	Cuantitativa discreta	0,1,2,3...
<i>EDAD</i>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo hasta un momento concreto	Cuantitativa discreta	Años
<i>EDAD GESTACIONAL</i>	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio	Cualitativa discreta	Semanas
<i>MULTIGESTA</i>	La mujer que ha cursado con más de un embarazo	Cualitativa nominal	Si/No
<i>MUERTE MATERNA</i>	La ocurrida a una mujer mientras está embarazada o dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo, debida a cualquier causa relacionada con o agravada por el embarazo o su atención.	Cualitativa nominal	Si/No
<i>PARIDAD</i>	Número total de embarazos	Cuantitativa	1,2,3,4...

		discreta	
<i>PRETÉRMINO</i>	Aquél cuya gestación haya sido de 22 a menos de 37 semanas	Cualitativa nominal	Si/No
<i>PRIMIGESTA</i>	La mujer que cursa con su primer embarazo	Cualitativa nominal	Si/No
<i>QUIMIOTERAPIA</i>	Tratamiento con medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas.	Cualitativa nominal	Si/No
<i>RESTRICCIÓN EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO</i>	Incapacidad del feto para alcanzar un potencial genético de crecimiento de acuerdo a las condiciones propias de la gestación y del entorno	Cualitativa nominal	Si/No
<i>RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS</i>	Pérdida de la continuidad de las membranas amnióticas con salida de líquido amniótico transvaginal que se presenta antes del inicio del trabajo de parto	Cualitativa nominal	Si/No
<i>VÍA DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO</i>	Mecanismo por el cual se expulsa o extrae el producto de la concepción y sus anexos ovulares	Cualitativa nominal	Parto Cesárea Legrado

8. Marco Teórico

8.1 Definición

El término de Cáncer Gestacional (CG) o Cáncer en el embarazo se define como aquel que se presenta no solo durante el embarazo sino también durante el primer año posterior a la resolución del evento obstétrico. (1)

8.2 Diagnóstico de cáncer en el embarazo

Se debe iniciar desde la primera valoración con una historia clínica completa, revisión por sistemas incluyendo mamas y citología cervicovaginal.(17)

Los síntomas originados por los cambios fisiológicos del embarazo pueden ser diversos e inespecíficos, por ejemplo, astenia, adinamia, anemia, nauseas/vómito, cambios en las glándulas mamarias y dolor abdominal (17), haciéndolos similares a la sintomatología que se presenta en el CG. El atribuir estos síntomas a los cambios fisiológicos del embarazo es una de las causas del retraso en el diagnóstico, ya que un proceso neoplásico no se considera como diagnóstico diferencial de inicio.(4)

Por ejemplo, en la Leucemia Mieloide Aguda (LMA), el síntoma más común es la fatiga, el cual es inespecífico y se debe a la pancitopenia, la manera en que se puede diferenciar de los cambios fisiológicos del embarazo es a través de una biometría hemática, a partir de este estudio se integra como sospecha diagnóstica y se tiene que confirmar el diagnóstico mediante una biopsia de médula ósea. (10)

En el Linfoma de Hodgkin (LH) los síntomas iniciales incluyen linfadenopatía, fatiga, disnea, anemia y/o trombocitopenia, algunos de estos síntomas están presentes en el embarazo normal. (17)

Por lo anterior la exploración física es la base del diagnóstico, si existe la sospecha de malignidad debe ser investigado a la brevedad realizando los estudios necesarios ya que muchas veces se evitan por el temor de daño al feto.(17)

Dentro de los estudios auxiliares de diagnóstico que se pueden realizar con seguridad en el embarazo encontramos: estudios de imagen, laboratorio, biopsia y/o procedimientos mayores, ya que el beneficio para la paciente supera el riesgo de pérdida fetal. (1)

Para la correcta interpretación de los estudios de laboratorio durante el embarazo es indispensable conocer aquellas modificaciones originadas por los cambios fisiológicos, para evitar establecer o descartar diagnósticos. A continuación, se describen las modificaciones hematológicas secundarias al embarazo y otras pruebas que se pueden realizar durante el embarazo:

8.2.1 Cambios hematológicos

8.2.1.1 Glóbulos rojos

En el embarazo aumenta el volumen circulante de sangre en alrededor de 1.5 litros, de los cuales hasta un 60% se confina al útero y placenta, siendo mayor en embarazos múltiples. De manera simultánea aumenta también el número de eritrocitos, sin embargo, en menor proporción que el volumen, resultando una anemia dilucional, habitualmente de 1-2 g/dl al final del segundo trimestre, pero estabilizándose en el tercer trimestre ya que en esta etapa se produce una disminución del volumen plasmático.

Al aumentar la cantidad de eritrocitos lo hace también el volumen corpuscular medio, secundario a la mayor proporción de eritrocitos jóvenes que tienen un mayor tamaño, sin embargo, no es un cambio significativo. Estos valores se normalizan de 4-6 meses posterior a la resolución del embarazo.(18)

8.2.1.2 Glóbulos blancos

Presentan un aumento debido al estrés provocado por el embarazo, tomándose como límite inferior una cifra de 6 000 cel/ml Posterior al parto se han reportado cifras desde 9 000 hasta 25 000 cel/ml sin que se considere patológico, normalizándose los niveles alrededor de la 4ª semana posterior a la resolución del embarazo. Esta neutrofilia está dada por alteraciones en la apoptosis de estas células. La actividad fagocítica y quimiotaxis están disminuidas, el metabolismo oxidativo aumentado, se pueden encontrar

formas inmaduras de mielocitos y metamielocitos sin significancia patológica. Durante los primeros dos trimestres los linfocitos disminuyen en cantidad, aumentando durante el tercero, los monocitos aumentan en el primer trimestre para después disminuir en el resto de la gestación ya que su función en la gestación se cree es prevenir el rechazo durante la infiltración del tejido decidual. Los basófilos y eosinófilos no se modifican.(18)

8.2.1.3 Plaquetas

Tienden a disminuir en el tercer trimestre, lo que se conoce como trombocitopenia gestacional, en parte por hemodilución y por el aumento en la activación y eliminación. Se considera como límite inferior 115 000/ml, el volumen plaquetario medio aumenta gradualmente y de manera continua según avanza la gestación. Posterior al parto los niveles aumentan en respuesta al consumo aumentado de las mismas. (18)

8.2.1.4 Factores de coagulación

El fibrinógeno, Factor VII, VIII, X, XII y de Von Willebrand aumentan con la progresión de la gestación secundario al incremento de los niveles de estrógenos, la Proteína S disminuye, la antitrombina se mantiene estable en el embarazo, disminuye durante el parto y aumenta posterior a éste, por lo que se considera que el embarazo es un “estado protrombótico”. El tiempo parcial de tromboplastina parcial activado (TTPa) está acortado alrededor de 4 segundos, tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de trombina (TT) permanecen estables. Los factores de coagulación recuperan sus valores normales alrededor de la semana 8-12 post parto. Respecto al Dímero D aumentado normalmente en el embarazo es resultado de la producción aumentada de trombina, así como de la fibrinólisis por lo que no es un parámetro confiable para predecir un evento tromboembólico en el embarazo. (18)

8.2.2 Estudios de imagen

En lo que se refiere a los estudios de imagen, se cuentan con diferentes tipos, algunos de los cuales exponen al feto a pequeñas dosis de radiación. Dependiendo de la edad gestacional, la cantidad de radiación y con la debida protección, se consideran a la mayoría de ellos seguros en el embarazo.(1)

Se han realizado diversos análisis para determinar la relación que guardan los estudios radiológicos y leucemia en mujeres embarazadas, los resultados no son estadísticamente significativos.(15)

Por lo ya mencionado se considera que los estudios de imagen pueden ser realizados en la gestación de la misma forma y con los mismos criterios que en mujeres no embarazadas, siempre valorando el riesgo - beneficio para el producto (4) y teniendo en consideración el potencial de teratogenicidad de cada uno, que estará relacionado directamente con la edad gestacional, el campo de radiación y el fraccionamiento de las dosis. (4)(17)**Tabla 4**

Se prefieren estudios no ionizantes en los casos que tengan la misma sensibilidad y especificidad, y en los que estén disponibles, de lo contrario se pueden utilizar estudios ionizantes procurando que la radiación se mantenga con un máximo de 100 mGy (20 rads) para prevenir efectos adversos sobre el feto. (17)

Aunque los riesgos son bajos (1% mayor que en los fetos no expuestos a radiación), en los casos que se han reportado alteraciones, las que se reportan con mayor frecuencia son restricción en el crecimiento intrauterino, óbito, daño neurológico y riesgo de cáncer en la infancia. No obstante, se debe tener en cuenta que todos estos efectos son multifactoriales incluyendo, como se mencionó previamente, la edad gestacional y los mecanismos de reparación celular del feto. (4)

Durante el periodo de implantación, que abarca aproximadamente los primeros 10 días desde la concepción, (17) la radiación se considera que tiene un efecto del “todo o nada” lo que se traduce en muerte del embrión o desarrollo normal. (1)

Hasta la semana 8 se lleva a cabo la organogénesis temprana y es en esta etapa que el producto tiene una mayor sensibilidad a la radiación, la cual podría conducir a malformaciones, las más comúnmente reportadas en este periodo son: retardo mental y microcefalia cuando la radiación se encuentra en 0.05 Gy. (1)

Durante la organogénesis tardía, que abarca hasta la semana 16 se considera un límite de 0.06 a 0.31 Gy, finalmente para las semanas 16 a 25 de gestación se considera un límite de 0.28 Gy. (1) **Tabla 5**

Tabla 4 Efectos de la radiación en el feto (3)

DOSIS	EFFECTOS EN EL FETO
<0.1 GY (<10 RAD)	Sin efectos importantes
0.1-0.15 GY (10-15 RAD)	Riesgo incrementado
2.5 GY (250 RAD)	Malformaciones en la mayoría
>30 GY (300 RAD)	Aborto

Tabla 5 Efectos adversos de la radiación de acuerdo a la edad gestacional (3)

ESTADIO	EDAD GESTACIONAL	EFFECTOS ADVERSOS
IMPLANTACIÓN	De la concepción al día 10	Aborto
ORGANOGENESIS TEMPRANA	Semana 2 – 6	Teratogénesis, restricción del crecimiento
ORGANOGENESIS TARDÍA	Semana 12 – 16	Restricción del crecimiento, retraso mental, microcefalia
ETAPA FETAL TARDÍA	Semana 20 al nacimiento	Esterilidad, tumores malignos, defectos genéticos

Los siguientes son los estudios de imagen más comúnmente utilizados.

8.2.2.1 Rayos X

Incluyendo la mastografía representan una exposición fetal de 0.1 mGy. Los Rayos X realizados en el área abdominal tienen mayor exposición fetal, sin embargo, son estudios que no tienen una indicación clara para el diagnóstico o estadificación del cáncer por lo que no se considera relevante su discusión.

Respecto a la mastografía, en pacientes con Cáncer de mama puede representar un reto para su interpretación ya que durante la gestación hay un aumento de la densidad y de la vascularidad en la glándula, por lo que se debe realizar simultáneamente ultrasonido mamario para la adecuada valoración. (4)

8.2.2.2 Ultrasonido

Es el estudio de imagen de elección para una evaluación inicial en tumores abdominales, mamarios, de tejidos blandos o subcutáneos en cabeza y cuello. Se reporta una sensibilidad de 77-100% y una especificidad del 86-98% dependiendo del tumor a estudiar. Su principal desventaja es la dificultad para diferenciar estructuras abdominales profundas sobre todo en el embarazo cuando se encuentra el útero, gas intestinal u obesidad que interfieren en la imagen, lo que reduce su valor para estadificación, disminuyendo su sensibilidad hasta un 63% para determinar metástasis hepáticas o linfadenopatías. (4)

8.2.2.3 Tomografía computarizada (TC)

La tomografía computarizada se considera segura de realizar durante el embarazo ya que se encuentra muy por debajo del límite de radiación seguro, sin embargo, los cuidados para minimizar la radiación fetal deben ser realizados, como disminuir el voltaje y corriente, aumentar la intensidad y limitar el área a escanear. (4)

Se debe considerar también que, en la estadificación y determinación de tumores pélvicos, así como la detección de ganglios o metástasis en peritoneo e hígado la exactitud de la tomografía es menor comparada con la resonancia magnética (RM) y Tomografía por Emisión de Positrones (PET), por lo que no es el estudio de elección, caso contrario cuando se trata de tumores de tórax o metástasis pulmonares.

En cuanto a los medios de contraste como el Gadolinio, estos atraviesan la barrera placentaria y pasan a la circulación fetal por lo que no deben ser realizados de manera rutinaria, hasta el momento no se cuentan con estudios controlados realizados en seres humanos. (1) (4)

8.2.2.4 Resonancia magnética

Es un estudio no ionizante y a diferencia del ultrasonido permite la evaluación de sistemas completos de órganos. Sin embargo, su seguridad para el feto sigue en debate. La Comisión internacional de Protección a Radiación no ionizante recomienda realizar este tipo de estudio a partir del segundo trimestre. (4)

8.2.2.5 Medicina Nuclear

Se deben considerar los cambios fisiológicos durante el embarazo ya que pueden alterar la efectividad de los radiomarcadores, por lo que se deben ajustar las dosis para evitar el daño al binomio. La radiación dependerá del peso fetal, el tipo de radiomarcador y la dosis.

Aunque la radiación no parece exceder los 100 mGy, la administración de marcadores nucleares sólo debe ser utilizada cuando representa un beneficio para el resultado materno.

La gammagrafía ósea y PET pueden ser realizados durante el embarazo para evaluar metástasis a hueso, cuando la resonancia no es concluyente, tomando precauciones como la colocación de una sonda vesical y administración de hidratación intravenosa para evitar la acumulación de los marcadores. (4) **Tabla 6**

Tabla 6 Dosis de radiación fetal en estudios de imagen (1)(17)

ESTUDIO DE IMAGEN	DOSIS DE RADIACIÓN	
	mGy	Rads
RAYOS X		
TÓRAX	<0.01	<0.01
ABDOMEN	1.4	0.02
TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA		
CABEZA	<0.005	<0.05
ABDOMEN	8	2.6
PÉLVICA	9.4	2.6
MASTOGRAFÍA	<0.01	0.02
GAMMAGRAMA ÓSEO (CENTELLOGRAMA)	3.3	1

8.2.3 Estudios histopatológicos

Los estudios histopatológicos son indispensables para el diagnóstico de cáncer gestacional, la toma de la muestra para el estudio se considera segura en su mayoría. Para su estudio se deberá informar al patólogo del estado de gravidez de la paciente ya que la omisión podría ocasionar errores diagnósticos. El embarazo tiene efectos que podrían imitar malignidad en condiciones benignas, por ejemplo, los cambios en la glándula mamaria que aumenta su vascularidad, cambios secretores e hiperplasia del epitelio luminal, en el cérvix hay reacción pseudodecidual de las células del estroma que podrían simular carcinoma de células escamosas. (4)

Algunos tipos de cáncer pueden producir de manera excepcional metástasis a la placenta, a pesar de considerarse un sitio ideal por las características del tejido (flujo sanguíneo aumentado, área de superficie, ambiente favorable para el crecimiento). Se han reportado desde 1866 alrededor de 50 casos y sólo en 14 de éstos se documentó metástasis al feto, los cuales se presentaron en 5 melanomas, 3 linfomas, 3 leucemias y 3 carcinomas, por lo que la evaluación microscópica de este tejido debe realizarse en cada caso para determinar si existe o no enfermedad metastásica.(4)(12)(19)

8.3 Generalidades sobre el tratamiento del cáncer gestacional

Durante mucho tiempo se pensó que el tratamiento del cáncer durante la gestación no era compatible por el riesgo que este pudiera representar para el feto, gracias a los conocimientos adquiridos en el manejo oncológico de las pacientes con CG(1), se ha logrado disminuir el riesgo de teratogenicidad y fetotoxicidad, entendiéndose éstas como el potencial para causar malformaciones en el producto y el potencial de causar alteraciones en la estructura o función de algún órgano que está formado de manera adecuada respectivamente.(7) Hoy en día la mayoría de los tipos de cáncer diagnosticados durante la gestación tienen un desenlace favorable para el binomio (12).

Hasta el momento no se ha comprobado que el embarazo influya de manera negativa en la evolución del cáncer (12) y el tratamiento oncológico durante la gestación se ha probado que es viable en varios estudios realizados en diferentes tipos de neoplasias.(8)(20)

Incluso existen estudios que hablan sobre la persistencia de células fetales en la madre posterior al embarazo, las cuales se denominan “microquimerismo fetal celular”, que se cree pueden tener un efecto modulador protector contra la progresión del cáncer. Esta teoría se basa en la plasticidad de dichas células, similares a células madre en un estadio temprano, por lo que se nombraron “células madre asociadas al embarazo”, y que se demostró son capaces de desarrollar una diferenciación hematopoyética y vigilancia inmunológica alogénica para detectar y destruir células malignas.(21)

En la seguridad del tratamiento oncológico durante la gestación, la placenta juega un papel primordial. Un mejor entendimiento de la función de este órgano nos ayudará a tomar decisiones basadas en evidencia que mejoren los resultados del binomio.(22)

Es la propia estructura anatómica de la placenta la primera barrera de protección para el feto se ha visto que en el primer trimestre tiene un epitelio formado por varias capas que proliferan activamente lo cual forma una barrera para las partículas mayores a 20 μm (400 kDa), conforme avanza el embarazo, esta estructura se modifica, aumentando su permeabilidad, expresión de transportadores y enzimas. Se cree que tiene una mayor función protectora en el primer trimestre cuando el feto es más vulnerable.(23)

Aunque la mayoría de los fármacos atraviesa la placenta por difusión pasiva en mayor o menor grado, existen otros factores que influyen en su paso como el gradiente de concentración, flujo sanguíneo placentario, diferencias en el pH plasmático, unión a proteínas transportadoras, metabolismo y almacenamiento placentario. Investigaciones recientes han demostrado la existencia de diferentes tipos de transportadores expresados en la placenta, algunos de ellos con una función significativa en el paso transplacentario de los fármacos que sugieren una función protectora al feto al eliminarlos de la circulación fetal hacia la materna. (24) (25) (26)

La familia de receptores del tipo de difusión activa ABC (ATP binding- cassette) se divide en tres grupos, el primero ABCB incluye los receptores MDR1/ABCB1/P-glicoproteína, así como MDR3/ABCB11, el segundo ABCC abarca MRP1/ABCC1, MRP2/ABCC2, MRP3/ABCC3, MRP5/ABCC5 y finalmente el tercer grupo ABCG que agrupa a BCRP/ABCG2. (24)(25) (26)

Esta familia de transportadores parece ser capaz de expulsar de la placenta los fármacos más comúnmente administrados en la gestación además de ciertos medicamentos antineoplásicos, que son conocidos substratos de estos transportadores activos, los clásicos son antraciclinas como doxorubicina, vinca alcaloides como vinblastina/vincristina, antimetabolitos como metotrexato, antagonistas de los receptores esteroideos como tamoxifeno, cisplatina e inhibidores de topoisomerasa I como topotecan.(24) (25) (26)

Otro tipo de transportadores involucrados son los transportadores de soluto en la placenta, de los cuales no se ha determinado con certeza su función en la protección del feto a los fármacos. (24) (25)(26)

La variación en la distribución de los fármacos en la circulación fetal esta atribuida, además de los factores ya mencionados, a características individuales de cada paciente incluyendo el género, raza, dieta, estadio de la enfermedad e incluso variaciones de la expresión de proteínas transportadoras ABC de individuo a individuo.(24)

Los medicamentos que se utilizan como parte de la quimioterapia para las neoplasias hematológicas pueden presentar ciertos efectos en el embrión y feto en las etapas tempranas del desarrollo (primer trimestre de gestación) por lo que es importante conocer de manera general cuales son estos riesgos. **Tabla 7**

Otra característica de la placenta que se cree podría influir en la forma de tratar el cáncer gestacional es la similitud en el comportamiento de las células de trofoblasto y las células cancerígenas. Ambos tipos celulares, trofoblástico y neoplásico, son capaces de sobrevivir en un ambiente hipóxico, proliferar e invadir tejidos, migrar y evadir la respuesta autoinmune del huésped. (**Imagen 1**)

Tabla 7 Fármacos antineoplásicos más utilizados en el cáncer hematológico (7)

FAMILIA	FÁRMACO	CARACTERÍSTICAS Y EFECTOS
ANTRACICLINAS	Idarrubicina	Substrato de p-glicoproteína.
	Daunarrubicina	Las malformaciones ocurren cuando se administran entre la semana 2-8 de gestación. Interfieren con el desarrollo del ojo y extremidades. Cardiotóxico
	Doxorrubicina	
AGENTES ALQUILANTES	Ciclofosfamida	Teratogénico en el primer trimestre. Alteraciones oculares, inserción baja de orejas, paladar hendido, atresia esofágica, alteraciones en extremidades y en vena cava inferior. Seguros en el segundo y tercer trimestre.
ANTIMETABOLITOS	Metotrexato	Alto riesgo de malformaciones si se administra en el primer y segundo trimestre. Relacionado con disostosis craneal, retraso en la osificación, hipertelorismo, puente nasal amplio y anomalías ópticas
	Citarabina	Citopenias transitorias, óbito, RCIU, sepsis y muerte perinatal.
VINCA ALCALOIDES	Vincristina	Se unen a proteínas transportadoras y tienen bajo potencial para atravesar la placenta. Teratogénicos en el primer trimestre. Se asocian a hidrocefalia y aborto espontáneo.
	Vinblastina	
BLEOMICINA	Bleomicina	Agente tóxico pulmonar materno
RETINOIDE	Ácido transretinoico total (Tretinoína, ATRA)	Altamente teratogénico en el primer trimestre con malformaciones en sistema nervioso y cardiovasculares Riesgo de parto pretérmino, síntomas cardíacos reversibles
INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA	Imatinib	Malformaciones congénitas en riñón, óseas, cardíacas, abdomen

Zhao y colaboradores realizaron una revisión sobre una proteína descubierta en el trofoblasto que le confiere estas cualidades, esta proteína de respuesta al estrés llamada Hemo oxigenasa – 1 (HO-1) es expresada también por las células cancerígenas y en los leucocitos infiltrantes en el sitio de implantación tumoral, sin embargo, en las neoplasias no está clara la forma en la que afecta su desarrollo pues parece depender del tipo de tumor ya que en algunos casos su presencia favorece la progresión de las mismas y en otros tipos se ha relacionado con un mejor pronóstico en el control del cáncer. Se necesitan aún más estudios al respecto(23)

A pesar de la similitud en el desarrollo celular entre las células neoplásicas y las células del trofoblasto, así como los factores de crecimiento que ahí intervienen, se requiere de un mayor estudio para poder determinar si existe o no un efecto que favorezca el desarrollo de neoplasias derivado del embarazo.

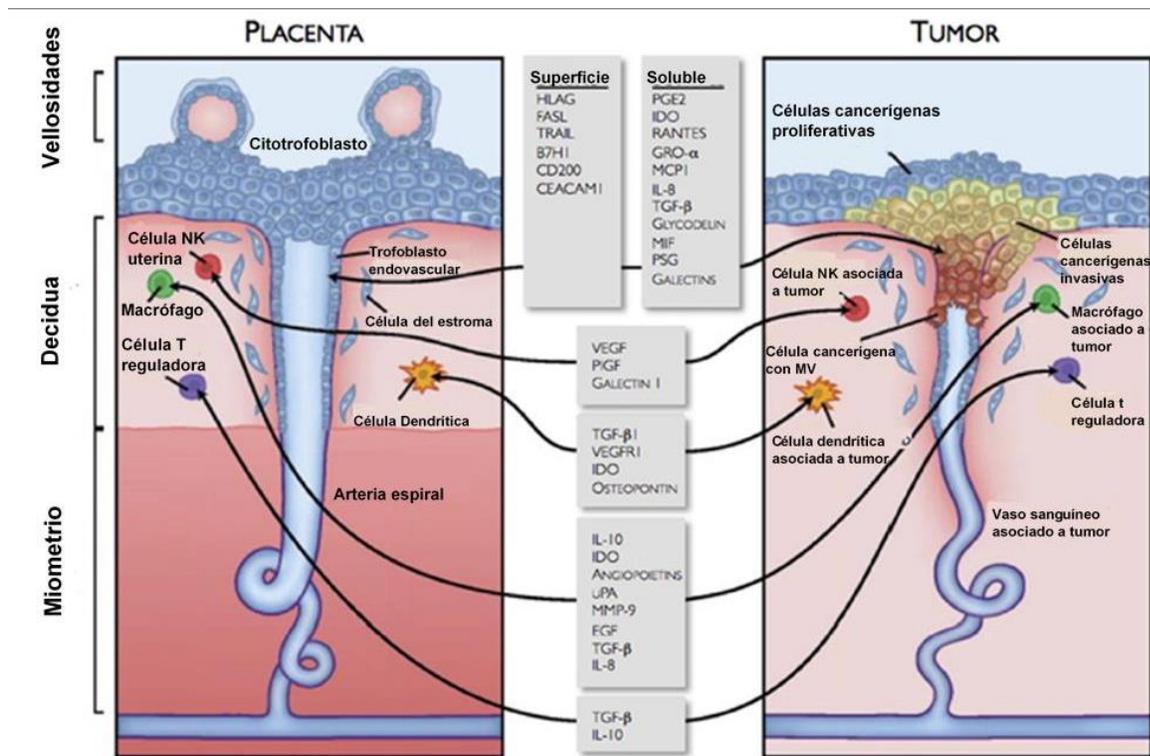


Imagen 1 Similitudes entre la interfase materno fetal y el microambiente tumoral.

Por sus siglas en inglés MV: mimetismo vascular. HLAG= antígeno leucocitario humano G (human leukocyte antigen G), FASL = FAS ligando, TRAIL = ligando inductor de apoptosis relacionado a Factor de Necrosis Tumoral (TNF-related apoptosis-inducing ligand), CEACAM1 = molécula de adhesión celular 1 relacionada a antígeno carcinoembrionario (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein)), PGE2= prostaglandina E2, IDO = indoleamina 2, 3 dioxigenasa, RANTES= regulado en activación, expresada y secretada normal de Células T (también conocido como CCLS = regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted, GRO-α = oncogen relacionado a crecimiento (growth-related oncogene α), MCP1 = proteína monocítica quimioatrayente 1 (monocyte chemoattractant protein 1), TGF= factor transformador de crecimiento (transforming growth factor), MIF = factor inhibidor de migración de macrófago (macrophage migration inhibitory factor), PSG= glicoproteína específica del embarazo (pregnancy-specific glycoprotein), VEGFR = VEGF receptor, UPA = activador del plasminógeno urokinasa (urokinase plasminogen activator), MMP = metaloproteinasa de la matriz (matrix metalloproteinase), EGF = factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor (beta-urogastrone))

Aunque la información existente valida la seguridad del tratamiento del cáncer durante el embarazo (sobre todo en el segundo y tercer trimestre) en 2013 Han y colaboradores realizaron una encuesta a Gineco obstetras y Gineco oncólogos, en 14 países europeos, sobre el cuidado de pacientes con cáncer gestacional, el 44% de ellos ofrecerían la interrupción del embarazo como primera línea de tratamiento si se realizaba el diagnóstico en el primer trimestre del embarazo y el 37% no administrarían quimioterapia o radioterapia si se diagnostica en el tercer trimestre.(20)

El objetivo primordial del tratamiento oncológico es curar a las madres limitando los efectos colaterales sobre el feto (28) por lo que es indispensable un abordaje multidisciplinario para asegurar un tratamiento apropiado para la madre con los menores riesgos para el embarazo (20). Es esencial lograr un balance entre la máxima posibilidad de cura y supervivencia de la madre y la mínima posibilidad de toxicidad para el feto, en los casos que no sea posible dicho balance la prioridad será siempre la salud de la madre.(7)

Además de la quimioterapia, dentro de las opciones terapéuticas están la cirugía y radioterapia, de las cuales hay reportes recientes que corroboran la seguridad de su uso durante el embarazo. (20)

Para determinar el tipo de tratamiento se debe tener en cuenta el estadio clínico, pronóstico, semanas de gestación así como el efecto del tratamiento en el feto (28) El Obstetra debe tener en cuenta además el impacto del tratamiento sobre la fertilidad de la paciente y futuros embarazos, para aquellas que desean preservar la fertilidad.(17) Se estima la tasa de fertilidad y embarazo un 60% menor en pacientes sobrevivientes de cáncer que en la población en general. De los tipos de cáncer, el que tiene la menor tasa de embarazo en los sobrevivientes es la Leucemia.(2)

En el caso de pacientes en las que se diagnostica la gestación mientras están en tratamiento con hormonoterapia o quimioterapia, se les debe informar el riesgo de malformaciones fetales durante la exposición en el primer trimestre.(13)

Voulgaris et al (2011) sugieren en su revisión los principios básicos que deben considerarse en el manejo del cáncer durante el embarazo(1):

- Abordaje multidisciplinario.
- Informar a la paciente ampliamente sobre los riesgos y beneficios del tratamiento, tomando en cuenta sus deseos y creencias.
- Se deben tomar en consideración los cambios fisiológicos durante el embarazo: puede alterar la farmacocinética y farmacodinamia de la quimioterapia (líquido amniótico como un tercer compartimento, aclaramiento renal, disminución de la función hepática, alteraciones en la absorción gastrointestinal y unión a proteínas transportadoras). (1)
- La mayoría de los procedimientos radiológicos no causan daño al feto cuando se usan con las medidas de prevención adecuadas dentro de las que se incluye la monitorización fetal, tromboprolifaxis, monitorización con tocodinamómetro, lateralización izquierda y adecuado control del dolor, principalmente en el tercer trimestre. (1)(20)
- La cirugía puede ser segura con especialistas experimentados: puede realizarse diagnóstica o terapéutica tanto abierta como laparoscópica, se recomienda realizar durante el 2º trimestre por el tamaño uterino y menor riesgo de aborto y parto pretérmino. en el primer trimestre la anestesia no se asocia a malformaciones sin embargo hay varios reportes de que aumentan la tasa de aborto. (1)(17)
- La quimioterapia sistémica no debe iniciarse en el primer trimestre si es posible evitarlo: no existen estudios sobre los efectos adversos de quimioterapia en humanos, la teratogenicidad se ha demostrado en animales y en humanos cuando se exponen en el primer trimestre. Si se utiliza en el primer trimestre el riesgo de aborto espontáneo, óbito o malformaciones fetales aumenta de un 10-20%, de un 8% en el segundo trimestre y del 6% en el tercer trimestre. (1)(17)(20)
- La mayoría de los fármacos quimioterapéuticos son seguros en el 2º y 3er trimestre: la seguridad es dependiente del fármaco, mecanismo de acción, vía de administración. Los efectos fetales adversos reportados más frecuentemente son restricción en el crecimiento intrauterino, peso bajo para la edad gestacional y mielosupresión, sin embargo, los riesgos para el producto siguen siendo bajos comparados con los beneficios esperados para la madre. La monoterapia

comparada con la terapia combinada muestra solo un ligero aumento en los resultados adversos, pasando de un 17 a un 25% respectivamente. (1)(17)(20)

- La dosis debe ser la misma que la utilizada en pacientes no embarazadas. (1) (20)
- La radioterapia preferentemente se realizará post parto(1), el tratamiento es exitoso principalmente en el Ca de Mama y Linfoma, se debe realizar con adecuada protección para reducir la exposición fetal <10 rads, si se exceden los 20 rads se asocian con teratogénesis y perdida gestacional.
- La interrupción del embarazo puede considerarse en caso de la necesidad inmediata de tratamiento.
- No se ha demostrado diferencia en el pronóstico después de terminado el embarazo.
- No hay evidencias de que un embarazo subsecuente incremente el riesgo de recurrencia.
- Pueden existir diferencias en tasas de supervivencia entre mujeres embarazadas y no embarazadas.

8.4 Manejo del parto y puerperio

Se recomienda que la resolución del embarazo se realice de manera electiva, teniendo en consideración la edad gestacional, el estado materno, en un periodo de 2-3 semanas posterior a la última aplicación de quimioterapia, sobre todo en productos pretérmino, para reducir el riesgo de mielosupresión en el neonato, ya que éste no es capaz de eliminar rápidamente los metabolitos de dichos fármacos debido a la inmadurez de su hígado y riñones.

La vía de resolución del embarazo estará determinada por las condiciones maternas o fetales, dejando la operación cesárea exclusivamente para indicaciones obstétricas, es decir, el cáncer durante el embarazo no es una indicación para cesárea.

La administración de corticosteroides para favorecer la madurez pulmonar fetal y el uso de Sulfato de Magnesio como neuroprotector, son elementos complementarios en el manejo del feto pretérmino y no interfieren con el tratamiento del cáncer durante el embarazo.(7)

Posterior al término del embarazo se debe continuar con el tratamiento antineoplásico y antitrombótico de acuerdo a los esquemas establecidos en mujeres no gestantes. La lactancia materna está contraindicada en los casos que se requiera continuar con quimioterapia. (7)

8.5 Seguimiento de la descendencia expuesta a quimioterapia in útero

Las guías para la evaluación de los hijos nacidos de mujeres con cáncer durante la gestación son escasas en la literatura. Se recomienda que estos niños tengan un examen físico completo además de pruebas de función hepática, metabólica, DHL sérica, de coagulación, ácido úrico, uroanálisis, RM y TC tóraco-abdomino-pélvica, con seguimiento por lo menos durante el primer año de vida del niño, por el riesgo, aunque mínimo, de transmisión vertical del cáncer.(12) Se han considerado como factores que influyen en la probabilidad de la entrada de células tumorales a la circulación fetal: la homocigocidad materna para uno de los haplotipos de HLA fetal ya que puede ser visto como un homoinjerto por el feto, el potencial metastásico del tumor materno, alta carga sanguínea tumoral materna y/o placentaria. (12)

8.6 Neoplasias hematológicas

Las neoplasias hematológicas es un término que engloba a las enfermedades malignas que surgen del tejido hematopoyético y linfoide y que se presentan clínicamente como Leucemia, linfoma o mieloma.(29)

Como sabemos la sangre contiene diferentes tipos celulares las cuales se derivan de una célula pluripotencial progenitora. Las células a las que da origen se pueden clasificar en dos grandes grupos: Línea Mieloide y Línea Linfoide, de la misma manera las neoplasias hematológicas se han clasificado de acuerdo a estas características de origen. La OMS realizó en el 2016 una actualización de la clasificación de las neoplasias hematológicas las cuales se muestran en el anexo 1 y 2. A continuación describiremos las neoplasias hematológicas más frecuentes en el embarazo.

8.6.1 Linfomas

Se ha reportado en la literatura que el Linfoma de Hodgkin es el más común de las neoplasias hematológicas durante el embarazo(30), seguido del Linfoma no Hodgkin (31) con una edad media al diagnóstico de 32 años. (1) con una incidencia reportada de 1: 1,000 - 6,000 (3), Siendo este último más frecuente en pacientes caucásicas.

8.6.1.1 Linfoma de Hodgkin

La alta incidencia de Linfoma de Hodgkin (LH) durante la gestación esta probablemente relacionada con su presentación en una edad reproductiva ya que no hay evidencia de una relación directa entre su fisiopatología y el embarazo.(30)

Manifestaciones clínicas

Su presentación clínica es similar a los síntomas presentes durante el embarazo normal lo que ocasiona un retraso en su diagnóstico lo cual se agrava ante la resistencia de algunos médicos a realizar estudios de imagen durante el embarazo que son indispensables para el diagnóstico. (30)

El síntoma más frecuente es la disnea, presente hasta en un 60% de las mujeres embarazadas, se puede acompañar a menudo de síntomas inespecíficos como prurito, tos crónica y disnea (por el ensanchamiento mediastinal) y fatiga. (30)

Lo que nos debe hacer sospechar un diagnóstico de LH en el embarazo es la presencia de síntomas B (pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre), crecimiento de nódulos linfáticos no dolorosos (dolorosos posterior a ingesta de alcohol), debilidad progresiva. La mayoría de las pacientes se presentan sintomáticas desde etapas iniciales. (13)(30) (31)(32)

Diagnóstico

Ante la sospecha diagnóstica de LH se debe realizar la confirmación histológica con una biopsia de nódulo linfático. Tanto la biopsia por punción como excisional, así como la biopsia de médula ósea son seguras de realizar durante la gestación. (10)(30)

Los estudios hematológicos incluyen la sedimentación eritrocitaria, DHL, pruebas de funcionamiento hepático y renal, así como fosfatasa alcalina sérica, ésta última suele estar elevada en el tercer trimestre por lo que puede no ser muy útil. (33)

Con la confirmación diagnóstica es indispensable realizar la estadificación de la enfermedad. En la población en general se realiza con estudios de imagen del tórax, abdomen y pelvis a través de PET-CT que podría ser potencialmente fetotóxico, el riesgo, como se mencionó previamente, es directamente proporcional a la dosis de radiación e inversamente proporcional a la edad gestacional. Los estudios disponibles hasta el momento reportan una radiación calculada de 1-21 mGy, la dosis que implica un mayor riesgo de toxicidad en el feto durante el primer trimestre es tres veces mayor (100 mGy). Las guías de la ACOG mencionan a la resonancia magnética como una opción más segura, si se dispone de ella, de lo contrario podría utilizarse la tomografía computarizada de tórax complementando con Ultrasonido abdominal. Sin embargo, existen reportes de riesgo, aunque bajo, en el feto de enfermedad reumatológica, enfermedades inflamatorias o infiltrantes de piel, un riesgo relativo de 3.7 para óbito y muerte fetal ante el uso de gadolinio a cualquier edad gestacional por lo que se deberá utilizar solo en casos estrictamente necesarios. (30)

Tratamiento

El tratamiento del Linfoma de Hodgkin varía de acuerdo al estadio, la mayoría de los fármacos citotóxicos utilizados tienen un peso molecular que va desde los 250 a 400 kDa, lo cual les permite atravesar la placenta fácilmente, esto les confiere su potencial teratogénico sobre todo en el periodo de organogénesis. (13)(30)

A diferencia del tratamiento en la leucemia, en el LH, podría posponerse hasta el segundo trimestre, en el caso de un diagnóstico en el primer trimestre, e incluso post parto si se diagnostica al final del embarazo, cuando se trata de un esquema combinado. (13) (30) En los casos en los que la condición de la paciente requiera un tratamiento inmediato durante el primer trimestre se debe considerar la interrupción del embarazo, si se continúa con el embarazo el tratamiento durante el primer trimestre se recomienda sea con esteroides o monoterapia con vinblastina(30), incluso alquilantes o antraciclinas(7). La administración de un esquema combinado, cuando se trata del esquema ABVD (Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina), se considera relativamente seguro para el binomio en el segundo trimestre. El esquema escBEACOPP (Bleomicina, Etopósido,

Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisona) no se recomienda durante el embarazo. (7)(30)

La radioterapia en el LH es una opción terapéutica cuando se trata de un estadio temprano y sin presencia de masas valorando el riesgo beneficio, en caso de utilizarse se deberán tomar las medidas de seguridad por los riesgos para el producto ya comentados previamente.

8.6.1.2 Linfoma No Hodgkin

Manifestaciones clínicas

En el Linfoma no Hodgkin (LNH) los síntomas son similares al LH, aunque frecuentemente en las pacientes gestantes se encuentran manifestaciones extra ganglionares, los sitios más frecuentes son en vagina, mama y ovario (31) se cree que esto es debido al aumento en el flujo sanguíneo y en la expresión de los receptores hormonales durante el embarazo que se relacionan con la regulación de los Linfocitos B por las hormonas sexuales.(7) (33) Existen tres subtipos: indolente, agresivo y altamente agresivo. En el linfoma indolente al tratarse de un tipo no agresivo a menudo es asintomático, a diferencia del Linfoma agresivo y altamente agresivo donde las manifestaciones clínicas resultan de la presión local ejercida por el aumento de volumen de los nódulos linfáticos que rodean a los órganos, tienen una evolución muy rápida. (32)La preeclampsia es una complicación comúnmente relacionada con esta neoplasia por lo que se deberá evaluar la presencia de hipertensión y proteinuria en estas pacientes.(7)

Diagnóstico

Se realiza de manera similar que en el Linfoma de Hodgkin

Tratamiento

Dependerá del subtipo de Linfoma no Hodgkin, estadio y edad gestacional. En el LNH indolente el tratamiento puede iniciarse posterior al parto o por lo menos en el segundo trimestre. Se prefiere el uso de Rituximab, así como los esquemas R-CHOP (Rituximab,

Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) y R-CVP que pueden ser usados en el 2º y tercer trimestre, evitando la Fludarabina en el embarazo.

En el LNH agresivo la recomendación es iniciar inmediatamente el tratamiento con quimioterapia, en caso de diagnóstico en el primer trimestre la interrupción del embarazo debe considerarse. (13) El fármaco de elección es igualmente Rituximab cuando hay expresión de CD20, así como el esquema R-CHOP cuya seguridad se ha visto a partir del segundo trimestre. El uso de radioterapia se recomienda posterior al parto.

En el LNH altamente agresivo se debe iniciar el tratamiento inmediatamente pues es fulminante y su progresión es muy rápida. El embarazo deberá interrumpirse de urgencia y el tratamiento es a base de metotrexato y en estos casos el pronóstico es muy malo.

8.6.2 Leucemias

La incidencia durante el embarazo se estima en 1:75,000 – 100,000, las leucemias agudas son más frecuentes, las mieloides representan dos terceras partes y las leucemias linfocíticas comprenden la tercera parte restante de las que ocurren durante el embarazo, (1). Respecto a las leucemias crónicas representan menos del 10% de todos los casos y la menos frecuente es la linfocítica ya que su rango de presentación es en una edad mayor. (3)

También se incluyen en este apartado las neoplasias mieloproliferativas las cuales son un grupo de desórdenes hematológicos que incluyen la leucemia mieloide crónica, Trombocitosis esencial, policitemia vera y la mielofibrosis primaria, aunque estos ocurren de manera muy rara durante el embarazo, ya que su edad de presentación habitual es más tardía (32)

8.6.2.1 Leucemia Aguda (LA)

8.6.2.1.1 Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica está en relación a la pancitopenia y sus complicaciones, entre las más comunes debilidad, fatiga, infecciones, gingivorragia, equimosis, epistaxis. (13)

La coagulopatía, sangrado y las infecciones en el embarazo pueden complicar tanto el tratamiento como el parto. (32) Cuando se presenta la policitemia vera en el embarazo se ha reportado un aumento en la incidencia del aborto al doble, así como restricción en el crecimiento intrauterino y si las células neoplásicas infiltran la placenta pueden provocar una disminución del flujo sanguíneo al feto aumentando el riesgo de óbito. (33)

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en exámenes de sangre periférica y en casos necesarios con biopsia de hueso.(7) El estadio y diagnóstico no se modifican por su relación con el embarazo, así como tampoco el curso de la enfermedad y la supervivencia en comparación con mujeres no gestantes. (13)

Tratamiento

Debido a la agresividad propia de este tipo de cáncer el tratamiento debe iniciarse inmediatamente, independientemente de la edad gestacional, si se trata de un embarazo del primer trimestre es necesaria la interrupción del mismo. Los factores que se consideran de mal pronóstico en el embarazo se incluyen leucocitosis, trombosis y coagulación intravascular diseminada. (7)

El tratamiento de inducción consiste en un esquema doble a base de citarabina y una antraciclina, Daunorrubicina, los cuales se asocian a malformaciones en extremidades si se usan en el primer trimestre, en los trimestres subsecuentes se relaciona con citopenias, óbito, RCIU, cardiotoxicidad y muerte perinatal. En caso de reincidencia puede ser necesario el trasplante de médula ósea la cual no es segura durante el embarazo.(33)

8.6.2.1.2 *Leucemia Promielocítica Aguda*

Manifestaciones clínicas

Se trata de una emergencia médica durante el embarazo ya que provoca pancitopenia, coagulación intravascular diseminada (CID) e hiperfibrinólisis, por lo tanto las manifestaciones clínicas estarán en relación a esto (hemorragia, infección, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y óbito) además de tener mayor riesgo de aborto, RCIU, parto pretérmino y muerte perinatal.(33)

Diagnóstico

Similar a la LMA

Tratamiento

El esquema habitualmente es con Ácido transretinoico total (ATRA) combinado con una antraciclina, sin embargo, es altamente teratogénico en el primer trimestre, disminuyendo este potencial en el segundo y tercer trimestre. Por lo anterior se recomienda la interrupción del embarazo, en caso de que la paciente rechace esta opción se deberá iniciar únicamente con antraciclinas retrasando la aplicación de ATRA hasta el segundo trimestre. El Trióxido arsénico no se recomienda en ningún momento del embarazo. (33)

8.6.2.1.3 *Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)*

Las manifestaciones clínicas y el diagnóstico son similar a los tipos previamente mencionados.

Tratamiento

La mayoría de los esquemas se basan en antraciclinas, vincristina y esteroides. Hay reportes de que hasta el 50% de las pacientes presenta recaída de la enfermedad o muerte por la progresión de la misma. En el producto se ha observado pancitopenia transitoria, parto pretérmino y Síndrome de Distrés Respiratorio.

Si se presenta antes de las 20 semanas de gestación se debe sugerir la interrupción del embarazo, en el periodo comprendido entre las 20 semanas de gestación y hasta las 32 se prefiere el uso de Prednisolona únicamente como terapia antineoplásica, siendo hasta el tercer trimestre indicado el uso de Metotrexato. (7)(33)

8.6.2.2 Leucemia Crónica

8.6.2.2.1 Leucemia Mieloide Crónica

Manifestaciones clínicas

El fármaco de primera línea es el Imatinib

La leucemia mieloide crónica suele ser asintomática, y cuando presentan sintomatología se caracteriza por fatiga, prurito, pérdida de peso y dolor abdominal debido a la esplenomegalia especialmente en estadios avanzados, también pueden presentar hemorragia aguda (gingivorragia, equimosis y epistaxis, o infección que se atribuye a la rápida invasión de la médula ósea por las células neoplásicas lo que desarrollan la pancitopenia. (13)

Tratamiento

Imatinib es un fármaco inhibidor de la tirosina cinasa (ITK) de primera generación utilizado para el tratamiento de esta patología de preferencia durante el segundo trimestre o posterior a la resolución del embarazo, hay poca evidencia en el uso de TKI de segunda generación en el embarazo (Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib y Ponatinib). Otra opción es el Interferón que parece ser seguro durante el embarazo incluso en el primer trimestre, aunque se reportan pacientes con poca tolerancia al fármaco.

Posterior a la resolución del embarazo se puede posponer el uso de ITK para permitir la lactancia en los casos de pacientes con adecuada respuesta al tratamiento por lo menos los primeros días para permitir que el producto se beneficie del calostro.

Hay reportes de embarazos con resultados favorables en la mayoría de los casos analizados y que fueron tratados con imatinib.(7)(33)

8.6.3 Mieloma múltiple

Es extremadamente raro en pacientes embarazadas, comprende únicamente el 3% del total de paciente con cáncer hematológico menores de 40 años. (7)(33)

Manifestaciones clínicas

El síntoma más común es artralgia y se encuentra frecuentemente anemia en los estudios de sangre. (7)(33)

Diagnóstico

Se debe realizar análisis de sangre con electroforesis de proteínas además de cadenas ligeras con control cada 2 semanas, la resonancia magnética para localizar lesiones en hueso. (7)(33)

Tratamiento

Se basa en tratamiento sintomático, se recomienda el uso de dexametasona durante el embarazo, así como bifosfonato el cual no ha reportado efectos adversos en el producto. Los fármacos inmunomoduladores (Talidomida, lenalidomida) están contraindicados en la gestación, y el inicio de éstos se debe postergar hasta la resolución del embarazo.

En este caso si se recomienda la interrupción del embarazo vía cesárea por las lesiones óseas y para evitar el trauma vaginal.(7)(33)

8.6.4 Neoplasias mieloproliferativas (NMP)

Las pacientes embarazadas con esta patología tienen alto riesgo de trombosis incluyendo trombosis en la placenta lo cual provocaría RCIU incluso óbito.

Tratamiento

El tratamiento incluye la administración de ácido acetilsalicílico y heparina de bajo peso molecular hasta 6 semanas posterior a la resolución del evento obstétrico.

Cuando se presenta trombocitosis mayor a 1500×10^9 se debe considerar la aplicación de Interferón alfa. La terapia citoreductora en el embarazo aún se considera controversial y se prefiere evitar hasta la resolución del embarazo.

Tabla 8 Resumen de tratamiento de las neoplasias hematológicas en el primer, segundo y tercer trimestre (7)(31)

ENFERMEDAD	PRIMER TRIMESTRE	SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE
LINFOMA DE HODGKIN	<p>Estadio asintomático temprano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vigilancia con retraso en el inicio del tratamiento • Interrupción del embarazo e inicio con Antraciclina <p>Estadio avanzado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrupción del embarazo 	<p>Cualquier estadio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento estándar: ABVD o monoterapia con Vinblastina <p>Radioterapia: solo en casos seleccionados</p>
LINFOMA NO HODGKIN	<p>Indolente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se puede posponer el tratamiento al 2º trimestre o posterior al parto <p>Agresivo (estadio temprano o tumor poco agresivo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se puede posponer la terapia al segundo trimestre <p>Altamente agresivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrupción inmediata del embarazo 	<p>Indolente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia con Rituximab • R-CVP • R-CHOP • <p>Agresivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP <p>Altamente agresivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia agresiva con aumento en morbimortalidad
LEUCEMIA MILOBLÁSTICA AGUDA	Primordial la interrupción del embarazo	<p>Embarazo de 24-32 semanas de gestación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valorar riesgo beneficio fetal entre la exposición a ANC y la interrupción del embarazo con riesgo de prematuridad • Tratamiento estándar con antraciclina (Doxorrubicina o Daunorrubicina) más Ara-C
LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA	Se recomienda interrupción del embarazo	Tratamiento con ATRA, se debe evitar el Trióxido arsénico
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	Interrupción del embarazo	Evitar el uso de Metotrexato en el 2º trimestre Se pueden utilizar el resto de los fármacos del tratamiento
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA	Interferón es un fármaco seguro Imatinib no debe ser utilizado Aféresis en los casos de leucostasis	Imatinib en pacientes con intolerancia al interferón Aféresis en los casos de leucostasis
NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS	<p>En el caso de trombosis o antecedente del mismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ácido acetilsalicílico y heparina de bajo peso molecular • Hidroxiurea, busulfan y anagrelide se deben evitar 	<p>En el caso de trombosis o antecedente del mismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ácido acetilsalicílico y heparina de bajo peso molecular • Interferón alfa si el recuento plaquetario es mayor a 1500×10^9 • Plaquetoféresis en los casos que se presente amenaza a la vida que requiera control urgente o en los casos que no se tolere el INF

9. Propuesta de solución

- Establecer un mayor número de centros en el país que cuenten con equipos multidisciplinarios capacitados para la atención integral de pacientes con diagnóstico de cáncer gestacional
- Establecer un registro nacional de neoplasias en el embarazo que permita contar con información actualizada de las mismas.
- Establecer guías de tratamiento de acuerdo a la variedad de cáncer en el embarazo que se presentan en nuestro país.

10. Análisis

En el presente estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo se recabaron los resultados maternos y perinatales obtenidos en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer hematológico durante el embarazo en la Clínica de Referencia de Enfermedades Hemato-oncológicas en el Embarazo (CREHER) dentro del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

Durante el periodo de estudio (enero de 2017 a junio de 2019) fueron referidas a esta unidad hospitalaria para su atención en la CREHER 54 pacientes con diagnóstico de Cáncer Gestacional de las cuales 39 pacientes correspondía a Neoplasias hematológicas lo que corresponde a un 72% del total de la población atendida. El diagnóstico de cáncer gestacional hematológico fue confirmado por estudio histopatológico.

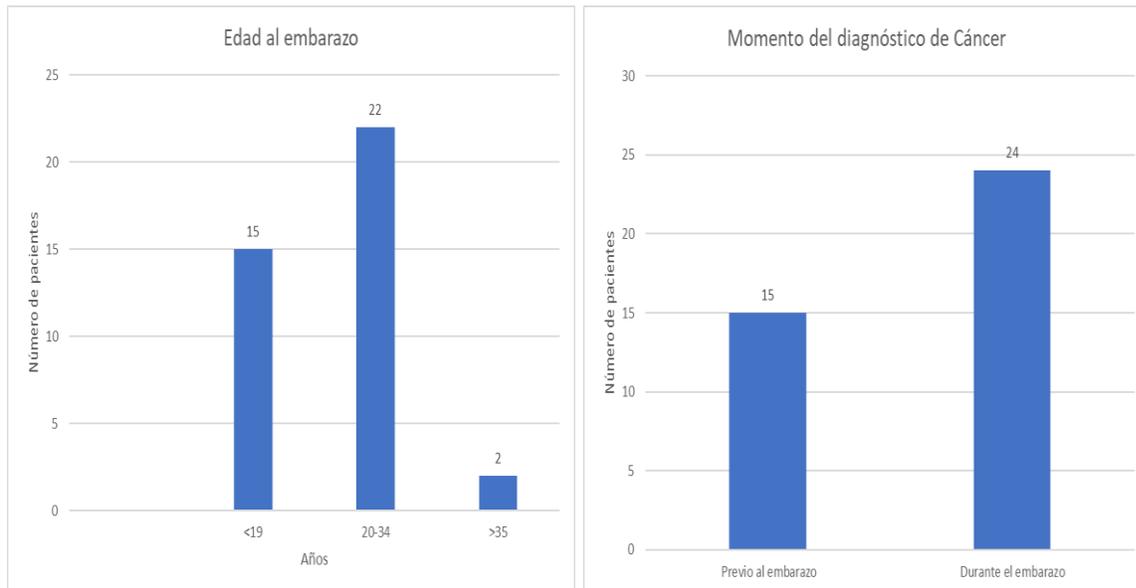
Los expedientes maternos fueron revisados para obtener información sobre el tipo de cáncer, la edad materna y edad gestacional al momento del diagnóstico, el tipo de tratamiento otorgado y la edad gestacional al inicio del mismo, complicaciones obstétricas, complicaciones maternas, edad gestacional al momento de la resolución del embarazo, en el expediente pediátrico se obtuvo información incluyendo peso del recién nacido, malformaciones congénitas, puntuación Apgar a los 5 minutos, muerte perinatal, peso del recién nacido.

Todos los datos recabados se sometieron a análisis descriptivo mediante hoja de cálculo Microsoft Excel versión 1910 con medidas de frecuencias, tasas de mortalidad, proporciones y desviación estándar.

10.1 Resultados

10.1.1 Maternos

De las 39 pacientes analizadas la edad promedio fue de 24.5 (± 7.3) años (**Gráfica 1**) con una moda de 16 años, los estados de procedencia fueron Estado de México (19), Ciudad de México (5), Tlaxcala (5), Hidalgo (2) y Guerrero, Morelos, Michoacán, Oaxaca, Querétaro, San Luis Potosí, Veracruz y Zacatecas con un caso cada uno. **Imagen 2**



Gráfica 1 Edad al momento de la gestación

Gráfica 2 Momento del diagnóstico de Cáncer respecto al embarazo

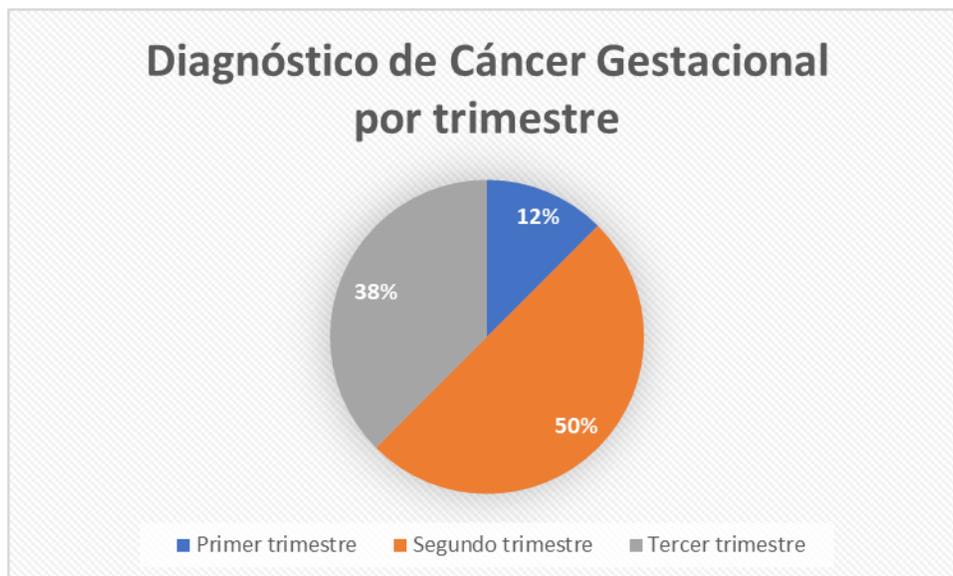


Imagen 2 Distribución de pacientes según el lugar de procedencia

El 51.2% contaba con escolaridad hasta secundaria, un 43.5% hasta bachillerado y el 5.1% sólo primaria, el 94.8% se dedicaba a las labores del hogar, el 6.2% restante refirió ser empleada, sólo un 7.6% admitió haber consumido tabaco en algún momento, negaron otras toxicomanías. El 48% de las pacientes con cáncer gestacional eran primigestas, el 38.5% del total ya contaban con diagnóstico de cáncer previo a la gestación, 61.5% se realizó diagnóstico de cáncer posterior al diagnóstico de embarazo, en promedio a las 21.5 (± 9.5) SDG. En tres casos se diagnosticó el cáncer gestacional durante el primer trimestre, en 12 casos en el segundo trimestre y en nueve casos en el tercer trimestre **Gráfica 3**.

La neoplasia hematológica que se reportó con mayor frecuencia fue la Leucemia (56.5%), seguida del Linfoma (33%), Síndrome mieloproliferativo (5.3%), Síndrome Mielodisplásico (2.6%) y Mieloma múltiple (2.6%) **Gráfica 4**

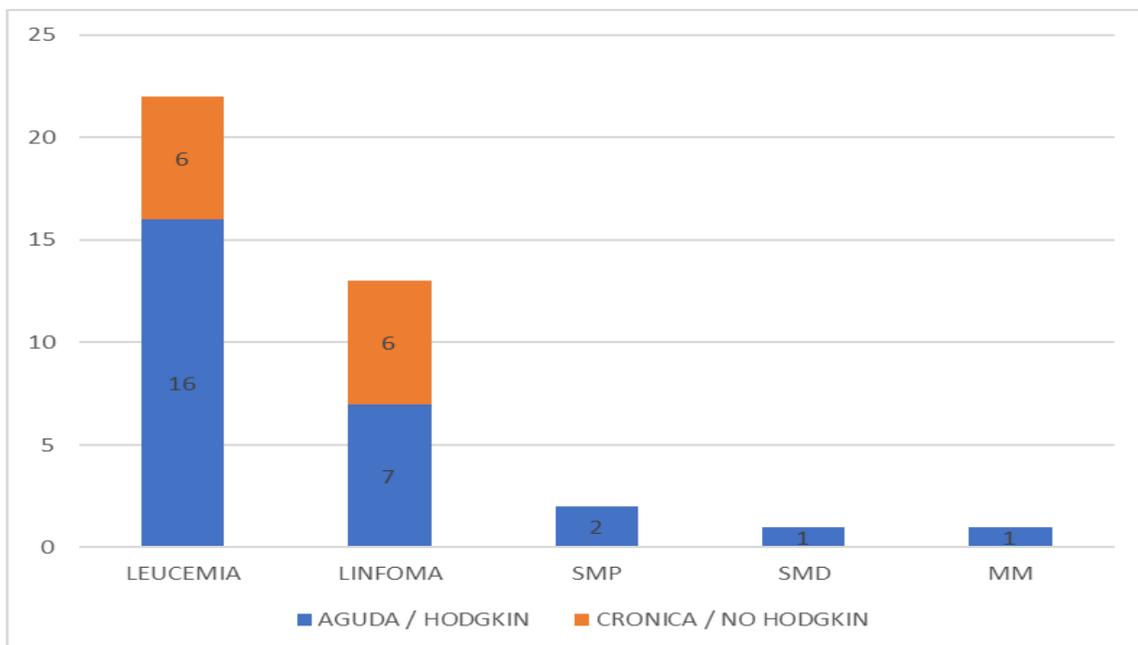
Del total de pacientes el 61.5% recibió tratamiento antineoplásico durante el embarazo, solo en un caso se presentó preeclampsia y ocurrieron dos casos de muerte materna, ambos con LA.



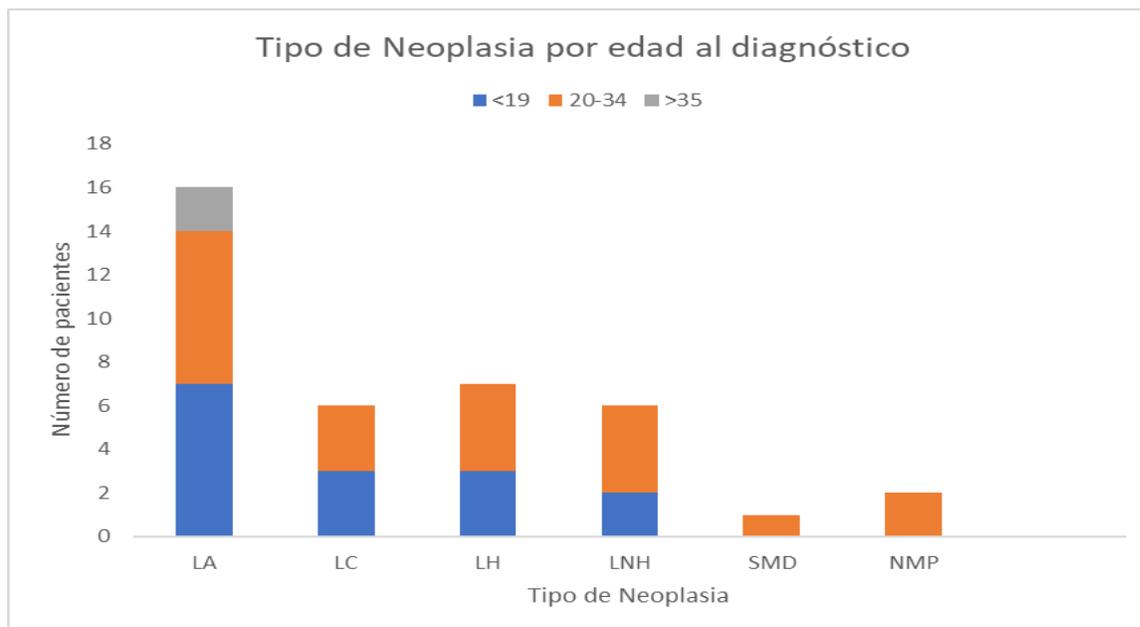
Gráfica 3 Diagnóstico de Cáncer Gestacional por trimestre

La vía de resolución del embarazo fue en un 57% por cesárea de las cuales solo en un caso se trató de cesárea electiva, el resto tuvieron las siguientes indicaciones obstétricas: Ruptura prematura de membranas en producto pretérmino, preeclampsia con criterios de severidad, baja reserva fetal, restricción del crecimiento intrauterino, embarazo gemelar y producto en presentación pélvica, en un 33% se resolvió por parto, en un 5.1% por legrado uterino instrumentado. Se presentó una tasa de mortalidad materna de 12.8% (5), con el fallecimiento de 4 pacientes, de ellas (80%) secundario a LA y una (20%) por LNH, el 53% (21) se encuentra en remisión completa de la enfermedad, el 30% (12) se encuentra en control y solo el 2.5% abandonó el seguimiento en la CREHER.

Gráfica 4 Frecuencia de las Neoplasias Hematológicas



La distribución del tipo de neoplasia por grupo de edad se observa en la siguiente **Gráfica 5**



Gráfica 5 Distribución del tipo de neoplasia por grupo de edad

Las características clínicas, obstétricas y los resultados perinatales en nuestro grupo de estudio se ilustran en la **Tabla 9 y Tabla 10**

10.1.2 Tratamiento

En ningún caso se utilizó radioterapia ni cirugía mayor como parte del tratamiento contra el cáncer gestacional, el tratamiento antineoplásico (quimioterapia) se administró durante la gestación al 61.5% de las pacientes, el 100% de los casos fueron a dosis plenas y acorde a los esquemas recomendados para cada una de las variedades de neoplasias hematológicas establecidos en guías para pacientes no gestantes. En 15 pacientes no se administró quimioterapia durante el embarazo, de las cuales 12 se había administrado previo al diagnóstico de embarazo y en 3 durante el puerperio. Dentro de los efectos adversos reportados en la literatura se presentaron únicamente tres casos de Restricción en el crecimiento intrauterino, no se reportaron malformaciones congénitas en los neonatos.

10.1.3 Perinatales

La edad gestacional al nacimiento fue en promedio de 36.6 ± 1.4 SDG, con un 45% de recién nacidos del sexo femenino y un 55% del sexo masculino, el parto pretérmino ocurrió en el 51.2% de los casos (20), en ningún caso se reportó alguna malformación congénita

aparente. El peso promedio de los nacidos fue de 2172.4 (± 751.2) gramos. Se presentaron 16 casos de peso bajo para la edad gestacional (44%), tres casos de restricción en el crecimiento intrauterino (8.3%) dos de ellos reportado en recién nacidos pretérmino y uno en un neonato de término, y 17 casos de peso adecuado para la edad gestacional (47.2%), tres neonatos se reportaron con sepsis de los cuales dos fallecieron. Se estimó una tasa de mortalidad neonatal de 5.5%.

Tabla 9 Características clínicas, obstétricas y resultados perinatales de acuerdo a la variedad de la neoplasia

Tipo de Neoplasia	LA	LC	LH	LNH	SMD	SMP	MM
Edad (años, media \pm DS)	23.7 (7.9)	20.6 (± 4)	24.7 (± 7.7)	26.1 (± 8)	25	33 (± 1.4)	33
Primigesta (n, %)	6 (37.5%)	4 (66.6%)	4 (57.1%)	4 (66.6%)	0	1 (50%)	0
Peso fetal al nacimiento (g, media \pm DS)	2018 (805.8)	2581,6 (± 343.7)	2402 (± 307.7)	2292 (± 550.7)	1990	2935 (± 35.3)	2600
Edad gestacional al nacimiento (semanas \pm DS)	33.8 (± 3.3)	37.1 (± 1.9)	37.2 (± 3.1)	35.8 (± 1.6)	37	38.5 (± 0.7)	37
Parto antes de las 37 semanas (n, %)	10 (62%)	4 (66.6%)	3 (42.8)	3 (50%)	0	0	0
RCIU (n, %)	1 (6.25)	0	1 (14.2)	0	1	0	0
Preeclampsia (n, %)	0	1 (16.6%)	0	0	0	0	0
Apgar a los 5 min menor a 7 (n, %)	0	0	0	0	0	0	0
Aborto (n, %)	0	0	1 (14.2%)	1 (16.6%)	0	0	0
Óbito (n, %)	2 (12.5%)						
Muerte fetal (n, %)	2(12.5%)	0	0	0	0	0	0
Mortalidad materna (n, %)	4(25%)	0	0	1(16.6%)	0	0	0

Tabla 10 Características clínicas en la población total

Características	
Edad (años, media \pm DS)	24.5 (± 7.3)
Primigesta (n, %)	19 (48%)
Edad gestacional al diagnóstico (semanas, media \pm DS)	21.5 (± 9.5)
Peso al nacimiento (g, media \pm DS)	2172.4 (± 751.2)
Parto pretérmino (n, %)	20 (51.2%)
Tratamiento antineoplásico durante la gestación (n, %)	24 (61.5%)
Mortalidad materna (n, %)	2 (5.1%)

11. Conclusiones

El cáncer gestacional es una patología de alto impacto con repercusiones en el binomio, la familia y la sociedad. Representa un reto para el obstetra y el equipo oncológico, por lo que requiere de un manejo en centros especializados que cuenten con un equipo multidisciplinario capaz de otorgar una atención integral e individualizada para cada paciente y tipo de neoplasia.

Se ha demostrado que el uso de fármacos antineoplásicos durante la gestación, sobre todo a partir del segundo trimestre, y los beneficios superan a los riesgos esperados para el binomio. Las líneas de tratamiento hoy en día son las mismas que las utilizadas en pacientes no gestantes y para tomar una decisión sobre el tipo de tratamiento a utilizar se deberá tener en cuenta el estadio y tipo de neoplasia, así como la edad gestacional.

Es necesario establecer un registro de las pacientes con cáncer gestacional, el manejo otorgado, así como los resultados obtenidos en su atención, lo que nos permitirá desarrollar y difundir guías con el fin de homogeneizar el tratamiento de esta población.

12. Recomendaciones

- Difundir las evidencias sobre los resultados del tratamiento del Cáncer Gestacional
- Homogeneizar los reportes de casos de Cáncer en el embarazo
- Participar en el desarrollo de guías de tratamiento del Cáncer en el embarazo.

13. Sugerencias

- Facilitar la difusión y acceso de las pacientes a los centros para la atención del cáncer gestacional.
- Publicar resultados del tratamiento de las neoplasias hematológicas
- Difundir la experiencia en el abordaje del Cáncer Gestacional

14. Anexos

Anexo 1 Clasificación de neoplasias linfoides maduras, histiocíticas y dendríticas (34)

Mature B-cell neoplasms	Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	<i>Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract*</i>
Monoclonal B-cell lymphocytosis*	Hepatosplenic T-cell lymphoma
B-cell prolymphocytic leukemia	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Splenic marginal zone lymphoma	Mycosis fungoides
Hairy cell leukemia	Sézary syndrome
<i>Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i>	Primary cutaneous CD30 ⁺ T-cell lymphoproliferative disorders
<i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i>	Lymphomatoid papulosis
<i>Hairy cell leukemia-variant</i>	Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Lymphoplasmacytic lymphoma	Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
Waldenström macroglobulinemia	<i>Primary cutaneous CD8⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</i>
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM*	<i>Primary cutaneous acral CD8⁺ T-cell lymphoma*</i>
μ heavy-chain disease	<i>Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*</i>
γ heavy-chain disease	Peripheral T-cell lymphoma, NOS
α heavy-chain disease	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A*	<i>Follicular T-cell lymphoma*</i>
Plasma cell myeloma	<i>Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*</i>
Solitary plasmacytoma of bone	Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ⁺
Extraosseous plasmacytoma	Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ⁻ *
Monoclonal immunoglobulin deposition diseases*	<i>Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*</i>
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	Hodgkin lymphoma
Nodal marginal zone lymphoma	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
<i>Pediatric nodal marginal zone lymphoma</i>	Classical Hodgkin lymphoma
Follicular lymphoma	Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
In situ follicular neoplasia*	Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
Duodenal-type follicular lymphoma*	Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
Pediatric-type follicular lymphoma*	Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma
<i>Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*</i>	Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)
Primary cutaneous follicle center lymphoma	Plasmacytic hyperplasia PTLD
Mantle cell lymphoma	Infectious mononucleosis PTLD
In situ mantle cell neoplasia*	Florid follicular hyperplasia PTLD*
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS	Polymorphic PTLD
Germinal center B-cell type*	Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell types)
Activated B-cell type*	Classical Hodgkin lymphoma PTLD
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	Histiocytic and dendritic cell neoplasms
Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)	Histiocytic sarcoma
Primary cutaneous DLBCL, leg type	Langerhans cell histiocytosis
EBV ⁺ DLBCL, NOS*	Langerhans cell sarcoma
<i>EBV⁺ mucocutaneous ulcer*</i>	Indeterminate dendritic cell tumor
DLBCL associated with chronic inflammation	Interdigitating dendritic cell sarcoma
Lymphomatoid granulomatosis	Follicular dendritic cell sarcoma
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	Fibroblastic reticular cell tumor
Intravascular large B-cell lymphoma	Disseminated juvenile xanthogranuloma
ALK ⁺ large B-cell lymphoma	Erdheim-Chester disease*
Plasmablastic lymphoma	
Primary effusion lymphoma	
<i>HHV8⁺ DLBCL, NOS*</i>	
Burkitt lymphoma	
<i>Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*</i>	
High-grade B-cell lymphoma, with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangements*	
High-grade B-cell lymphoma, NOS*	
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma	
Mature T and NK neoplasms	
T-cell prolymphocytic leukemia	
T-cell large granular lymphocytic leukemia	
<i>Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells</i>	
Aggressive NK-cell leukemia	
Systemic EBV ⁺ T-cell lymphoma of childhood*	
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder*	
Adult T-cell leukemia/lymphoma	
Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type	
Enteropathy-associated T-cell lymphoma	

Anexo 2 Clasificación de Neoplasias Mieloides y Leucemia Aguda(35)

Myeloproliferative neoplasms (MPN)	Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Chronic myeloid leukemia (CML), <i>BCR-ABL1</i> ⁺	Acute leukemias of ambiguous lineage
Chronic neutrophilic leukemia (CNL)	Acute undifferentiated leukemia
Polycythemia vera (PV)	Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
Primary myelofibrosis (PMF)	MPAL with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
PMF, prefibrotic/early stage	MPAL, B/myeloid, NOS
PMF, overt fibrotic stage	MPAL, T/myeloid, NOS
Essential thrombocythemia (ET)	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS)	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
MPN, unclassifiable	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
Mastocytosis	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i>, or <i>FGFR1</i>, or with <i>PCM1-JAK2</i>	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>PDGFRA</i> rearrangement	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>PDGFRB</i> rearrangement	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>FGFR1</i> rearrangement	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
<i>Provisional entity: Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>PCM1-JAK2</i></i>	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) <i>IL3-IGH</i>
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)	<i>Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like</i>
Atypical chronic myeloid leukemia (aCML), <i>BCR-ABL1</i> ⁻	<i>Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>iAMP21</i></i>
Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)	T-lymphoblastic leukemia/lymphoma
MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T)	<i>Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia</i>
MDS/MPN, unclassifiable	<i>Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma</i>
Myelodysplastic syndromes (MDS)	
MDS with single lineage dysplasia	
MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)	
MDS-RS and single lineage dysplasia	
MDS-RS and multilineage dysplasia	
MDS with multilineage dysplasia	
MDS with excess blasts	
MDS with isolated del(5q)	
MDS, unclassifiable	
<i>Provisional entity: Refractory cytopenia of childhood</i>	
Myeloid neoplasms with γam line predisposition	
Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms	
AML with recurrent genetic abnormalities	
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>	
APL with <i>PML-RARA</i>	
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>	
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>	
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>	
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i>	
<i>Provisional entity: AML with <i>BCR-ABL1</i></i>	
AML with mutated <i>NPM1</i>	
AML with biallelic mutations of <i>CEBPA</i>	
<i>Provisional entity: AML with mutated <i>RUNX1</i></i>	
AML with myelodysplasia-related changes	
Therapy-related myeloid neoplasms	
AML, NOS	
AML with minimal differentiation	
AML without maturation	
AML with maturation	
Acute myelomonocytic leukemia	
Acute monoblastic/monocytic leukemia	
Pure erythroid leukemia	
Acute megakaryoblastic leukemia	
Acute basophilic leukemia	
Acute panmyelosis with myelofibrosis	
Myeloid sarcoma	
Myeloid proliferations related to Down syndrome	
Transient abnormal myelopoiesis (TAM)	
Myeloid leukemia associated with Down syndrome	

15. Bibliografía

1. Voulgaris E, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: A comprehensive review. *Surg Oncol* [Internet]. 2011;20(4):e175–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2011.06.002>
2. Landa A, Kuller J, Rhee E. Perinatal Considerations in Women with Previous Diagnosis of Cancer. *Obstet Gynecol Surv*. 2015;70(12):765–72.
3. Pavlidis N. Coexistence of Pregnancy and Malignancy. *Oncologist*. 2012;1051–62.
4. De Haan J, Vandecaveye V, Han SN, Van De Vijver KK, Amant F. Difficulties with diagnosis of malignancies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;33(November):19–32.
5. 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 Cancer Clin Trials*. 2010;33(3):221–8.
6. Parazzini F, Franchi M, Tavani A, Negri E, Peccatori FA. Frequency of Pregnancy Related Cancer: A Population Based Linkage Study in Lombardy, Italy. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(3):613–9.
7. Paydas S. Management of hemopoietic neoplasias during pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2016;104:52–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.006>
8. Acosta J, Serrano O, Trujillo L, Morales D, López D. Cáncer y embarazo: Experiencia de seis años en un centro de referencia en cáncer en un país latinoamericano (2007–2013). *Rev Colomb Cancerol*. 2016;20(3):117–23.
9. Han SN, Kesic VI, Van Calsteren K, Petkovic S, Amant F. Cancer in pregnancy: A survey of current clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;167(1):18–23.
10. McCormick A. Cancer in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin NA* [Internet]. 2018;45(2):187–200. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.01.009>
11. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, Van Calster B, Shmakov RG, Mhallem Gziri M, et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year

- international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):337–46.
12. Corredor-sánchez E, D MCM. Cáncer en mujeres embarazadas y su extensión a la unidad fetoplacentaria Cancer in pregnant women and its extension to fetoplacental unit. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2007;58(3):232–6.
 13. Albright CM, Wenstrom KD. Malignancies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2016;33:2–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.10.004>
 14. Castillo-Luna R, Arteaga-Gómez AC, Gorbea-Chávez V, Delgado-Amador DE. Cancer during pregnancy: Experience in perinatology national institute. *Ginecol Obstet Mex.* 2018;86(7):434–42.
 15. Tirado Gómez LL, Moha Betancourt A. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. *Inst Nac Cancerol* [Internet]. 2007;2:109–20. Available from: <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1193426695.pdf>
 16. Nacional S, Declaraci L, Mundial C. “Estadísticas a Propósito Del Día Del Niño (30 De Abril)” [Internet]. 2019. Available from: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2019/nino2019_Nal.pdf
 17. Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: An overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;211(1):7–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.12.002>
 18. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish AK. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2012;28(3):144–6.
 19. Greaves M, Hughes W. Cancer cell transmission via the placenta. *Evol Med Public Heal.* 2018;2018(1):106–15.
 20. Cordeiro CN, Gemignani ML. Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks With Oncologic Safety. *Pediatr Emerg Care.* 2017;33(12):792–3.
 21. Cirello V, Fugazzola L. Novel insights into the link between fetal cell microchimerism and maternal cancers. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(8):1697–704.

22. Al-Enazy S, Ali S, Albekairi N, El-Tawil M, Rytting E. Placental control of drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2017;116:63–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2016.08.002>
23. Zhao H, Ozen M, Wong RJ, Stevenson DK. Heme oxygenase-1 in pregnancy and cancer: Similarities in cellular invasion, cytoprotection, angiogenesis, and immunomodulation. *Front Pharmacol*. 2015;5(January):1–11.
24. Evseenko D, Paxton JW, Keelan JA. Active transport across the human placenta: Impact on drug efficacy and toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2006;2(1):51–69.
25. Usselman CWNSSJRB. Placental ABC Transporters: Biological Impact and Pharmaceutical Significance. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
26. Joshi AA, Vaidya SS, St-Pierre M V., Mikheev AM, Desino KE, Nyandege AN, et al. Placental ABC Transporters: Biological Impact and Pharmaceutical Significance. *Pharm Res*. 2016;33(12):2847–78.
27. Holtan SG, Creedon DJ, Haluska P, Markovic SN. Cancer and pregnancy: Parallels in growth, invasion, and immune modulation and implications for cancer therapeutic agents. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2009;84(11):985–1000. Available from: <http://dx.doi.org/10.4065/84.11.985>
28. Vargas-hernández VM, García-rodríguez FM, Jiménez-villanueva X, Hernández-rubio Á. Cáncer y embarazo : Experiencia en el Hospital Juárez de México. *Rev Hosp Jua Mex*. 2012;79(4):257–62.
29. Jurlander J. Hematological Malignancies, Leukemias and Lymphomas. Vol. 1. 2011. 1640–1644 p.
30. Moshe Y, Bentur OS, Lishner M, Avivi I. The management of hodgkin lymphomas in pregnancies. *Eur J Haematol*. 2017;99(5):385–91.
31. Lishner M, Avivi I, Apperley JF, Dierickx D, Evens AM, Fumagalli M, et al. Hematologic malignancies in pregnancy: Management guidelines from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):501–8.
32. Amit O, Barzilai M, Avivi I. Management of Hematologic Malignancies: Special Considerations in Pregnant Women. *Drugs*. 2015;75(15):1725–38.
33. Mahmoud HK, Samra MA, Fathy GM. Hematologic malignancies during pregnancy: A review. *J Adv Res* [Internet]. 2016;7(4):589–96. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2016.02.001>

34. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *blood J.* 2017;127(20):453–62.
35. Arber DA. WHO Classification 2016. *Blood [Internet].* 2016;127(20):2391–405. Available from: <http://www.ukm.my/geografia>