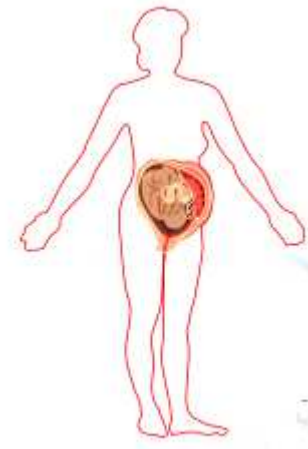


TALLER 2: Cáncer de mama y embarazo
18 de junio de 2017

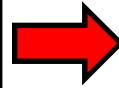
Efecto de los fármacos antineoplásicos durante el embarazo

Mario Luis de Romedi
Córdoba



Problemática del tratamiento con medicación en la mujer embarazada

Impacto del efecto de la Talidomida a fines de la década del 50



FOCOMELIA



TALIDOMIDA



Evidencia acerca del efecto de los fármacos antineoplásicos durante el embarazo es escasa

En seres humanos

Datos retrospectivos:

- 1.- Casos reportados
- 2.- Pequeñas series

In vitro - Animales

- Efectos de las drogas a nivel celular (mutagénesis, carcinogénesis, teratogénesis)
- Permitted esclarecer cambios en la farmacodinámica y farmacocinética que pueden tener impacto en la toma de decisiones durante el embarazo

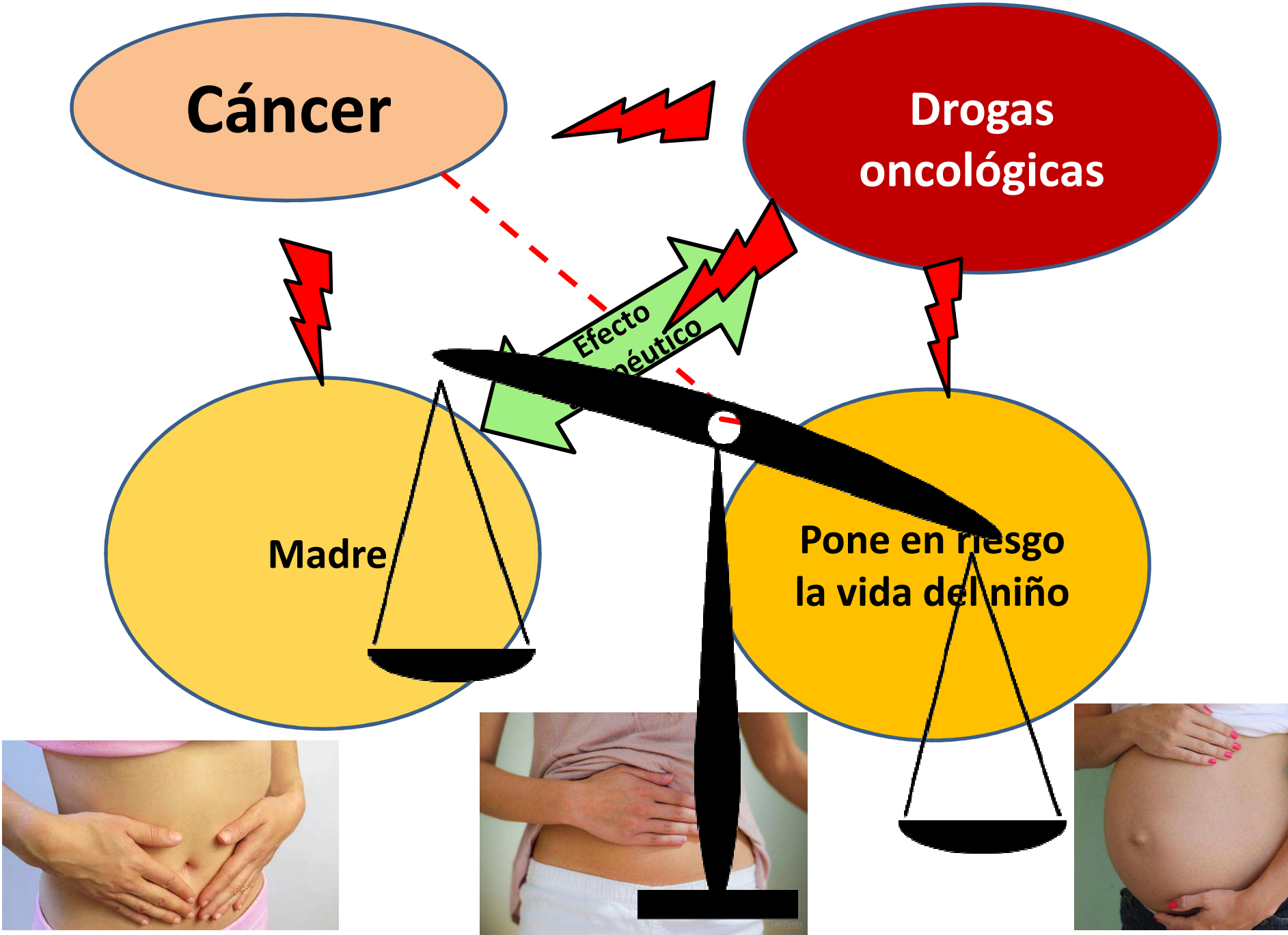
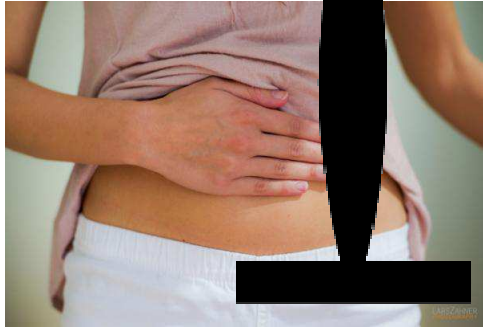
Cáncer

Drogas oncológicas

Madre

Pone en riesgo la vida del niño

Efecto genético



Fármacos antineoplásicos

Indicaciones:
Enfermedad avanzada
Neoadyuvancia
Adyuvancia

Mujer con
Cáncer de mama y
embarazo

Toxicidad

Embarazo

- Interrupción
- An -Oligo – Poli hidramnios
- Retraso en el crecimiento intrauterino
- Malformaciones

Parto

- Infecciones
- Hemorragias
- Parto prematuro

Niño

- Alteraciones en el normal desarrollo y crecimiento
- Cardiotoxicidad
- Toxicidad gonadal
- Segundos tumores

Indicaciones de tratamientos sistémicos en la paciente embarazada con cáncer de mama

Adyuvancia

- En general similares recomendaciones que en pacientes no embarazadas
- Decisiones dependerán del estado ganglionar, tamaño del tumor, estado de los RH, HER2 y ki 67
- La selección del tratamiento dependerá del trimestre en que se diagnostica la enfermedad poniendo énfasis en la relación riesgo beneficio (madre-feto)

Farmacos antineoplásicos durante el embarazo

Quimioterapia

FDA: definición por categorías para administración de drogas en el embarazo

Table 1. U.S. Food and Drug Administration pregnancy category definitions

A- Estudios controlados en mujeres no han demostrado riesgos para el feto en el primer trimestre, la posibilidad de daño fetal es remota

B.- Estudios con animales no demuestran riesgo para el feto
No hay estudios controlados con animales ó humanos que evidencien efectos para el feto, estudios controlados en mujeres no encontraron riesgo par el feto

C.- Estudios con animales demuestran riesgo teratogénico o embriocidico para el feto
No hay estudios controlados con mujeres que corroboren estos efectos
No estudios con animales

D.- Evidencia de la existencia de riesgos para el feto pero su uso se justificaría en ciertas circunstancias, por ejemplo, en cáncer, en las cuales el uso de drogas con potenciales riesgos se necesitan porque no hay otras menos riesgosas

X.- Teratogénesis ó riesgos para el feto claramente demostrada

Aspectos farmacocinéticos a tener en cuenta en el embarazo

- La mayoría de los agentes quimioterápicos cruza la barrera placentaria (mayor pasaje si son moléculas pequeñas, liposolubles, no ionizadas y débil afinidad a proteínas)
- Cambios en la unión a proteínas (por disminución de las mismas) y aumento del volumen plasmático (hasta en un 50%) pueden alterar la concentración y el Volumen de distribución de las drogas oncológicas
- El líquido amniótico forma un tercer espacio, altera la vida media de eliminación de algunas drogas (metotrexate)

Anderson, G.D. Clin Pharmacokinet (2005) 44: 989

Liton J, Theriault R, et al, The Oncologist 2010;15:1238–1247

Isoherranen N et al ,Drug Metab Dispos 41:256–262, February 2013

Aspectos farmacodinámicos a tener en cuenta en el embarazo

- Aumento de la tasa de filtración glomerular
- Incremento en la actividad del citocromo P 450 (placentario y hepático) hasta en un 50%, en especial la Glicoproteína p 170 (mdr), puede inactivar algunas drogas, como los taxanos
- Modificación de otros sistemas enzimáticos (CYP3A4, CYP2D6, UGT1A4, MRP3 entre otros)

Implicancia de la quimioterapia sobre el desarrollo fetal

- Primer trimestre (1er mes proliferación celular, poca organogénesis, efecto todo ó nada de la quimioterapia sobre el crecimiento), segundo o tercer mes, organogénesis alta, teratogénesis de un 10 % a un 20 %)
- Segundo - tercer trimestre, organogénesis completa, con excepción de SNC y gónadas (riesgo de teratogénesis 2-3% similar a la población general) Retraso en el crecimiento, detención del embarazo, parto prematuro, mielosupresión en la madre y en el feto

Efecto de los Agentes quimioterápicos 1er trimestre del embarazo

- Interrupción del embarazo y mayor riesgo de teratogénesis (1er mes efecto todo/nada)
- Hay reportes de embarazos a término sin inconvenientes
- Interrupción del embarazo debe discutirse con la paciente y su familia (cuestiones sociales, no terapéutica)
- En caso de optarse por inicio de tratamiento, el uso de una sola droga sería lo recomendable y la asociación luego de la semana 12

No deben recomendarse

Cardonick E, et al. Cancer J 2010;16:76–82

Ring AE, et al. J Clin Oncol 2005;23:4192– 4197

Efecto del tratamiento quimioterápico durante el 2º 3er trimestre del embarazo

Autor	Esquema	n	Nº de cursos	Malformaciones (n)	Año de publicación
MD Anderson	FAC	83	4	3	2007
Cardonik et al	FAC(65%) – AC – FEC – Taxanos	104	-	0	2004
French Nat Surv	No reportado	20	No reportado	0	1999
Van Calsteren et al	No reportado	215		0 Alto nº de parto prematuro	2010
Mir et al	Epirubicina	50	No reportado	Complicaciones fetales severas (3)	2008

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Outcomes of children exposed *in utero* to chemotherapy for breast cancer

87 pacientes respondieron la encuesta,
Esquema recibido por las pacientes FAC
Mediana de edad de los niños 7 años
La mayoría crecimiento y desarrollo normal
3 nacieron con anomalías: síndrome de Down,, reflujo ureteral,
malformaciones en los pies (incidencia similar a la población general)
Durante el segundo ó tercer trimestre mujeres embarazadas pueden ser
tratadas con esquema FAC

Results: In total, 78% of the women (or next of kin) answered a follow-up survey. At a median age of 7 years, most of the children exposed to chemotherapy *in utero* were growing normally without any significant exposure-related toxicity or health problems. Three children were born with congenital abnormalities: one each with Down syndrome, ureteral reflux or clubfoot. The rate of congenital abnormalities in the cohort was similar to the national average of 3%.

Conclusions: During the second and third trimesters, pregnant women with breast cancer can be treated with FAC safely without concerns for serious complications or short-term health concerns for their offspring who are exposed to chemotherapy *in utero*. Continued long-term follow-up of the children in this cohort is required.

Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00510367. Other Study ID numbers: ID01-193, NCI-2012-01578. Registration date: 31 July 2007.

CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO

Segundo ó tercer trimestre

- Teratogénesis en 1,2 – 1,5% (similar a la población en general)
- Esquema FAC puede recomendarse



letters to the editor

Annals of Oncology 21: 425–433, 2010

Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review

Web of Knowledge, using the search terms 'paclitaxel AND pregnancy', 'docetaxel AND pregnancy', and 'taxanes AND pregnancy'. Only papers published in English from 1990 to 15 September 2009 were included.

O. Mir^{1,2,3*}, P. Berveiller³, F. Goffinet^{3,4}, J.-M. Treluyer^{2,3},
R. Serreau^{2,3}, F. Goldwasser^{1,3} & R. Rouzier^{3,5}

Propiedades farmacológicas de los taxanos y vinorelbine

	Docetaxel	Paclitaxel	Vinorelbine
Molecular weight (g/mol)	861.9	853.9	778.9
Solubility in water (mg/ml)	Insoluble	Insoluble	>1000
Lipophilia	High	High	High
Protein binding	>98%	92%–98%	88%
Proteins bound	Albumin, AAG, HDL	Albumin, AAG, HDL	AAG

AAG, alpha-1 acid glycoprotein; HDL, high density lipoproteins.

Taxanos y embarazo, revisión de la literatura (40)

	Paclitaxel (21)	Docetaxel (16)	Paclitaxel + Docetaxel
<i>n</i>	21	16	3
Maternal age at initiation of taxanes, years: median (range)	36 (30–42)	34 (26–44)	NR
Gestational age at initiation of taxanes: <i>n</i> (T1/T2/T3)	0/17/4	2/10/4	0/3/0
Cumulative dose received during pregnancy, <i>mg/m²</i> : median (range)	550 (300–1620)	300 (175–570)	NR
Gestational age at delivery, weeks: median (range)	37 (34–40)	37 (34–40)	37 (34–40)
Type of delivery: C-section/N	1/20	1/15	0/3
Neonatal gender: Female/NR	10/11	8/8	1/2
Neonatal birth weight, kg: median (range)	3.5 (2.5–4.5)	3.5 (2.5–4.5)	3.5 (2.5–4.5)
Neonatal abnormalities (<i>n</i>)	Anemia (1), grade NR	Ventriculomegaly not related to docetaxel (2); holoprosencephaly suspected at birth ^c (1)	Pyloric stenosis (1)
Neonatal follow-up, months: median (range)	15 (3–132)	18 (9–36)	0 (0–2)

Toxic

Taxanos / Vinorelbine en embarazo Recomendación: controversial

NO recomendar su uso hasta no tener mayor evidencia de seguridad en el feto sería recomendable

Solo una estenosis pilórica en 40 casos

^aAnhydramnios probably related to the concomitant treatment with trastuzumab.

^bIn both cases, ventriculomegaly was diagnosed before the initiation of docetaxel.

^cConsidered normal at 32 months of follow-up.

NR, not reported; T1, first trimester; T2, second trimester; T3, third trimester; IUGR, intrauterine growth restriction; C-section, caesarean section.

Farmacos antineoplásicos durante el embarazo

Bloqueo de HER 2 en pacientes con tumores HER 2 (+)

Cáncer de mama y embarazo

HER 2 (+++)

Trastuzumab / Lapatinib

- 15 casos reportados con Trastuzumab (5 oligohidramnios, 2 con anhidramnios que no llegaron a término, 4 embarazos sin complicaciones, una muerte del recién

No se recomienda uso de bloqueo farmacológico de HER 2 durante el embarazo

- Lapatinib: (Un caso) Embarazo durante tratamiento con lapatinib, que suspendió el tratamiento a las 11 semanas sin inconvenientes

Case Control Study of Women Treated With Chemotherapy for Breast Cancer During Pregnancy as Compared With Nonpregnant Patients With Breast Cancer

JENNIFER K. LITTON,^a CARLA L. WARNEKE,^b KARIN M. HAHN,^c SHANA L. DALLA,^b HENRY M. KUERER,^d GEORGE H. PERKINS,^e

ELIZABETH A.

Departments

Pharmacy, TI

Disclosures of

on of

Taxanos, trastuzumab ó tamoxifeno fueron utilizados post parto

Category								p value
Adjuvant chemotherapy taxanes								.0049
Adjuvant chemotherapy trastuzumab								.4628
Adjuvant hormone therapy								.0390
Surgical treatment	Yes	19	25.33	59	39.33	78	34.67	
	No	3	4.00	3	2.00	6	2.67	.4030
Definitive surgical procedure	Yes	72	96.00	147	98.00	219	97.33	
	Mastectomy	54	76.06	104	71.23	158	72.81	.7803
	Segmental mastectomy	16	22.54	40	27.40	56	25.81	
	Biopsy	1	1.41	2	1.37	3	1.38	
Adjuvant radiation therapy	No	23	30.67	59	39.33	82	36.44	.2113
	Yes	49	65.33	89	59.33	138	61.33	
	Unknown	3	4.00	2	1.33	5	2.22	
Lymph node surgery	Sentinel lymph node	29	40.85	63	42.86	92	42.20	.8838
	Axillary lymph node	42	59.15	84	57.14	126	57.80	

Recomendaciones acerca del uso de agentes quimioterápicos

Conclusiones

2ª ó 3er trimestre embarazo

- **Metotrexate:** No debe recomendarse nunca
- **Antraciclinas:** bien tolerado, baja incidencia de anomalías reportadas (Retraso en el crecimiento intrauterino, Insuficiencia placentaria, Distress respiratorio)
- **Taxanos:** poca evidencia, no descripto teratogénesis, posiblemente poco efectivo por aumento de su metabolismo

Conclusiones (2ª ó 3er trimestre embarazo)

Bloqueo HER 2

- No debe recomendarse durante el embarazo
- Debe esperarse para su inicio en el período post parto

Farmacos antineoplásicos durante el embarazo

Hormonoterapia

Tamoxifeno y embarazo

Registros de Astra Zéneca
adyuvancia (n:50)

- Nacimientos normales (n:19)
- Interrupción de embarazo (n:9)
- Alteraciones fetales / neonatales: (n:10)
dos de ellos con malformaciones craneales

Evidencia de estudios en
quimioprevención (n:85)

- No malformaciones reportadas

Rouzier y col, 2008

Conclusiones

Rol del tratamiento hormonoterápico antiestrogénico durante el embarazo

- No debe recomendarse

Tamoxifeno por evidencias de teratogénesis (principalmente en estudios con animales)

Inhibidores de aromatasas contraindicado como única modalidad en premenopausia

Uso de agentes quimioterápicos durante el embarazo

Consideraciones finales

- Informar a la madre acerca de los pocos datos existentes con respecto a la seguridad del uso de los agentes quimioterápicos previo a la toma de decisiones
- Evitar el primer trimestre
- 2do-3er trimestre: recomendar esquemas con Antraciclinas
- Dosis acorde a mg/m^2 de superficie corporal
- Evitar: Antimetabolitos, Taxanos, Trastuzumab y Tamoxifeno
- Ecografía del feto previo al inicio del tratamiento y frecuentemente luego del inicio (manejo conjunto con obstetra)
- Recuperación de los efectos secundarios como leucopenia y plaquetopenia hace que no se recomiende quimioterapia después de la semana 35
- No usar quimioterapia durante la lactancia

Muchas gracias