

Tratamiento del Hodgkin en situaciones particulares

Treatment of Hodgkin' disease en special situations: elderly patients and pregnancy

Zerga M

Instituto "Angel H Roffo", UBA y Hospital de Alemán

melizerga@hotmail.com



LINFOMA DE HODGKIN

HEMATOLOGÍA
Volumen • 20

Número Extraordinario: 107 - 117
I Jornada Latinoamericana de la SAH:
Agosto 2016

Palabras clave: Hodgkin, embarazo, edad avanzada.

Keywords: Hodgkin's disease, pregnancy, elderly.

Hodgkin en el paciente añoso

Introducción

Los pacientes añosos con linfoma Hodgkin (LH), definidos como tales en las publicaciones por la edad cronológica, representan una población heterogénea en términos de expectativa de vida, comorbilidades y estado funcional. Los datos en la literatura sobre pacientes con diagnóstico de LH de edad avanzada son confusos y generalmente incompletos^(1, 2).

La edad avanzada, definida como mayor de 60 años en la mayor parte de los trabajos, ha sido identificada como un factor pronóstico adverso independiente para sobrevida en el LH. En las décadas del 70 al 90, la sobrevida libre de eventos (SLE) a 5 años para este grupo de pacientes oscilaba entre 30 a 45% y la sobrevida global (SG) a 5 años era de 40 a 55%. Las cifras de sobrevida global a 5 años para la población mencionada han mejorado en los últimos años.

No obstante, estas cifras siguen resultando marcadamente inferiores si se las compara con las de los pacientes menores de 60 años, los cuales muestran una SLE a 5 años del 70 a 75% y SG de 85 a 90%⁽³⁾. Esta disparidad en la sobrevida no podría explicarse solamente por la edad avanzada de los pacientes. La causa de la evolución desfavorable probablemente sea multifactorial e incluiría la presencia de comorbilidades, la menor reserva orgánica de estos pacientes que aumentaría la toxicidad y disminuiría la tolerancia a los diversos tratamientos, todo lo cual contribuye a una menor intensidad de dosis de la quimioterapia y a una mayor mortalidad relacionada al tratamiento.

Es probable que estas cifras de sobrevida puedan mejorar en los próximos años mediante el diseño de

esquemas de tratamiento más refinados y mejores medidas de sostén.

Incidencia

Varios grupos han publicado la incidencia del LH en este grupo etario. El Grupo de Linfomas de Escocia y Newcastle mostró en su registro de LH que los pacientes mayores de 60 años representaban el 20% de los mismos⁽⁴⁾, mientras que para el Grupo Alemán los mayores de 60 años representaron sólo el 10% de los pacientes ingresados en estudios clínicos⁽⁵⁾. En la serie publicada por el grupo sueco⁽⁶⁾, el 21% de los pacientes fueron mayores de 65 años al momento del diagnóstico, con sólo un 5% de sujetos mayores de 81 años.

Resulta evidente que la población de pacientes añosos se encuentra sub-representada en la mayoría de los estudios clínicos⁽⁷⁾.

Aspectos anatomopatológicos.

Varias series no han encontrado diferencias significativas en la distribución de los subtipos histológicos del LH. No obstante, algunas series como la sueca destacan una mayor frecuencia de subtipos histológicos desfavorables como la celularidad mixta (CM). Asimismo, si bien el LH clásico rico en linfocitos es infrecuente en todos los grupos etarios, se observa un ligero incremento de su incidencia en pacientes mayores de 60 años.

Otra característica particular de este grupo etario es la mayor frecuencia de positividad para el virus de Epstein Barr (VEB), lo cual es otro factor que contribuiría al mal pronóstico del grupo, dado que los pacientes negativos para el VEB muestran una evolución más satisfactoria.

Aspectos clínicos

Las series de pacientes añosos con LH suelen mostrar una incidencia relativamente alta de síntomas B y una baja tasa de enfermedad voluminosa. En una serie de 95 pacientes reportada por Evens⁽⁸⁾ con edades entre 60 y 89 años (mediana de 67 años), se observó que el 54% de los pacientes tuvieron síntomas B al diagnóstico, 27% un estado funcional de 2 a 4, y sólo 4% se presentaron con enfermedad voluminosa mediastinal. El 25% de los pacientes tuvieron compromiso inicial de MO, y el 20% presentaron enfermedad extramedular diferente de la MO (generalmente en hueso y/o pulmón). El 64% de los

pacientes de esta serie se presentaron en estadios 3 ó 4 y el índice pronóstico internacional para LH (IPS) fue de 4 a 7 en el 58% de ellos.

Estas características clínicas (alta incidencia de síntomas B al diagnóstico, predominio de estadios avanzados, baja tasa de enfermedad voluminosa) e histopatológicas (alta frecuencia del subtipo CM y positividad para el VEB), sugieren que el LH del añoso es una entidad biológicamente diferente al LH del paciente joven.

Comorbilidades

Más del 50% de los pacientes mayores de 60 años tiene alguna comorbilidad, más frecuentemente enfermedades cardiovasculares, hipertensión, enfermedad pulmonar o diabetes. Las comorbilidades tienen un gran impacto sobre el tratamiento. En la medida que éstas obligan a reducciones de dosis, se deberían ajustar los esquemas de tratamiento a las necesidades específicas de los pacientes añosos para evitar dichas reducciones.

La mayor parte de los expertos sugieren el uso de herramientas objetivas para calificar la aptitud de los pacientes. De este modo se propone al CIRS o Cumulative Illness Rating Scale, la investigación de los llamados síndromes geriátricos al diagnóstico (demencia, delirium, depresión, osteoporosis, incontinencia, caídas), o la pérdida de actividades de la vida diaria (ADL)^(9,10). De este modo, se define al paciente como "apto" o "fit" a aquél que no ha perdido sus ADLs, que tiene menos de 3 comorbilidades de grado 3 del CIRS, no tiene comorbilidades de grado 4 del CIRS y no tiene síndromes geriátricos al diagnóstico⁽³⁾.

En la mencionada serie de 95 pacientes publicada por Evens⁽⁸⁾, el 61% de los pacientes tuvo por lo menos una comorbilidad de grado 3 ó 4 de la escala CIRS, y 46% tuvieron un CIRS mayor de 6. En síntesis, 26% fueron clasificados como no aptos, 17% presentaban algún síndrome geriátrico y el 13% había perdido alguna/s actividad/es de la vida diaria.

Otras publicaciones resultan coincidentes. En la serie de Van Spronsen⁽¹¹⁾, el 56% de los pacientes tuvieron condiciones de comorbilidades severas en comparación con sólo el 13% en los pacientes jóvenes ($p < 0.0001$). En esta misma serie, los pacientes añosos con comorbilidades y LH recibieron un 50% menos de QT.

La presencia de comorbilidades como factor pronós-

tico resulta muy relevante en pacientes añosos, dado que constituye un factor pronóstico con valor independiente para sobrevida específica por enfermedad y sobrevida global. Dado que la sobrevida específica por enfermedad resulta similar a la sobrevida global, ello indicaría que el tratamiento inefectivo y/o las diferencias biológicas son más relevantes que las muertes por otras causas no relacionadas con el LH.

Tratamiento

No existen recomendaciones estándar para el tratamiento de los LH añosos, si bien resulta claro que se requiere buscar opciones de tratamiento con menores efectos adversos para este grupo de pacientes. Si bien algunos pacientes de edad avanzada podrían ingresar en trabajos randomizados, por lo general este grupo de pacientes se encuentra sub-representado en los estudios clínicos, dado que menos del 10% de los pacientes incluidos en los trabajos clínicos tienen entre 60 y 65 años, y los mayores de 65 años son generalmente excluidos⁽¹²⁾. Esta exclusión depende de varios factores: comorbilidades, polifarmacia, incremento de la morbilidad y mortalidad por complicaciones infecciosas secundarias a la inmunosenescencia, etc.

Los pacientes menores de 65 a 70 años y aptos, podrían ser tratados de manera similar a los pacientes jóvenes. El ABVD en dosis plena con factores estimulantes de colonias resulta el régimen principalmente utilizado.

El BEACOPP (basal y escalado) resulta demasiado tóxico para pacientes añosos, con una mortalidad relacionada con el tratamiento del 21% en pacientes con LH y edades entre 66 y 75 años.

En la serie de Evans sobre 95 pacientes, el 78% de los mismos, tratados con diversos esquemas (AVBD, MOPP, CHOP, BEACOPP), recibieron filgrastim (peg filgrastim en la mayoría: 63%)

Los esquemas que incluyen bleomicina frecuentemente son mal tolerados por la población añosa, lo cual depende de la toxicidad pulmonar de la misma⁽¹³⁾. La incidencia de toxicidad pulmonar por bleomicina es variable en la literatura, llegando en algunas series al 46%⁽³⁾. En la serie de Chicago la incidencia de toxicidad pulmonar por bleomicina fue del 32% en pacientes añosos⁽⁸⁾, con una mortalidad del 25%. Los factores de riesgo para la toxicidad pulmonar incluyen edad avanzada, dosis acumulativa de bleomicina, insuficiencia renal, irradiación pulmo-

nar, enfermedad pulmonar subyacente, tabaquismo y las altas fracciones de O₂ en el aire inspirado.

Algunos autores vinculan la mayor toxicidad pulmonar por bleomicina con el uso concomitante de factores estimulantes de colonias. La tasa de dicha toxicidad sería mucho mayor en los pacientes que reciben factores estimulantes de colonias concomitantes versus los que no lo reciben (38% vs 0% con una $p < 0.001$)⁽¹⁴⁾. El filgrastim podría inducir toxicidad pulmonar por bleomicina por el reclutamiento de neutrófilos en pulmón lo que se asociaría al daño pulmonar por radicales libres.

Por otra parte, la eliminación de las antraciclinas en pos de disminuir la toxicidad, conlleva un incremento en el riesgo de recaída. Se deben buscar otras estrategias especialmente vinculadas al uso de dosis plenas de antraciclinas en pacientes con comorbilidades cardíacas.

La mayoría de los datos publicados sobre LH en población añosa, corresponde a estadios avanzados de la enfermedad. Boll et al⁽¹⁵⁾ publicaron una serie de 117 pacientes añosos con estadios precoces de LH tratados con los protocolos HD 10 y HD 11 del Grupo Alemán, comparando la eficacia y toxicidad en pacientes mayores de 60 años y pacientes jóvenes. El protocolo HD 10 destinado a pacientes con estadios iniciales favorables randomizaba entre 2 vs 4 ciclos de ABVD y luego entre 20 vs 30 Gy de radioterapia en campo comprometido, mientras que el protocolo HD 11 destinado a pacientes con estadios iniciales pero de grupo desfavorable, randomizaba entre 4 ciclos de ABVD vs BEACOPP y 20 Gy vs 30 Gy de radioterapia en campo comprometido. Los autores encuentran una intensidad de dosis relativa significativamente menor en el grupo de pacientes añosos. Como ya se había demostrado en series anteriores⁽¹⁶⁾, en esta serie se vio que los pacientes añosos que recibieron una intensidad de dosis relativa (IDR) mayor del 65% tuvieron una sobrevida global mejor en comparación con los que recibieron una IDR menor del 65% ($p < 0.001$), siendo la toxicidad la principal causa de reducción del IDR (retraso de dosis y reducción de la misma). Asimismo los pacientes añosos tuvieron toxicidad grado 3 y 4 más frecuentemente que los menores de 60 años (diferencia especialmente marcada en la toxicidad grado 4: 18% vs 7% con una $p < 0.001$). Estas toxicidades fueron hematológicas y no hematológicas. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue del

5% para los mayores de 60 años vs 0.3% para los menores (p: 0.001). Adicionalmente la tasa de RC fue menor en los pacientes añosos: 89 vs 96% con una p de 0.006 y la SLE y SG fueron de 75 y 81% en comparación a 90 y 97% para los pacientes más jóvenes.

En la serie sueca, la sobrevida global a los 5 años fue del 58% para los pacientes entre 66 y 80 años y del 26% para los mayores de 81 años. En dicha serie, los pacientes mayores presentaron también menores tasas de remisión completa.

Cuando en los pacientes entre 60 y 70 años se mantiene la intensidad de dosis, la tasa de remisión es muy buena, si bien algo menor que la de pacientes menores de 60 años.

La edad por sí sola no es una contraindicación para el tratamiento agresivo, de modo que pacientes menores de 65 años en buena condición física y mental pueden recibir tratamiento adaptado al estadio en forma similar a lo que se hace con pacientes menores de 60 años.

Levis y col⁽¹⁷⁾ describieron el esquema de tratamiento VEPEMB (vinblastina, ciclofosfamida, procarbazona, prednisona, etopósido, mitoxantrona y bleomicina) que incluye bajas dosis de antraciclinas. El esquema utiliza drogas que son usadas comúnmente en LH, en forma secuencial, en un protocolo de intensidad moderada a lo largo de 19 días, y ciclos cada 28 días. La tasa de RC publicada fue del 100% en pacientes de bajo riesgo y del 65% en pacientes de alto riesgo, con toxicidad aceptable, y con SLE y SG a 5 años de 79 y 94% respectivamente. Proctor publicó los resultados con el uso del mismo esquema VEPEMB (estudio SHIELD) en el que se incluyeron 103 pacientes con edad media de 73 años, de los cuales 31 pacientes se hallaban en estadios iniciales de la enfermedad. El esquema mostró una toxicidad aceptable. Para los estadios iniciales, la tasa de remisión completa fue de 74%, con SG a 3 años del 81% vs 66% para estadios avanzados. En los 72 pacientes añosos que se presentaron con estadios avanzados de la enfermedad (IB, II B, III y IV), la tasa de RC fue de 61% y la SG y SLP a 3 años fue de 66 y 58% respectivamente. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue del 7%. Los autores concluyen que el VEPEMB constituye un esquema adecuado para el control de la enfermedad tanto en estadios precoces como avanzados, con una toxicidad aceptable. Asimismo, la remisión en

los pacientes que alcanzan la RC resulta sostenida. No obstante, una revisión recientemente publicada por la Fundación Italiana de Linfomas (FIL) que comparó los resultados de VEPEMB vs ABVD en pacientes añosos mostró mejores SLP y SG para los pacientes tratados con ABVD, si bien la diferencia no resultó estadísticamente significativa. En esta serie de 54 pacientes, se observó baja toxicidad para ambos esquemas, que los autores atribuyen a la estricta selección de los pacientes en base a las escalas funcionales mencionadas⁽¹⁸⁾.

Otra alternativa propuesta por otros autores es usar el ABVD reemplazando la dacarbazina por prednisona.

Los esquemas de quimioterapia en la población añosa, requieren por lo general del uso concomitante de factores estimulantes de colonias.

Más recientemente se ha explorado el rol de esquemas sin QT en este grupo de pacientes. Andrés Foreiro Torres, de la Universidad de Alabama, condujo un estudio de Fase 2 que incluyó 26 pacientes con edades entre 64 y 92 años no elegibles para tratamiento quimioterápico convencional o que lo rechazaron al conocer los riesgos potenciales. Los pacientes recibían 1.8 mg/kg de brentuximab vedotin IV cada 3 semanas por 16 dosis. Los que se beneficiaban de la droga podían continuarla hasta toxicidad inaceptable o pérdida de respuesta. Se obtuvieron 92% de respuestas globales con 73% de RC. El tratamiento fue bien tolerado siendo la toxicidad más frecuente la neuropatía periférica en el 78% de los casos. Cerca de la mitad de los pacientes mostraron fatiga y náuseas⁽¹⁹⁾.

Evolución y pronóstico

La SLP y SG a 5 años reportada en las series más extensas es de 44 y 58% respectivamente. Como es de esperar, los mejores resultados se obtienen en los estadios iniciales I y II en comparación con los estadios avanzados (SLP y SG de 61 y 79 para estadios iniciales vs 36 y 46% para estadios avanzados (p 0.009 y 0.001 respectivamente).

Algunas publicaciones muestran cómo las cifras de sobrevida caen abruptamente en mayores de 60 años. Los pacientes entre 60 y 69 años y con estadios precoces de LH muestran por lo general una evolución muy favorable. En cambio los pacientes con enfermedad avanzada muestran una sobrevida de sólo el 50% a 3 años. De hecho, los pacientes mayores de

70 años, tanto en estadios precoces como avanzados, muestran una evolución pobre, con supervivencia a 2 años del 50% para los estadios precoces y supervivencia media menor de 6 meses para los estadios avanzados.

No existen factores pronósticos definidos para los LH en pacientes añosos. El score pronóstico universalmente aceptado para LH avanzado es el IPS el cual vincula siete factores pronósticos adversos, incluyendo la edad mayor de 45 años⁽²⁰⁾. No obstante, sólo el 9% de los pacientes incluidos en este análisis fueron mayores de 55 años, y según explicara el propio Volker Diehl, no se incluyeron pacientes mayores de 65 años⁽⁸⁾.

En el análisis univariante de los factores pronósticos para supervivencia en una serie de 95 pacientes añosos⁽⁸⁾, llamativamente 4 factores del IPS (anemia, recuento de GB, sexo y linfopenia) no tuvieron impacto en esta población de pacientes.

En el análisis multivariante, sólo dos factores están asociados con mal pronóstico y son la edad mayor o igual a 70 años y la pérdida de las actividades de la vida diaria. Ello le permitió crear al autor un modelo nuevo de supervivencia basado en el número de estos factores de riesgo al momento del diagnóstico (0, 1 ó 2) con SG a 2 años de 83%, 70 y 13% respectivamente ($p < 0.0001$) y SG a 5 años de 73, 51 y 0% respectivamente ($p < 0.0001$). Ello deja en claro el impacto del estado funcional en la supervivencia.

Perspectivas futuras

¿Cómo mejorar la evolución de los pacientes añosos con LH?

1. Un primer paso sería diseñar protocolos clínicos específicos para esta población de pacientes. Los pacientes con LH mayores de 65 años corresponden según las series del 15 al 35%, siendo, como se mencionó previamente, una población sub-representada en los estudios clínicos en los que sólo se enrolean 5 a 10% de pacientes mayores de 60 años.
2. El tratamiento de pacientes añosos con LH debe tener una intención curativa, cualquiera sea el estadio de presentación. Para ello se requieren regímenes más tolerables pero manteniendo la eficacia. Ello abre la perspectiva de regímenes innovadores como los que utilizan ciertas moléculas como brentuximab vedotin o lenalidomida.
3. Finalmente se debe incluir en estudios prospectivos la documentación de las comorbilidades, así como la medición objetiva del estado funcional. La presencia de comorbilidades se reconoce como un factor pronóstico independiente, y el que tendría mayor fuerza en ese sentido sería la pérdida de las actividades de la vida diaria, que cuando se encuentra presente en el momento del diagnóstico aumenta en más de dos veces el riesgo de progresión y muerte.
4. El diseño de estos protocolos de investigación clínica debería contemplar cierta flexibilidad de la vida real, de modo de modificar las dosis y/o los esquemas en función de criterios objetivos de predicción de morbilidad severa y mortalidad.

En síntesis, varios grupos europeos proponen tres alternativas para estadios avanzados en pacientes añosos de acuerdo al estado funcional.

1. Pacientes mayores de 60 años, totalmente aptos: se recomienda utilizar los mismos esquemas que en pacientes más jóvenes.
2. Mayores de 70 años frágiles y con comorbilidades: usar quimioterapia por VO para el control de la enfermedad. Se proponen terapias basadas en lomustina.
3. En el tercer grupo que incluiría a los pacientes que no pertenecen a ninguna de las dos categorías anteriores, se sugiere comparar 6 ciclos de ABVD con factores estimulantes de colonias, vs 6 ciclos de VEPEMB con factores vs ABVP (ABVD modificado) con factores. Respecto del uso del ABVP o el AVD (sin bleomicina), datos retrospectivos del CALGB sugieren que la bleomicina podría ser un componente innecesario del ABVD). Asimismo, si la bleomicina no es administrada, los factores estimulantes de colonias podrían ser usados libremente.
4. Otras opciones incluyen el CHOP. Kolstad A y colaboradores publicaron los resultados del uso del CHOP en una pequeña serie de pacientes⁽¹⁸⁾.
5. Respecto del número de ciclos de QT y el uso de RT, Evens propone usar las guías existentes para pacientes jóvenes.

Conclusiones

Los pacientes añosos con LH representan una po-

blación heterogénea en términos de expectativa de vida, comorbilidades y estado funcional. Constituyen alrededor del 20% del grupo global según las diversas series. El LH en población añosa presenta algunas características clínicas y patológicas que lo hacen biológicamente diferente al LH de la población joven. No obstante, en las series prospectivas y retrospectivas, se identifica claramente que la toxicidad y las comorbilidades son los principales factores asociados a la mala evolución de los pacientes añosos con LH. Sería recomendable que las guías de tratamiento contengan recomendaciones para este grupo de pacientes a fin de evitar muertes por toxicidad.

Tratamiento del Hodgkin en el embarazo

Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte en la edad reproductiva, complicando 1 de cada 1000 embarazos. El linfoma es la cuarta malignidad en orden de frecuencia, ocurriendo en 1 de cada 6000 embarazos. Si bien el linfoma de Hodgkin (LH) representa sólo el 10% del total de los linfomas en la población general, resulta el subtipo de linfoma que más frecuentemente se diagnostica durante el embarazo, probablemente porque el pico de incidencia de la enfermedad coincide con la edad reproductiva de la mujer. No obstante la asociación es infrecuente, representando sólo el 3% del total de los pacientes con linfoma de Hodgkin^(19, 20). Ello provoca que en la literatura sólo se encuentren series pequeñas y retrospectivas o reportes de casos.

El diagnóstico de linfoma durante el embarazo provoca un fuerte impacto en la mujer, su familiares y el equipo médico tratante, representando una situación donde deben enfrentarse decisiones dilemáticas.

A continuación se presentarán los resultados en lo que respecta a la forma de presentación clínica, su tratamiento, la interacción entre el embarazo y la enfermedad, así como los efectos de la enfermedad y su tratamiento sobre el desarrollo del feto y el recién nacido.

Cuadro clínico

Las pacientes embarazadas con LH presentan un cuadro clínico similar al de las pacientes no embarazadas. Generalmente las adenopatías son indoloras. Se debe tener en cuenta que algunos síntomas

y signos propios del LH (fatiga, disnea, anemia y plaquetopenia) pueden superponerse con los signos y síntomas propios del embarazo, lo cual puede contribuir a un retraso en el diagnóstico. Una de las series más numerosas reportadas incluye 48 mujeres, con edad mediana de 26 años⁽²¹⁾. En dicha serie el diagnóstico de LH se realizó antes de la concepción en 12 pacientes, durante el embarazo en 10 y dentro de los nueve meses posteriores al parto en 27 pacientes. Cada paciente se comparó con otras tres mujeres no embarazadas. La distribución por estadios fue similar que en el grupo control: 25% de pacientes en estadio I, 46% en estadio II, 17% en estadio III y 12% en estadio IV. Son infrecuentes los síntomas B en las series americanas, pero una serie mejicana menciona síntomas B en 10/14 pacientes^(22, 23).

Diagnóstico y estadificación

El diagnóstico no difiere de la metodología aplicada a los pacientes no gestantes. Se requiere una biopsia ganglionar para el estudio histopatológico. La biopsia de un ganglio periférico (la forma de presentación más frecuente del linfoma Hodgkin), puede ser efectuada generalmente bajo anestesia local, sin ningún impacto sobre el feto. De no contar con adenopatías periféricas, se deberá efectuar una biopsia bajo anestesia general, lo cual al momento actual resulta seguro incluso en el primer trimestre de embarazo. La distribución de los subtipos histológicos del LH es la misma que en los pacientes no gestantes, siendo la esclerosis nodular el subtipo predominante.

La estadificación deberá incluir el examen clínico, los datos del laboratorio, una Rx de tórax efectuada con protección de delantal abdominal de plomo, y la biopsia de médula ósea. Si bien una TC abdomino-pelviana expone al feto a una dosis de radiación por debajo de la dosis capaz de producirle efectos adversos, siempre se prefiere evitarla. De modo que se sugiere el uso de la ecografía y eventualmente la RMN, capaces de suministrar información diagnóstica sin incrementar el riesgo de malformaciones fetales^(24, 25).

El PET/TC tampoco se recomienda durante la gestación, no sólo por la irradiación de la TC sino porque el FDG es capaz de cruzar la placenta y alcanzar al feto, lo cual implica la exposición a una radiación aún mayor que la de una TC convencional. De he-

cho, cuando el PET es utilizado en una mujer luego del parto, se recomienda discontinuar la lactancia por lo menos las 24 horas siguientes al estudio, dado que la FDG se concentra en las mamas y la leche materna⁽²⁶⁾.

Tratamiento del linfoma

Quimioterapia durante el embarazo

La mayor parte de las drogas quimioterápicas pueden cruzar la placenta y alcanzar al feto, debido a que poseen un peso molecular relativamente bajo. Asimismo, cuando se aplica QT a la mujer gestante, se deben considerar los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo tales como el aumento del volumen plasmático, el aumento del aclaramiento renal de las drogas y la presencia de un tercer espacio representado por el líquido amniótico⁽²⁷⁾. Estos cambios pueden disminuir la actividad de las drogas quimioterápicas en la mujer gestante en comparación con la mujer no embarazada. Sin embargo, no existen estudios de farmacocinética que hayan sido efectuados en mujeres embarazadas tratadas con QT y que permitan definir si las dosis de dichas drogas deben ser diferentes a las convencionalmente utilizadas.

Durante el **primer trimestre**, la QT puede aumentar el riesgo de abortos espontáneos, muerte fetal y malformaciones mayores. Estas últimas reflejan la edad gestacional en el momento de la exposición a la droga. De hecho el feto es muy vulnerable entre las semanas 2 a 8, porque en dicho período se produce el proceso de organogénesis, por lo cual el daño de algún órgano en esta etapa del desarrollo podrá conducir a la muerte fetal o a una malformación mayor. Luego del proceso de organogénesis, otros órganos como los ojos, genitales, sistema hematopoyético y sistema nervioso central siguen siendo vulnerables a la QT a lo largo del proceso de gestación, si bien entre las semanas 14 a 16 del embarazo se reduce la posibilidad de malformaciones severas o de retraso mental. **En síntesis, la exposición a la QT durante el primer trimestre se asocia a un riesgo del 10 al 20% de malformaciones mayores.** El riesgo es menor cuando la exposición es a agentes únicos en lugar de esquemas de poliquimioterapia, y cuando se excluyen a los antimetabolitos que son considerados las drogas más teratogénicas.

Todos estos datos deben ser interpretados cuidado-

samente dado que surgen de publicaciones de casos aislados o de pequeñas series a lo largo de muchos años, durante los cuales ha habido cambios en los esquemas de tratamiento. Asimismo es posible que exista una mayor tendencia a reportar malformaciones en niños cuyas madres recibieron QT más que a reportar series de niños sanos.

El uso de drogas QT en el **segundo y tercer trimestre** no se asociaría con malformaciones, pero se incrementaría el riesgo de muerte fetal o neonatal, retraso del crecimiento intrauterino, partos prematuros y bajo peso al nacer, especialmente con esquemas de QT más intensivos que el ABVD. También podrían producirse efectos a largo plazo tales como retraso del desarrollo neurológico, aumento de los factores de riesgo cardiovascular y microalbuminuria como manifestación de disfunción renal.

Es motivo de controversia si la exposición a las antraciclinas en la madre determina cardiotoxicidad en el feto, dada la existencia de algunos casos aislados publicados de cardiomiopatía transitoria y permanente. No existen reportes de toxicidad pulmonar en fetos cuyas madres fueron expuestas a bleomicina, ni de neurotoxicidad asociada a tratamientos con alcaloides de la vinca.

De este modo, la decisión de administrar QT en el embarazo deberá sopesar por un lado el riesgo de su utilización y por el otro el impacto de la postergación del tratamiento sobre la sobrevivida y/o la posibilidad de curación de la madre. En los casos en los que la agresividad de la enfermedad y las características de la presentación lo permitan, se recomienda postergar la QT hasta haber completado el primer trimestre de la gestación. Si la quimioterapia resulta imprescindible en el primer trimestre deberá considerarse la posibilidad de interrupción del embarazo vs la monoterapia con antraciclinas o alcaloides de la vinca, seguida de la poliquimioterapia convencional luego del primer trimestre.

En los casos en los que se administre QT durante el embarazo, se deberán tener en cuenta consideraciones especiales para el parto, de modo de programarlo a las 2 a 3 semanas del ciclo previo de QT, a fin de permitir la recuperación hematológica. Asimismo se deberá considerar que los neonatos y muy especialmente los prematuros tienen una capacidad limitada para metabolizar y eliminar las drogas por la inmadurez hepática y renal, de modo que deberá postergarse el parto luego de la QT para permitir la

eliminación de la droga fetal a través de la placenta.

Radioterapia durante el embarazo

La exposición fetal a la radioterapia administrada durante el embarazo depende de varios factores tales como la dosis, el tamaño del campo de irradiación y la distancia entre los bordes del campo y el feto. En todos los casos deberá usarse delantal de plomo para la protección abdominal a fin de disminuir la irradiación fetal. La RT puede ser considerada en circunstancias especiales del LH tales como el compromiso confinado al cuello o las axilas. En estos casos resulta imprescindible la intervención de un físico experto a fin de calcular en cada caso individual la potencial irradiación del feto antes de la toma de decisiones.

El uso de la RT durante el segundo y tercer trimestre se asocia a un efecto carcinogénico con mayor riesgo de desarrollar leucemias y tumores sólidos dentro de la primera década de la vida (3 a 4 por mil en los expuestos a RT prenatal versus 2 a 3 por mil en los no expuestos)⁽²⁸⁾. Más adelante en la vida, probablemente el riesgo sea menos pronunciado o nulo.

Otro riesgo potencial es la afectación del desarrollo neurológico con disminución del cociente intelectual.

Tratamiento de soporte

No se ha reportado asociación entre el uso de antieméticos en la mujer gestante bajo tratamiento quimioterápico (metoclopramida, antihistamínicos, ondansetron) y malformaciones congénitas.

En cuanto a los ATB utilizados en neutropenias febriles durante el tratamiento QT, está perfectamente demostrada la seguridad para el feto de las penicilinas, las cefalosporinas y la eritromicina. Los aminoglucósidos y el metronidazol no parecen ser teratogénicos, pero los datos sobre estas drogas durante el embarazo son más limitados. Las quinolonas, las tetraciclinas (pueden afectar huesos y dientes) y las sulfonamidas (defectos del tubo neural y malformaciones cardiacas), deben ser evitadas.

En cuanto a los factores estimulantes de colonias y la eritropoyetina los datos son limitados, pero no se han reportados efectos teratogénicos.

Tratamiento del linfoma Hodgkin durante el embarazo

Si bien el tratamiento habitual del LH es la quimioterapia, la **radioterapia** puede ser considerada adecuada en los pacientes con estadios I con compromiso aislado de cuello y axila.

En cuanto a la **quimioterapia**, el esquema habitual ABVD resulta seguro durante la gestación, si bien debe ser evitado durante el primer trimestre. No existen datos sobre el uso de otros regímenes como Stanford V o BEACOPP durante el embarazo.

Cuando el diagnóstico se realiza en el **primer trimestre** y se trata de una **enfermedad avanzada** en la cual no es recomendable el retraso en el inicio de la QT, se deberá considerar la posibilidad de interrumpir el embarazo a fin de poder iniciar rápidamente un tratamiento eficaz (ABVD, BEACOPP). Si la paciente o los familiares rechazan el aborto, se podrá considerar la monoterapia con alcaloides de la vinca o antraciclinas hasta alcanzar el segundo trimestre, momento en el que empezarán a recibir el ABVD convencional.

Si el diagnóstico se realiza en el **primer trimestre** pero se trata de un **estadio localizado**, se puede realizar un seguimiento estrecho a fin de detectar signos de progresión de enfermedad, y de no producirse ésta, iniciar la QT convencional al llegar al segundo trimestre. Algunos autores sugieren en estos casos la monoterapia con alcaloides de la vinca o antraciclinas, dado que son considerados tratamientos seguros incluso durante el primer trimestre, pero no resulta claro si dicha monoterapia podría inducir resistencia a la QT convencional posterior y poner en riesgo la curación de las pacientes en el contexto de una enfermedad potencialmente curable.

Los pacientes que se diagnostican en el **segundo y tercer trimestre** pueden ser tratados en forma segura con ABVD.

Algunos autores consideran que el ABVD es un tratamiento seguro para el desarrollo fetal cuando es utilizado en cualquier trimestre, incluso en el primero⁽²⁹⁾.

Impacto del embarazo en la evolución del LH

No se ha podido demostrar que el embarazo tenga un impacto negativo en el pronóstico de la enfermedad. Asimismo los recién nacidos de madres que recibieron tratamiento del LH durante el embarazo, no muestran mayor riesgo de prematuridad o de retraso del crecimiento intrauterino. Tampoco existen reportes de metástasis de LH en placenta o feto.

Efectos a largo plazo del tratamiento del linfoma

El hecho de que el sistema nervioso central continúe su desarrollo a lo largo de toda la gestación, plantea

la inquietud del efecto a largo plazo de la exposición a la QT durante el embarazo. Asimismo son objeto de estudio el desarrollo de malignidades y la fertilidad a largo plazo en estos niños.

Si bien no existen grandes publicaciones debido a la dificultad del seguimiento a largo plazo de estos casos infrecuentes, existe una serie con seguimiento mediano de 18.7 años (6 a 29 años) de 84 niños cuyas madres fueron tratadas con QT durante el embarazo (de las cuales 26 eran LH y 29 LNH), la cual muestra que los niños tuvieron desarrollos físico, neurológico y psicológico normales. En los casos en los que fue factible se demostró un desarrollo sexual normal y 12 de estos niños fueron a su vez padres de niños normales. Asimismo el riesgo de desarrollar cánceres en estos niños no sería mayor que el de la población general⁽³⁰⁾.

En síntesis, la impresión general es que la QT durante el embarazo no tendría un impacto mayor en el desarrollo neurológico tardío. El seguimiento a largo plazo de 48 mujeres embarazadas con LH comparado con la evolución de mujeres no embarazadas, con edades, estadios de la enfermedad, y años desde el tratamiento similares, demostró una supervivencia a 20 años también similar⁽²¹⁾.

El seguimiento a largo plazo de estas pacientes y sus hijos será de gran valor para poder elaborar recomendaciones.

Quimioterapia y lactancia

La concentración de las drogas quimioterápicas en la leche es variable según las drogas. No obstante, los efectos de estas drogas, tanto los dosis dependiente como los dosis independientes, no pueden descartarse. Por ello, si bien no es claro cuánta toxicidad puede ser atribuida a estas drogas durante la lactancia, la impresión general es que la lactancia es incompatible con la QT y debe ser suspendida.

Consideraciones éticas

Las decisiones sobre el tratamiento de los linfomas durante el embarazo deben ser individualizadas, definiéndose en cada caso en particular⁽³¹⁾.

Los médicos deben suministrar a la paciente y a sus familiares toda la información disponible sobre la enfermedad, su pronóstico, las diversas alternativas de tratamiento y los riesgos para la madre y para el feto de las diversas alternativas de decisión.

En ciertas circunstancias, como en los estadios ini-

ciales del LH, existe la posibilidad de posponer el tratamiento hasta alcanzar la madurez fetal sin alterar el pronóstico materno, sin embargo cuando el riesgo de la madre es claro, su seguridad debería ser más importante que el riesgo del feto, de modo de administrar el tratamiento más adecuado para la madre.

Resulta imprescindible el abordaje multidisciplinario de estos casos, con la participación de hematólogos, ginecólogos, obstetras, especialistas en diagnóstico por imágenes, radioterapeutas, neonatólogos, psiquiatras y psicólogos, e incluso de los comités de ética institucional. Debe contemplarse también la contención psicológica del equipo médico tratante, dados los altos niveles de tensión que genera la asistencia de mujeres embarazadas con diagnóstico concomitante de enfermedad oncológica.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Proctor SJ, Rueffer J U, Angus B, et al. Hodgkin' disease in the elderly: current status and future directions. *Annals of Oncology* 2002; 13: 133-137.
2. Rueffer JU, Schiller P., Sieber M et al. Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Experiences of the GHSG. Leuk Lymphoma* 2001; 42: 103 (abstr P230).
3. Evens A, Hong F. How can outcome be improved for older patients with Hodgkin Lymphoma? *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31 (12): 1502-1505.
4. Stark GL, Wood KM, Proctor SJ, et al. Hodgkin's disease in the elderly. A Northern Region Haematology Group Study. *Leuk Lymphoma* 2001; 42: 104 (abstr P 231).
5. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: A Comprehensive Retrospective Analysis From the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5052-5060.

6. Björkholm M, Svedmyr E, Sjöberg J. How we treat elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2011; 23 (5): 421-428.
7. Evens A. Expert Point of View: Therapy for Hodgkin Lymphoma in the Elderly Remains Undefined. Pan Pacific Lymphoma Conference, Hawaii 2011. The ASCO Post. Jan 2012.
8. Evens A, Helenowski I, Ramsdale E, et al. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. *Blood* 2012; 119: 692-695.
9. Aapro M, Extermann M, Repetto L. Evaluation of the elderly with cancer. *Ann Oncol* 2000; 11 (suppl 3): 223-229.
10. Repetto L, Comandini D. Cancer in the elderly: assessing patients for fitness. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 35 (3): 155-160.
11. Van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen ML, Breed WP, et al. Prevalence of co-morbidity and its relationship to treatment among unselected patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma, 1993-1996. *Ann Hematol* 1999; 78: 315-319.
12. Carlson Robert. Treating Elderly Patients with Hodgkin's Lymphoma in the Face of Limited Data. *Oncology Times* 2013; 35 (9): 30-31.
13. Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. *Br Jour of Haematology* 2015; 179-184.
14. Martin WG, Ristow KM, Haberman TM, et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7614-7620.
15. Böll B, Görgen H, Fuchs M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD 10 and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1522-1529.
16. Landgren O, Algernon C, Axdorph U, et al. Hodgkin's lymphoma in the elderly with special reference to type and intensity of chemotherapy in relation to prognosis. *Haematologica* 2003; 88 (4): 438-444.
17. Levis A, Anselmo A, Ambrosetti et al. VE-PEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (ILL) study. *Ann of Oncolo* 2004; 15: 123-128.
18. Kolstad A, Nome O, Delabie J, et al. Standard CHOP 21 as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 570-576.
19. Yahalom J, Horwitz S, et al. Management of classical Hodgkin lymphoma during pregnancy. Up to date. Feb 2016.
20. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7: 297-287. Treatment options for Hodgkin's disease during pregnancy. *Leuk Lymphoma* 1990; 2: 151.
21. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, et al. Maternal and fetal outcome following Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1981; 95: 669.
22. Evens AM, Advani R, Press O W et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4232.
23. Avilés A, Díaz Maqueo JC, Talaver A, et al. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991; 36: 243.
24. Cohen-Kerem R, Nulman I, Abramow-Newerly M et al. Diagnostic radiation in pregnancy: perception versus true risks. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 43-48.
25. Kawabata I, Takahashi Y, Iwagaki S, et al. MRI during pregnancy. *Perinat Med* 2003; 31: 449-458.
26. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica* 2007; 92: 1230-1237.

27. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283-291.
28. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6: 328-333.
29. Bachanova V, Connors J. How is Hodgkin lymphoma in pregnancy best treated? ASH Evidence-based review 2008. *Blood* 2008; 33-34.
30. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2: 173-177.
31. Evens AM, Advani RH, Lossos IS, et al. Lymphoma in pregnancy: excellent fetal outcomes and maternal survival in a large multicenter analysis. ASH Annual Meeting and Exposition 2011, abs 623.