

Situaciones especiales

En este capítulo nos referiremos a:

- Sarcoma mieloides
- Embarazo
- Síndrome de Down y otras situaciones pediátricas infrecuentes.

SARCOMA MIELOIDE (SM)

El SM, también denominado Sarcoma granulocítico-Tumor mieloides extramedular – Cloroma, se define como una masa tumoral constituida por blastos mieloides con o sin maduración y de localización extramedular.

Puede presentarse en ausencia de enfermedad hematológica previa (de novo), coincidente con el diagnóstico de hemopatía o como progresión de enfermedad hematológica: Leucemia Mieloblástica aguda- Síndromes Mielodisplásicos- Síndromes mieloproliferativos crónicos (LMA – SMD – SMP) en forma aislada o conjunta con compromiso medular.

Está incluido dentro de la Clasificación WHO de las neoplasias mieloides como una entidad individual, ha sido reportado en el 1-3% de las LMA, 4-5% de Leucemia Mieloides Crónica (LMC) y en el 0.4% de SMD, con leve predominio en el hombre (H:M) 1.4:1 y con una edad media de presentación, en población adulta (A), de 55 años. En pediatría (P) se presentan en el 4% de las LMA.

Las localizaciones más frecuentemente reportadas son: piel (28%), ganglios linfoides (18.3%), testículo (6%), intestino (6.5%), hueso (3.2%) y SNC (3.2%) y también han sido descriptos en ovario - glándula mamaria – médula espinal - columna vertebral - órbita - paladar-orofaringe - miembros superiores e inferiores - vía biliar – mediastino, etc. Los tumores en piel, encías o meninges se asocian, en P, a linaje monocítico, los tumores en hueso se relacionan con leucemia megacarioblástica.

Se caracterizan por un patrón de crecimiento difuso alterando parcial o totalmente la arquitectura tisular y su diagnóstico requiere de la evaluación de

técnicas citoquímica y/o inmunohistoquímica; se recomienda la evaluación de alteraciones genéticas y fenotípicas que permiten su adecuada clasificación y un diagnóstico diferencial adecuado. Los SM han sido asociados, en A, a hiperleucocitosis, t(8;21), componente monoclonalístico, expresión de CD56 y LPA. En P, el BFM ha reportado que los cloromas se presentan más frecuentemente en niños pequeños con recuento leucocitario bajo y subtipos FAB M1/M2 o M4/M5. Se asocian a anomalías citogenéticas como la t(8;21), inv16 y la t(9;11).

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otros procesos oncohematológicos (Linfoma Hodgkin y No Hodgkin – Histiocitoma), en pacientes pediátricos con tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Ewing, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma y meduloblastoma entre otros y con patologías no oncológicas (Tuberculoma intracerebral).

En su presentación de novo, es una entidad de muy baja incidencia y los datos referidos en la bibliografía son limitados, carentes de estudios prospectivos-randomizados y suelen remitirse a análisis retrospectivos los cuales, no han permitido conocer el real impacto pronóstico de esta entidad y dificultado la interpretación de los resultados de un tratamiento en particular (resección quirúrgica – radioterapia - quimioterapia – TMO). Actualmente de acuerdo a recomendaciones internacionales de consensos de expertos, el SM de novo debe ser considerado LMA y tratado como tal. La intervención quirúrgica como único tratamiento no está recomendado y la radioterapia es útil particularmente en localización intracraneal – retroocular, siempre asociada a quimioterapia sistémica.

El SM en el contexto de un paciente con enfermedad hematológica conocida será considerado como recaída extramedular (aislada – combinada) y tratada conforme a esa situación.

LEUCEMIA AGUDA (LA) Y EMBARAZO

El diagnóstico de leucemia en una paciente embarazada constituye un evento poco frecuente 1:75.000-100.000 embarazos/año, pero extremadamente grave. La mayoría de los casos, 90%, son leucemias agudas (2/3 leucemia mieloblástica aguda: LMA y 1/3 leucemia linfoblástica aguda: LLA). En general son diagnosticadas más allá del primer trimestre (T): 27% 1ºT, 37% en el 2ºT y 40% en el 3ºT.

La LA constituye una emergencia médica (mediana de supervivencia sin tratamiento 2 meses) y no existe evidencia de que el embarazo *per se* afecte su evolución.

Por otra parte la LA pone en riesgo no sólo la vida de la madre sino la evolución del embarazo y del feto y el retraso/modificación del tratamiento con el objetivo de asegurar el nacimiento de un niño saludable, puede afectar seriamente el pronóstico de la madre. Es por ello que, a pesar de que el tratamiento conlleva también un riesgo considerable, en el análisis riesgo-beneficio, el embarazo no constituye un motivo para demorar el inicio del tratamiento. La única excepción puede constituirlo el diagnóstico realizado en un embarazo a término.

La paciente debe ser tratada por un equipo multi-interdisciplinario que incluya a especialistas en obstetricia y neonatología. Es nuestra responsabilidad brindar una información adecuada acerca de la enfermedad, del beneficio y del riesgo terapéutico, teniendo en cuenta que este último variará según la etapa del embarazo.

La mayoría de los agentes quimioterápicos son teratogénicos, en base a estudios realizados fundamentalmente en animales y en el ser humano a reporte de casos o evaluaciones retrospectivas; los efectos son especie-específicos y los niveles alcanzados a dosis habituales en humanos, son inferiores a los niveles mínimos reportados teratogénicos en el animal. Sin embargo la mayoría de las drogas citotóxicas tienen un peso molecular de 250 a 400 kDa, por lo que virtualmente todas pueden atravesar la placenta y alcanzar al feto. Existen muy pocos estudios farmacocinéticos-transplacentarios que brinden información, en humanos, sobre los niveles alcanzados en líquido amniótico –sangre de cordón – tejido placentario y fetal y los resultados no son concluyentes. El mayor riesgo de transferencia materno-fetal está asociado al bajo peso molecular de las drogas, tiempo de exposición (infusión corta vs continua), liposolubilidad, afinidad de unión a proteínas e hipoalbuminemia. Al momento de iniciar el tratamiento es importante además, considerar los cambios fisiológicos que se presentan durante el embarazo: aumento del volumen plasmático y del clearance renal, creación de un 3° espacio (líquido amniótico) y oxidación hepática acelerada. Estos cambios pueden alterar las concentraciones de drogas, sin embargo no está recomendado modificar las dosis terapéuticas. Por otra parte ciertas complicaciones pueden exacerbarse con el tratamiento quimioterápico: náuseas-vómitos-anemia-infecciones-pre-eclampsia- eclampsia – diabetes gestacional (DBT G) - tromboembolismo (TE), etc.

Cuando la LA es diagnosticada en el 1°T se debe tener presente que en las dos primeras semanas de gestación (día 1 a 13) la consecuencia de la exposición a agentes quimioterápicos suele ser el aborto espontáneo (AE)

(muerte fetal: efecto “todo”) o no evidenciar ninguna malformación (efecto “nada”). Las semanas restantes (día+14 a 13ª semana) constituyen la etapa de la organogénesis por excelencia y el inicio del tratamiento está relacionado a un incremento del riesgo de AE-muerte fetal (MF=IUFD) y malformaciones congénitas (10% con monoterapia y 15-25% con terapia combinada). Estas razones avalan el planteo de interrupción terapéutica del embarazo en el 1ºT, correspondiendo a la paciente decidir en absoluto conocimiento de los riesgos.

Durante el 2º y 3ºT, si bien la incidencia de malformaciones disminuye (3%, similar a nacimientos en no expuestos) y la mayoría de los autores consideran más segura la administración de quimioterapia en esta etapa, cobra relevancia el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino (IUGR) – MF - bajo peso - ruptura prematura de membranas (RPM) - parto prematuro (PP), cardiotoxicidad y citopenias neonatales. Han sido descriptos un 7% de IUGR- 6%MF- 5%PP y 4% citopenias.

El momento del parto necesita ser determinado de acuerdo al esquema terapéutico y a la maduración fetal, sosteniendo el objetivo de lograrlo a término (>35-37 semanas). Se recomienda suspender el tratamiento luego de la semana 35, evitando esquemas mielotóxicos en las 2-3 semanas previas. La modalidad de parto responderá a indicación obstétrica. En el recién nacido serán evaluados los parámetros hematológicos, para descartar citopenias 2º y la excepcional posibilidad de transmisión vertical de LA (caso reportado a +20 meses nacimiento: *Osada S et al.*). La lactancia está contraindicada.

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA Y EMBARAZO

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

- **Citosina arabinósida (ARAC):** es un antimetabolito, considerado teratogénico en base a estudios en animales. En una revisión de 93 pacientes que la recibieron como monoterapia o en esquemas combinados, se han reportado, con su uso durante el 1ºT, 4 casos con malformaciones en extremidades. La bibliografía no recomienda su uso en 1ºT. La administración en el 2º y 3ºT ha sido relacionada, en una serie de 89 casos, con 6 casos de IUFD, 12 de IUGR y 5 de citopenias neonatales y en otra serie de 84 casos con 2 casos de muerte neonatal secundaria a infecciones severas.

- **Antraciclinas:** la experiencia con la utilización de antraciclinas durante el embarazo está referida fundamentalmente a doxorubicina (leucemias agudas-linfomas-cáncer de mama, de pulmón y otras neoplasias) y a daunorrubicina. NO se aconseja el uso de idarrubicina por su mayor liposolubilidad, mayor transferencia placentaria y afinidad por el ADN que aumentan el riesgo de evoluciones fetales adversas.

En general el tratamiento con doxorubicina es considerado relativamente seguro a lo largo de todo el embarazo y no está asociado a un incremento significativo de malformaciones congénitas severas (agenesia rectal y fístula recto-vaginal en 1/9 expuestos en 1°T). Con su uso en 2° y 3°T, han sido reportados casos de pre-eclampsia, aborto en el 3°T, IUGR, IUFD, neutropenia neonatal transitoria. La utilización de daunorrubicina es considerada menos segura.

Sin embargo estos datos deben ser considerados con cautela. En una revisión que incluyó a 160 mujeres embarazadas que recibieron antraciclinas por diferentes neoplasias (50% LA), Germann N et al reportaron que el riesgo de toxicidad fetal severa fue 30 veces mayor cuando la dosis de doxorubicina fue $>70\text{mg}/\text{m}^2$ por ciclo que cuando fue $\leq 70\text{mg}/\text{m}^2$: 40 vs 4.5% respectivamente ($p:0.03$), que la muerte fetal fue más frecuente con daunorrubicina y que es preferible la administración en bolo o infusión corta que la infusión continua.

Un tema importante a considerar es el riesgo potencial de cardiotoxicidad en el feto. En estudios a largo plazo no se ha detectado daño miocárdico, aunque en una serie de 160 embarazos expuestos se diagnosticaron 3 casos de cardiotoxicidad atribuible a dosis acumulativas y al uso de radioterapia.

TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN

El tratamiento de consolidación puede incluir dosis estándar de ARAC asociadas a antraciclinas. La experiencia con el agregado de etopósido es pobre y por lo tanto su administración durante el embarazo no está recomendada. Tampoco existen reportes consistentes con seguridad en la utilización de altas dosis de ARAC.

TRATAMIENTO DE LMA EN RECAÍDA

En el caso de que en el transcurso de un embarazo suceda la recaída, la recomendación es la terminación terapéutica del embarazo, ya que esta condición requiere de altas dosis de quimioterapia – TCPH o drogas experimentales y ninguna de estas terapias están aconsejadas en el curso de un embarazo.

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA Y EMBARAZO

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

La terapia de inducción de la LPA incluye ácido all-trans retinoico (ATRA) y quimioterapia, habitualmente antraciclinas. Al igual de lo que sucede con otros derivados de vitamina A, la exposición al ATRA durante el 1ºT está asociada a una altísima incidencia de teratogenicidad, que incluye severas malformaciones neurológicas y cardiovasculares. Bajo estas circunstancias y considerando el carácter hiperagudo de esta enfermedad se impone el planteo de la indicación de interrupción terapéutica del embarazo, si esta opción no es aceptada se debe iniciar el tratamiento sólo con quimioterapia y se advertirá sobre los riesgos potenciales de la misma y el aumento del riesgo de hemorragia secundaria a coagulopatía. La antraciclina recomendada es la daunorrubicina.

Su uso durante el 2º y el 3ºT, en serie de reportes de casos, avalan su indicación en estos periodos, aunque se recomienda un estricto monitoreo fetal con particular énfasis en la función cardiológica. En estos trimestres existen dos posibilidades: 1) Monoterapia con ATRA: evita riesgo potencial de agentes citotóxicos, brinda la opción de obtener RC sin citopenias, corrige coagulopatía disminuyendo riesgo de complicaciones 2º a CID pero, se asocia a un mayor riesgo de S. de diferenciación y a impactar adversamente en la SLE y 2) ATRA y QT: tratamiento estándar de la LPA, plantea monitoreo de complicaciones no teratogénicas (IUFD - IUGR -parto prematuro).

TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN

Basado en esquemas similares al de inducción, no se recomienda cambio de antraciclinas y evitar esquema quimioterápico que exponga a citopenias fetales previo al nacimiento.

TRATAMIENTO DE LPA EN RECAÍDA

El tratamiento actual de la LPA en recaída incluye al trióxido de arsénico (ATO) asociado a ATRA y/o QT en altas dosis. El ATO es altamente embriotóxico y no está recomendado en ninguna etapa del embarazo. Por lo tanto ante esta situación caben las mismas recomendaciones que para el tratamiento de 1º línea pero cobra fuerza el planteo de terminación terapéutica del embarazo.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y EMBARAZO

El tratamiento es más complejo e involucra el uso de 6-8 drogas diferentes en sus primeras 8 semanas. Queda claro que la inducción, durante el 1ºT, aumenta el riesgo de malformaciones fetales y de AE, que no puede analizarse sólo como un riesgo sumatorio de complicaciones sino probablemente como potenciador de otras alteraciones que pueden afectar a la madre (DBT G – hipertensión arterial: HTA – TE), más allá de los asociados a la enfermedad. La bibliografía hace referencia a muy pocos casos, en los cuales se plantea una fuerte consideración a la terminación terapéutica del embarazo cuando el diagnóstico ocurre en el 1º trimestre.

Diferentes autores coinciden en analizar al 2ºT en dos periodos: 1) hasta la semana 20 y 2) pos semana 20. Para el primero hacen las mismas consideraciones que para el 1ºT (aborto terapéutico) o esquemas modificados (puente a semana 20 y 3ºT) y para el segundo utilizar esquemas sin metotrexate.

Cuando la LLA es diagnosticada en el 3ºT, la paciente debe ser tratada con esquema y dosis habituales y la precaución está centrada en evitar esquema mielotóxico a partir de la semana 32.

Los *corticoides* son rápidamente metabolizados por la placenta, se calcula que la exposición fetal no supera al 10% de la dosis materna, relacionados a malformaciones (paladar hendido, labio leporino y otras alteraciones neuronales: 1ºT), IUGR, RPM, bajo peso, morbilidad fetal (infecciones, insuficiencia adrenal), en el niño (hiperactividad) y en la madre (HTA - DBT G). Con respecto a los alcaloides de la vinca, la *vincristina*, es considerada una droga “segura” debido a su fuerte unión a proteínas, mucho menos teratógena que los antimetabolitos, la descripción de malformaciones ocurridas durante la exposición durante el 1ºT (defectos septum y de las extremidades) y con posterioridad (IUGR, PP y pre-eclampsia) ocurrieron en el contexto de esquemas combinados. Las *antraciclínas* ya han sido descritas y el uso de *L-Asparaginasa* está relacionada a un aumento del riesgo de TE y DBT G. De los agentes alquilantes más frecuentemente utilizados, la *ciclofosfamida* ha sido asociada, en el 1ºT, con malformaciones en extremidades, oculares, pabellón auricular, atresia esofágica, velo palatino y con IUGR. La bibliografía destaca un caso de mellizos con un niño con diversas malformaciones y que desarrolló a los 11 años cáncer de tiroides y a los 14 neuroblastoma, su hermana nació y se desarrolló sin complicaciones, pero, también destaca 16 casos de niños expuestos en el 1ºT sin malformaciones. Se considera seguro su uso durante el 2º y 3ºT aunque se han descrito algunos casos de IUGR, microcefalia y un caso probable de mielosupresión.

Antimetabolitos: el *metotrexate* puede causar malformaciones similares al síndrome de aminopterina (disostosis craneal, retraso en la osificación, hipertelorismo, micrognatia, puente nasal ancho, anormalidades del pabellón auricular y de los miembros, etc) si se administra a dosis superiores a 10 mg/sem. durante el 1ºT y aparentemente también en el 2ºT. No está claramente definido el riesgo con la utilización intratecal y las dosis intermedias o altas no se aconsejan antes del 3ºT. La *citósina arabinósida* fue mencionada anteriormente y el uso de *6-mercaptopurina* no ha sido relacionada con un aumento del riesgo de malformaciones cuando fue utilizada durante el 1ºT, casos aislados de IUGR y IUFD en el contexto de esquemas combinados.

Las nuevas terapias (blanco – anticuerpos) utilizadas en determinados subgrupos terapéuticos son: *Imatinib*: su uso en el 1ºT está asociado con un considerable riesgo de malformaciones fetales y de abortos espontáneos, no observándose el mismo impacto cuando se administra en embarazos más avanzados. No se dispone de información sobre la seguridad con los ITK de 2º generación (*dasatinib*) y su uso no está recomendado en ninguna etapa del embarazo. La utilización de *rituximab* si bien no ha podido ser relacionado con una mayor incidencia de malformaciones sí se ha observado un mayor riesgo de PP (19% vs 10-12% en no expuestas) y de abortos durante el 1ºT, debiendo tenerse en cuenta el riesgo de infecciones. No hay datos concluyentes acerca de su seguridad.

COMENTARIO FINAL

Nos hemos referido a la situación LA diagnosticada en el curso de un embarazo, no debemos olvidar que es posible que este orden sea diferente y diagnostiquemos:

1. Embarazo en el curso del tratamiento de una paciente con LA: en este caso deberemos evaluar la etapa del tratamiento en que se encuentra la paciente, riesgos de suspender quimioterapia, riesgos fetales en función del periodo en que se lo expuso a QT y toma de decisión de la paciente en absoluto conocimiento de los riesgos y
2. Embarazo diagnosticado en una paciente con antecedentes de LA: no hay datos en la bibliografía que demuestren un riesgo definido en embarazos/niños de padres expuestos a quimioterapia con anterioridad al embarazo. En pacientes sometidos a TCPH con/sin TBI se ha observado una mayor incidencia de AE y probable de PP y niños con bajo o muy bajo peso pero sin incremento de malformaciones congénitas.

SÍNDROME DE DOWN Y OTRAS SITUACIONES PEDIÁTRICAS INFRECUINTES

SÍNDROME DE DOWN

El 1% de los niños desarrollarán una leucemia (con una incidencia 20-30 veces mayor que en la población no Down). En menores de 2 años, 50% son LMA y 50% LLA, en >2años la incidencia es igual que en los no Down.

Actualmente el tratamiento de estos pacientes no difiere del esquema estándar de acuerdo al riesgo, con la salvedad que estos niños no realizan las ramas de investigación (no se randomizan) y que la dosis de Metotrexate es a 2g/m² en la consolidación de los RE y RI así como en los bloques de quimioterapia en caso de tener características de Alto riesgo. Si presentaran toxicidad grado 3/ 4 , se disminuirá la dosis a 1g o 500mg/m² .

El ajuste de dosis del Metotrexate se basa en la mayor poliglutamación del mismo por aumento de la expresión del gen de reducción de carriers de folatos presentes en el Cr 21.

Los niños con Síndrome de Down presentan también mayor incidencia de hiperglucemia debido a la terapia combinada de corticoides y L-asparaginasa. Requieren un estricto control clínico, presentan mayor susceptibilidad y pobre tolerancia a las infecciones (alteración de la función del neutrófilo y de los linfocitos T).

SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVO TRANSITORIO, CONGÉNITO O NEONATAL

Ocurre intraútero o en los 2 primeros meses de vida en el 10% de los niños Down. Clásicamente se presentan asintomáticos con hemograma anormal con anemia, trombocitopenia y rctos. leucocitarios elevados; el % de blastos en SP es, en general, mayor que en MO. Pueden presentar hepato-esplenomegalia. No es frecuente la presencia de anomalías citogenéticas adquiridas y en la mayoría de los casos se resuelve en semanas o meses. La anomalía citogenética observada es sólo un Cr21 extra.

Ocasionalmente se presenta como un cuadro grave con signos de falla hepática y hemopoyesis extramedular. En general el tratamiento es de soporte salvo en casos de hiperleucositosis mayores > 150.000/mm³ en los que es necesario realizar exanguino-tranfusiones o administrar bajas dosis de ARAC. Por lo menos 20% de estos niños desarrollarán una leucemia megacarioblástica en los primeros 3 años de vida.

LMA, M7, M6 O SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Los niños Down tienen una predisposición aumentada a leucemias y síndromes mielodisplásicos, la incidencia es mayor en los primeros 4 años de vida. Presentan 600 veces más posibilidades de desarrollar una M7 que la población no Down.

La probabilidad de SLE es $\geq 80\%$, los blastos son más sensibles a la quimioterapia convencional y no se benefician con esquemas intensivos o trasplante. Debido a la mayor toxicidad y a la baja incidencia de recaída, estos niños reciben una terapia reducida. Frecuentemente no presentan las anomalías citogenéticas clásicas de las LMA, incluyendo la t(1;22) asociada a M7.

MONOSOMIA 7 EN POBLACIÓN NO DOWN

Este síndrome se caracteriza por una disfunción medular asociada a la pérdida completa de un Cr 7 en pacientes menores de 4 años. Predomina en sexo masculino y se manifiesta entre los 6 meses y 2 años de vida. El cuadro se caracteriza por hepato-esplenomegalia, infecciones frecuentes, palidez y sangrados. El hemograma evidencia anemia, macrocitosis, trombocitopenia, leucocitosis con monocitos aumentados en número, la Hb fetal puede estar normal o aumentada y presentan alteraciones funcionales de los neutrófilos. El cuadro puede presentarse como mielodisplasia o como LMA.

El 35% de los cuadros de mielodisplasia y el 5% de las LMA primarias presentan monosomía 7 o deleción del 7q por lo que es controversial definir a la monosomía 7 como una entidad específica.

BIBLIOGRAFÍA

SARCOMA MIELOIDE

- James W Vardiman et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *BLOOD* July 30, 2009; 114(5):937-951
- Marshall A Lichtman. *Williams hematology*. Part IX:Chapter 87. 7ª edición. MacGraw-Hill Editorial.
- Wong SW, MB, ChB, KF Lee, FRCS (Edin), PBS Lai, FRCS (Edin),MD, CKC Lai, MB, ChB. Granulocytic sarcoma of the small bowel causing intestinal obstruction. *Hong Kong Medical Journal* 2005;11:204-6.
- Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia net. *Blood*, 21 January 2010, Vol.115, No 3, pp 453-474.
- NCCN Guidelines Versión 1.2012 AML

- Tallman MS, Hakimian D, Shaw JM et al. Granulocytic sarcoma is associated with t(8;21) in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1993;11(4):690-697.
- Tallman MS et al. How I treat acute promyelocytic leukemia. *BLOOD* 2009;114(25):5126-5135.
- Chevallier p, Molety M, Lioure B et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid sarcoma: a retrospective study from the SFGM-TC. *J Clin Oncol* 2008; 26(30): 4940-4943
- Andrade K - Benito J: Monografía Carrera de Médico Especialista en Hematología: Sarcome Mieloide en adultos. Revisión y Actualización del Diagnóstico y del Manejo Terapéutico. SAH – UBA 2010.
- Richard L Baskt, Martin S Tallman, Dan Douer and Yoaquim Yahalom. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118(14):3785-3793.
- DL Johnston, TA Alonzo, RB Gerbing, BJ Lange, and WG Woods **Superior outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients with orbital and CNS myeloid sarcoma: a report from the Children's Oncology Group.** *Pediatr Blood Cancer*, Apr 2012; 58(4): 519-24.

LEUCEMIA AGUDA Y EMBARAZO

- Amant F , Brepoels S, Halaska M al. Gynaecologic cancer complicating pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2010; Feb;24(1):61-79.
- Ali R, Kimya Y, Koksals N, Ozkan H et al. Acute leukemia and Pregnancy. *Leuk Research* 2009;Mar 33(3)e26-8
- Aviles A , Neri N. Hematological Malignancies and Pregnancy: A Final Reporta of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clinical Lymphoma Vol 2 No 3:173-177*, 2001
- Azim HA Jr, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: hematological tumors. *Cancer Treat Rev.* 2010 Apr;36(2):110-21
- Bennet JM, Young MI, Andersen JW, Cassileth P. Long term survival in acute myeloid leukemia: the Eastern Cooperative Oncology experience. 1997. *Cancer* 80;2205-2209
- Caligiuri MA , Mayer RJ. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol* 1989;16(5):388-396
- Caligiuri MA. Leukemia and pregnancy: effects of treatment on mother and child. *Advanc Oncol* 1992;8:10-17
- Cardonick E, Iacobucci A. Use of Chemotherapy during human pregnancy. Review. *Lancet Oncol* 2004;5:283-91
- Consoli U, Figuera A, Milone G, Meli C. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: Report of 3 cases. *Int J Hematol* 2004, Jan79(1)31-6
- Chakravarty E, Murray E, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcome after maternal exposure to Rituximab *Blood* 2011; 117(5):1499-1506
- Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E, Hugué F et al. Acute Leukemia during Pregnancy. A Report on 37 patients and a Review of the Literature. *Cancer* 2005 July 1104(1): 110-7
- Fey MF, Surbek D. Leukemia and pregnancy. *Recent Results Cancer Res* 2008;178:97-110
- Germann N, F Goffinet, F Goldwasser. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Annals of Oncology* 15:146-150-2004.
- Greenlund LJS, Letendre L, Tefferi A. Acute Leukemia during Pregnancy: A Single Institutional Experience with 17 cases. *Leukemia and Lymphoma*, 2001. Vol 41(5-6), pp571-577
- Gwyn K. Children exposed to Chemotherapy in Utero. *J of National Cancer* 2005;34:69-71
- Hansen et al *Neth J Med* 2005;63:361-
- Hurley T, McKinell J, Mehraboom S. Hematologic Malignancies in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2005;32:595-614
- Lam, M. Treatment of Burkitt's Lymphoma during Pregnancy. *Ann Pharmacother* 2006;40:2048-52

- Leslie K, Koil C, Rayburn W. Chemotherapy in pregnancy. *Obst Gynecol Clin N Am* 32(2005)627-640
- Mastoka C, Marinopoulos S, Barbarousis D, Antsaklis A. Acute lymphoblastic leukemia during gestation. *Med Oncol* 2008 25:190-193
- Molkenboer J, Vos A, Schouten H, Vos MC. Acute lymphoblastic leukemia in pregnancy. *Neth J Med* Oct63(9) 361-3
- Niedermeier, Debra A et al. Treatment of acute myeloblastic leukemia during the second and third trimesters of pregnancy. *Pharmacotherapy* 2005;25(8):1134-40
- Osada S, Horibe K, Oiwa K, Yoshida J et al. A Case of Infantile Acute Monocytic Leukemia Caused by Vertical Transmission on the Mother's Leukemic Cells. *Cancer* 65:1146-1149, 1990.
- Pavlidis N. Coexistence of pregnancy and Cancer. *The Oncologist* 2002;7:279-287
- Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and Pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer* 2006;42:126-140
- Pye S, Cortes J, Ault P, Hatfield A et al. The effects of Imatinib in pregnancy outcome. *Blood* 2008;111: 5505-5508
- Reynoso E, Sheperd F, Messner H et al. Acute Leukemia during Pregnancy: The Toronto Leukemia Study Group. Experience with long-term Follow up of Children Exposed in Utero to Chemotherapeutic Agents. *J Clin Oncol* 1987 Jul5(7)1098-2106
- Rizack T, A Mega, R Legarew, J Castillo. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol* 84:830-841, 2009
- Shapira T, D Pereg, M Lishner. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Reviews* 2008; 22:247-259
- Tartas N, Foncuberta MC, Sanchez Avalos JC. Tratamiento de las Neoplasias Hematológicas en el Embarazo *Medicina (BsAs)* 2007;67:729-736
- Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eyken L et al. Cancer During Pregnancy: An Analysis of 215 Patients Emphasizing the Obstetrical and Neonatal Outcomes. *J Clin Oncol* 28;683-689. 2010
- Van der Velden VHJ, Willemsse MJ, Mulder MF et al. Clearance of maternal leukemic cells in neonate. *Br J Hematol* 2001;114:104-106
- Vandembriele C, Vassou A, Pentheroudakis G, Van Calsteren et al. Hematologic Malignancies in Pregnancy. Vol 16. Acute Leukemia – The Scientist's Perspective and Challenge. In-Tech
- Zuazu J, Julia A, Sierra J, Valentin M et al. Pregnancy outcome in hematologic malignancies. *Cancer* 67:703-709,1991.

SINDROME DE DOWN y otras SITUACIONES PEDIATRICAS INFRECIENTES

- Yaddanapudi Ravindranath. **Down Syndrome and Acute Myeloid Leukemia: The Paradox of Increased Risk for Leukemia and Heightened Sensitivity to Chemotherapy.** *J. Clin. Oncol.*, Sep 2003; 21: 3385 - 3387.
- Ana C. Xavier and Jeffrey W. Taub. **Acute leukemia in children with Down syndrome.** *Haematologica*, Jul 2010; 95: 1043 - 1045.
- Jeffrey W. Taub **Down syndrome and megakaryocytic leukemia/transient myeloproliferative disorder: when does it begin?.** *Blood*, Jun 2003; 101: 4228.
- VJ Picos et al. **Transient myeloproliferative disorder progression and acquired chromosomal abnormalities in children with Down syndrome.** *Pediatr Blood Cancer*, Nov 2012; 59(5): 962-3.
- A Roy et al. **Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: a multi-step model of myeloid leukemogenesis.** *Br J Haematol*, Oct 2009; 147(1): 3-12.
- David G. Nathan. **Monosomy 7 and the myeloid malignancies.** *Blood*, Sep 2003; 102: 1938