



Uso de quimioterapia durante el embarazo

Denise N. Benardete-Harari,^a Janisse Kershenovich-Gersson,^a Diego Meraz-Ávila,^b Javier Andrés Galnares-Olalde,^c Emilio José Olaya-Guzmán^d

Use of chemotherapy during pregnancy

The presence of malignant tumors during pregnancy complicates the management of both tumor and pregnancy, since any diagnostic or therapeutic intervention could imply risks that may bring on detrimental effects to fetus or mother. The risks involved in exposing a fetus to cytotoxic therapy are associated to gestational age and the time of in utero exposure to that therapy. Cancer treatment has two different objectives: local control by surgery and radiotherapy, and one that seeks to eradicate systemic disease through chemotherapy, immunotherapy, hormone therapy, or targeted therapies.

Keywords	Palabras clave
Cancer	Cáncer
Pregnancy	Embarazo
Chemotherapy	Quimioterapia
Teratogenesis	Teratogénesis

El cáncer durante la gestación complica tanto el manejo del tumor como el del embarazo, ya que cualquier intervención diagnóstica o terapéutica puede conllevar riesgos al feto y a la madre.¹

Los cambios fisiológicos del embarazo producen condiciones especiales que pueden afectar la absorción, distribución y el efecto terapéutico de los fármacos antitumorales, por lo que deben ser considerados al momento de planear los esquemas de terapia sistémica que se va a utilizar.²

A pesar de que el cáncer es la segunda causa de muerte en mujeres en edad fértil, solo se presenta en uno de cada 1000 embarazos. Las neoplasias más frecuentes durante el embarazo son el cáncer cérvico-uterino, el de mama, el de ovario, así como las leucemias, los linfomas y los sarcomas.² Una tercera parte de las causas de mortalidad materna es secundaria al retraso del diagnóstico, esto debido a que muchos de los síntomas son atribuidos al embarazo. Las variaciones fisiológicas y anatómicas dificultan la exploración física; muchos marcadores tumorales aumentan en un embarazo normal, o debido a que algunos estudios de imagen se limitan durante la gestación.¹

Se debe considerar si el retraso en el tratamiento no afectará el pronóstico materno o si el mismo puede ser diferido hasta que el feto haya alcanzado la edad gestacional madura; sin embargo, si se espera que empeore el pronóstico, se debe considerar el riesgo-beneficio del manejo inmediato.³

Las neoplasias sólidas más frecuentes asociadas con el embarazo son el cáncer de mama, de tiroides, de cérvix y el de ovario. La neoplasia hematológica más frecuente en el embarazo corresponde al linfoma de Hodgkin (cuadro I).^{4,5}

Principios terapéuticos en las neoplasias durante el embarazo

El tratamiento antineoplásico tiene dos objetivos: 1) el control local por medio de cirugía o radioterapia y 2) la erradicación sistémica de la enfermedad por medio de quimioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia o

^aDepartamento de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico ABC

^bHospital Médica Sur Lomas

^cUniversidad Anáhuac México Norte

^dDepartamento de Oncología, Centro Médico ABC

Ciudad de México, México

Comunicación con: Denise N. Benardete Harari

Teléfono: (55) 5230 8097

Correo electrónico: dbh1714@gmail.com

Recibido: 02/09/2015

Aceptado: 15/06/2016

La presencia de tumores malignos durante la gestación complica tanto el manejo como el propio embarazo, ya que cualquier intervención diagnóstica o terapéutica puede conllevar riesgos que puedan generar efectos nocivos para la madre o para el feto. Los riesgos que tiene un feto sometido a la administración de la terapia citotóxica se correlacionan directamente con la edad

gestacional y con el tiempo de la exposición intrauterina a la misma. El tratamiento antineoplásico busca dos objetivos principales; el primero es el control local por medio de cirugía complementada con radioterapia; el segundo busca erradicar la enfermedad sistémica a través de quimioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia o terapias blanco.

Resumen

terapias blanco. Se describirá cada uno por separado en los siguientes apartados.^{3,6}

En el caso de la cirugía, puede estar indicada con fines diagnósticos, de estadificación o terapéuticos. Es preferible llevar a cabo muchos de estos procedimientos después de tener una ecografía entre las 9 y las 11 semanas de gestación, debido a que este ultrasonido pronostica 95 % de probabilidad de que el embarazo sea viable y disminuye el riesgo de aborto espontáneo.⁸ Por otro lado, la *radioterapia terapéutica* casi siempre supone una exposición fetal considerable; la cantidad depende de la dosis, de la ubicación del tumor y del tamaño del campo. No se considera segura a ninguna edad gestacional. La microcefalia, el retraso mental y la restricción en el crecimiento intrauterino son los efectos fetales adversos que se presentan de manera característica con la radioterapia.^{4,8}

Y para erradicar sistémicamente la enfermedad tenemos la *quimioterapia*, cuyo término fue acuñado por Paul Erlich cerca de la década de los veinte en la búsqueda de compuestos que actuaran como bolas mágicas en el tratamiento de infecciones bacterianas.⁹ Los agentes alquilantes fueron las primeras drogas quimioterapéuticas y nacieron de la observación del efecto supresor de médula ósea del gas mostaza en soldados expuestos en la segunda guerra mundial. Estos compuestos fueron aplicados a pacientes con leucemias y de esto se obtuvieron respuestas dramáticas.¹⁰

Los agentes citotóxicos fueron utilizados primero individualmente con la esperanza de eliminar las células malignas; sin embargo, la toxicidad hematológica fue la limitante. Esto resultó en el diseño de tratamientos basados en la recuperación de la médula ósea y aunque se obtenían buenas respuestas y en ocasiones remisión completa, la progresión era inevitable.^{11,12,13}

Con el intento de provocar la menor toxicidad posible se han creado agentes que actúan contra un blanco específico, lo cual previene alteraciones en células normales.¹⁴

Cuadro I Incidencia de principales neoplasias sólidas durante el embarazo

Neoplasia sólida	Incidencia durante el embarazo
Cáncer de mama	3.7 de cada 100 000 embarazos
Cáncer de tiroides	3.3 de cada 100 000 embarazos
Cáncer de cérvix	1.6 de cada 100 000 embarazos
Cáncer de ovario	1.5 de cada 100 000 embarazos
Linfoma de Hodgkin	1 de cada 100 000 embarazos

Ahora bien, la quimioterapia citotóxica tiene diversas vías de administración: oral, intravenosa, intratecal, intraarterial o intraperitoneal.²

Uso de quimioterapia de un solo agente o combinada

Existen algunas enfermedades, como el coriocarcinoma o el linfoma de Burkitt, en las que el uso de un solo agente aún está vigente. Otra aplicación importante del uso de agentes monodrogas es cuando el objetivo de un tratamiento es la paliación, dado que la cura ya no es posible y el paciente puede ser tratado con un solo agente a fin de mejorar su calidad de vida.¹¹

Los principios de combinación de la quimioterapia han sido desarrollados empíricamente, pero han sido guiados por el estudio de la cinética del crecimiento tumoral y de los mecanismos de resistencia a medicamentos. Aplicando la hipótesis de Goldie y Coldman se debe iniciar quimioterapia tan temprano como se realice el diagnóstico de cáncer con combinación de agentes. Esta aplicación es superior al uso de un solo agente secuencial o dosis altas de quimioterapia.^{10,13}

Tipos de fármacos

A continuación se resumen las principales formas de acción de los diferentes agentes citotóxicos, anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas.⁵

Entre los antineoplásicos más frecuentemente usados en oncología están los agentes alquilantes, los antimetabolitos, los productos naturales y los agentes biológicos.¹⁴⁻²¹

Los agentes *alquilantes* forman enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y las moléculas nucleofílicas del DNA. Pueden reaccionar con grupos fosfato y alquilar bases del RNA. Algunos de estos agentes son los siguientes:

1. La mostaza nitrogenada, como el clorambucilo, la ciclofosfamida, la estramustina, la ifosfamida, la mecloretamina o el elfalán.
2. Los derivados de etilenimina, como la tiotepa.
3. El alquil-sulfonato, como, por ejemplo, el busulfán.
4. La nitrosurea (la carmustina, la lomustina, la semustina y la estreptozocina).
5. El triazeno (dacarbazina).
6. La sal de metal (el carboplatino, el cisplatino o el oxaliplatino).

Los *antimetabolitos* interfieren con la biodisponibilidad normal de los precursores de los nucleótidos de purina o pirimidina que se requieren para síntesis del ADN. Son específicos de la fase S del ciclo celular. Entre sus funciones también está la de inhibir directamente las enzimas necesarias para la síntesis de ADN; incorporar compuestos en el ADN; inhibir la dihidrofolato-reductasa, y bloquear la producción de N-metil-tetrahidrofolato reducido, lo cual es necesario para la síntesis de ácido timidílico, así como para la síntesis de purinas. Los antimetabolitos se dividen en

1. Antagonistas de ácido fólico (el metotrexato, el raltitrexed, el trimetrexato).
2. Análogos de pirimidina (por ejemplo, la capecitabina, la citarabina, la floxuridina, el 5-fluorouracilo, la gemcitabina).
3. Inhibidores de ribonucleotido reductasa (hidroxiurea).
4. Análogos de purinas (mercaptapurina, tioguanina, pentostatina, clabribina, fludarabina).

De los productos naturales hay seis tipos: los alcaloides de la vinca, que actúan al inhibir la polimerización de los microtúbulos. Algunos de ellos son la vinblastina, la vincristina, la vindesina y la vinorelbina. También están los antimicrotúbulos, que actúan al impedir la despolimerización de los microtúbulos (por ejemplo, el docetaxel y el paclitaxel). Los inhibidores de topoisomerasa I, como el irinotecán o el topotecán, impiden que se “desenrolle” el ADN, forman un complejo ADNsa-QT y disminuyen la rapidez de la síntesis de ADN. Los inhibidores de topoisome-

rasa II, como el etopósido o el tenipósido, inhiben la topoisomerasa II, lo cual impide de forma irreversible la ruptura de la doble cadena de ADN y hace que se detenga el ciclo celular en el final de la fase S-G2. Los antibióticos antitumorales, como la bleomicina, la dactinomicina, la doxorubicina, el daunorrubicin, la mitomicina, la epirrubicina, la idarrubicina, la plicamicina y la mitoxantrona, tienen distinto mecanismo de acción, generan un estrés oxidativo sobre el ADN, e inciden en la formación de radicales libres. Las enzimas, entre las cuales tenemos la asparaginasa, llevan a la L-asparagina (la cual sirve de base para producir proteínas) a una deficiencia celular, además de que la hidrolizan en ácido aspártico y amonio. En su ausencia hay inhibición de ADN y ARN.

En cuanto a los *agentes biológicos*, tenemos dos tipos: los anticuerpos monoclonales, como el trastuzumab, el bevacizumab, el cetuximab, el rituximab y el panitumumab, los cuales actúan selectivamente sobre receptores de factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento vascular endotelial y CD20. También están las moléculas pequeñas, las cuales inhiben el TK contra el factor de crecimiento epidérmico, abl-bcr. Entre ellas están el erlotinib, el gefitinib y el imatinib.

Farmacología de la quimioterapia durante el embarazo

Las principales modificaciones en la farmacocinética de los antineoplásicos pueden estar relacionadas con los siguientes cambios fisiológicos durante el embarazo:^{22,23}

1. La motilidad gastrointestinal alterada produce una disminución de las concentraciones máximas de los fármacos y un aumento de vida media. Existe una expansión del volumen plasmático de un 50 %; una alteración en la disponibilidad del medicamento por el incremento de las proteínas plasmáticas y una caída de la albúmina. La creación de un tercer espacio farmacológico (líquido amniótico) incrementa la toxicidad; la oxidación hepática y el flujo sanguíneo renal están elevados, por lo que se modifica el metabolismo y la excreción de las drogas.^{1,23,24}
2. Casi todos los agentes citotóxicos tienen un peso molecular < 600 kDa, por lo que atraviesan la barrera placentaria y alcanzan la circulación fetal. Los medicamentos que atraviesan con mayor facilidad la placenta son los no ionizados de bajo peso molecular, los de elevada liposolubilidad y los débilmente unidos a proteínas plasmáticas. El hígado fetal inmaduro es capaz de metabolizar susstratos por oxidación, mientras que el riñón elimina

estas sustancias, por lo que una sustancia secretada en el líquido amniótico puede ser ingurgitada por el feto y reabsorbida en el tracto digestivo, lo cual aumenta los efectos indeseables de las sustancias.^{23,24}

Efectos adversos sobre el feto

El empleo de quimioterapia en el embarazo es cada vez más frecuente y se usan distintos regímenes de drogas. La seguridad en el empleo de la quimioterapia durante la gestación no es fácil de determinar, ya que los protocolos se diseñan para pacientes no gestantes y además cada agente puede influir de distinta forma sobre el desarrollo del embarazo o puede tener diferente potencia teratogénica.²⁵

Los riesgos que tiene un feto sometido ante la administración de la terapia citotóxica se correlacionan directamente con la edad gestacional y el tiempo de la exposición *in utero* a esos riesgos.²⁵

Existen tres fases con diferente riesgo para el feto:

1. La primera corresponde al periodo anterior a la implantación y abarca las primeras dos semanas de la gestación. Se conoce como el periodo del todo o nada: el cigoto se encuentra en proceso de división y una agresión que dañe a un número considerable de células conlleva un alto riesgo de aborto; la incidencia de aborto espontáneo entre mujeres no tratadas con QT es cercana al 3 %, mientras que la incidencia aumenta del 10 al 20 % en aquellas que sí reciben QT.^{26,27}
2. La segunda fase es durante el periodo embrionario; se extiende de la segunda a la octava semana de gestación, cuando se realiza la organogénesis y, por lo tanto, se pueden producir malformaciones estructurales. La incidencia de malformaciones fetales con la administración de quimioterapia ha sido reportada en 12.7 %. Se calcula un riesgo teratogénico del 10 % con monoterapia, mientras que con poliquimioterapia es del 20 %.^{26,27}
3. La maduración y el desarrollo funcional continúan a partir de las ocho semanas de gestación y durante el periodo fetal. La aplicación de medicamentos antineoplásicos se relaciona con una restricción en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer hasta en un 40 %.^{26,27}

Los quimioterapéuticos provocan lesiones genéticas en las células somáticas, las cuales son expuestas como rupturas cromosómicas, translocaciones, deleciones, mutaciones genéticas, aneuploidías y detenciones en el ciclo celular. Por este motivo la quimioterapia está contraindicada en el primer trimestre.^{28,29}

Durante el segundo y tercer trimestre la organogénesis ya está completa, con excepción del sistema nervioso central y las gónadas. Los efectos tardíos de estos medicamentos se relacionan con segundas neoplasias, alteración del crecimiento y desarrollo, disminución de la capacidad intelectual, neutropenia o pancitopenia del producto, inmunosupresión y el riesgo de infecciones maternas o fetales.^{28,29}

Se ha documentado el posible riesgo de malformación fetal por el uso de múltiples fármacos antitumorales; los agentes quimioterápicos son capaces de cruzar la placenta. Si son administrados antes de las 15 semanas de gestación, periodo en que se produce la organogénesis inicial del feto, pueden interferir en la diferenciación celular. En este periodo las malformaciones fetales asociadas a quimioterapia van del 2.7 al 17 % en contraste con la proporción usual de malformaciones en la población general, la cual oscila entre el 1 y el 3 %. Durante el segundo y tercer trimestres del embarazo la quimioterapia puede ser administrada con mínimas complicaciones para el feto y la madre.²⁹

Los cambios fisiológicos que suceden durante el embarazo afectan la distribución y eliminación de estos medicamentos, lo que se traducirá en la potencial disminución de su efectividad terapéutica o el incremento de su potencial tóxico. La administración de quimioterapia en el embarazo, dependiendo de la edad gestacional, puede ejercer diversos efectos secundarios en el producto, entre ellos aborto, malformaciones y efectos tardíos. Pero no siempre suceden estos efectos teratogénicos; por ello, el propósito del presente artículo es advertir que pueden utilizarse algunos agentes antitumorales a cierta edad de la gestación en la que la organogénesis ha concluido sin efectos adversos.³⁰

En lo que respecta a los distintos tipos de drogas, sabemos que el 5-fluorouracilo (5-FU), la ciclofosfamida y la doxorubicina son bastante seguras durante el segundo y tercer trimestre. También se ha sugerido que los taxanos (docetaxel y plactaxel) administrados durante el segundo o tercer trimestre no han producido efectos secundarios sobre el feto.³¹

La administración de quimioterapia debe interrumpirse tres semanas antes del parto para evitar las complicaciones de neutropenia y trombopenia inducidas por estas drogas tanto en la madre como en el feto. Además, por su excreción por la leche materna, deberá contraindicarse la lactancia.³²

Después del primer trimestre parece seguro utilizar esquemas con antraciclina, dado que no se han encontrado alteraciones del aprendizaje, enfermedad hematológica ni inmunológica en el recién nacido, tampoco hay datos suficientes para considerar cardiotoxicidad fetal, aunque no existen estudios de seguimiento de largo plazo, de desarrollo neurológico y de enfer-

medades malignas en niños que fueron sometidos a quimioterapia *in utero* y aunque no hay evidencia suficiente de efectos tardíos, la mayor serie publicada no reveló alteraciones del neurodesarrollo. En diversas series la prematuridad puede llegar a ser tan alta como el 40 o 50 %. Se han descrito casos de efectos cardíacos neonatales después de exposición a antraciclina y existen varios casos de muertes fetales después de la toma de estas drogas, entre los que podemos mencionar la idarrubicina o la epirubicina; en ambos casos hablamos de exposición *in utero*.³³

Finalmente comentamos que el uso de metotrexato está contraindicado durante todo el embarazo por consenso general, ya que el uso de este antimetabolito se asocia con una alta incidencia de teratogenicidad; aunque los reportes se refieren principalmente a su uso durante el primer trimestre, dichos efectos se deben a la eliminación retardada del líquido amniótico y a los potenciales efectos abortivos y teratogénicos. Se concluye que las antraciclina son significativamente más tóxicas cuando se administran durante el primer trimestre y que el riesgo de toxicidad fetal severa aumenta 30 veces cuando se supera la dosis de doxorubicina de 70 mg/m² por ciclo; no incidió en la toxicidad la duración de la exposición.³⁴

Discusión

Secundario a la extensa variedad de fármacos utilizados de manera habitual en el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer, el tratamiento debe ser minuciosamente evaluado cuando la paciente en cuestión es una embarazada. Por ello, hay que considerar de manera muy acuciosa el tipo de medicamento que se va a utilizar, la edad gestacional del embarazo, las condiciones generales de la paciente, los cambios que genera el embarazo en la farmacología y el momento en el que se encuentra el proceso maligno (riesgo, curación o paliación). La ocurrencia de cáncer en el embarazo es rara y representa un desafío para el médico, pues complica anualmente del 0.02 al 1 % de los embarazos.³⁵

La polémica en cuestión con respecto a este tipo de fármacos es el efecto potencial teratogénico, ya que es poco conocido en referencia a cáncer en el contexto del embarazo. El desafío radica en que muchas veces se requiere el tratamiento con quimioterapia para el manejo óptimo de una neoplasia. Se sabe que el mecanismo de acción de los agentes quimioterapéuticos actúa principalmente sobre el ciclo celular, lo cual es un riesgo importante para el embrión en desarrollo durante el primer trimestre del embarazo.^{36,37} Existen muy pocos estudios retrospectivos representativos que ayuden a discernir el manejo óptimo de un paciente.

Existen diferentes formas y conductas de manejo

para el tratamiento de las masas tumorales; sin embargo, todas estas premisas deben ser consideradas. El daño al embrión-feto debe aminorarse al máximo siempre que sea posible y cuando sea inminente el uso de quimioterapia hay que valorar su riesgo y su beneficio.

Actualmente las guías establecen que las pacientes con cáncer de lenta evolución, diagnosticadas durante el primer trimestre, pueden ser observadas en intervalos cortos hasta que se cumpla el segundo trimestre de gestación. Sin embargo, en caso de presentar algún dato de agresividad o si el cáncer se encuentra en estadios avanzados, el retraso en el tratamiento puede afectar la supervivencia materna. En esos casos se recomienda iniciar tratamiento con quimioterapia con el objetivo de mantener la supervivencia materna.^{33,38,39} Aun así, por los efectos que implica el uso de quimioterapia durante el primer trimestre, antes de empezar el tratamiento se debe obtener el consentimiento de la paciente con previo aviso de los efectos del tratamiento sobre el embrión. Actualmente se encuentra en periodo de prueba el uso de un solo agente quimioterapéutico durante el primer trimestre, seguido de terapia múltiple una vez iniciado el segundo trimestre. No se ha encontrado asociación de malformaciones con el tratamiento iniciado en el segundo o tercer trimestre; sin embargo, existe riesgo de restricción del crecimiento, así como de parto pretérmino y se ha postulado el incremento en riesgo de alteraciones en el desarrollo neurológico.

El parto o cesárea debe ser programado, si es posible, dos semanas después de haber finalizado el tratamiento con quimioterapia para permitir tanto la recuperación en la función de la médula ósea como la eliminación del fármaco por la placenta y, de ese modo, evitar efectos a nivel fetal.^{38,39}

Cuando el tratamiento deba ser agresivo para mejorar el pronóstico materno y estemos ante un embarazo aún no viable, se deberá someter a comités éticos el uso o no del tratamiento, así como explicar a la paciente y a su familia de manera que entiendan los riesgos que esto implica y de ese modo obtener un consentimiento informado.

El uso de quimioterapia durante la evolución de una gestación debería ser siempre evaluado y decidido en un ámbito multidisciplinario entre los médicos; de esa forma, se tomarán las mejores decisiones con base en la evaluación de cada caso desde su perspectiva individual.

Conclusión

Podemos concluir que la quimioterapia sistémica no deberá contraindicarse, aunque su uso durante el pri-

mer trimestre de la gestación debe ser autorizado por el grupo médico después de una evaluación del riesgo y el beneficio, tomando en cuenta la edad gestacional, el tipo de tumor y el estadio de la enfermedad.

La quimioterapia durante el segundo y tercer trimestre puede ser administrada con mínimo riesgo para el feto, aunque hay que tener presente que existe una mayor probabilidad de retardo de crecimiento intrauterino y parto prematuro.

Se recomienda no administrar este tipo de fármacos después de las 35 semanas de embarazo, dado que existe el riesgo de mielosupresión fetal en el neonato, sepsis y trombocitopenia; tampoco hay que adminis-

trarlos durante la lactancia, debido a la excreción del medicamento y a la posible toma accidental del mismo por el neonato.

La decisión en el uso de cada medicamento se debe evaluar adecuadamente entre médicos tratantes y paciente, con información adecuada y consentimiento previo hacia la familia implicada.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, et al. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. Sixth edition. Philadelphia, PA, USA: Elsevier; 2012. pp. 1256-1276.
- Gerson R, Serrano A, Flores VF, Villalobos A. Quimioterapia en cáncer durante el embarazo. *Anales Medicos*. 2006;61:29-32.
- DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th Edition. Philadelphia, PA, USA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Cohn D, Ramaswamy B, Blum K. Malignancy and pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, et al. (eds.). *Creasy & Resnik's maternal fetal medicine: Principles and practice*. Sixth edition. Philadelphia, PA, USA: Saunders; 2009. pp. 885-904.
- Muñoz MC. Uso de Quimioterapia en el embarazo (Caso clínico y revisión bibliográfica). *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2010;LXXVII(592):207-10.
- Perry MC. *The chemotherapy source book*. Fourth edition. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast Cancer During Pregnancy. *Lancet*. 2012;379:570-9.
- Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. *Williams Ginecología. Neoplasias*. McGraw-Hill. 2008;13: 1193-1206.
- Gao B, Yeap S, Clements A, Balakrishnar B, Wong M, Gurney H. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 10;30(32):4017-25. doi: 10.1200/JCO.2012.43.5362.
- Tubiana M. Tumor cell proliferation kinetics and tumor growth rate. *Acta Oncol*. 1989;28:113-21.
- Nygren P; SBU-group. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. What is cancer chemotherapy? *Acta Oncol*. 2001;40(2-3):166-74.
- Lehnert M. Clinical multidrug resistance in cancer: a multifactorial problem. *Eur J Cancer*. 1996;32A:912-9.
- Godoy-Rivera LM. *Biología Molecular en cáncer. Clínicas Oncológicas de Iberoamérica*. P DESA; 2008. pp. 29-36.
- Jones PA. Overview of cancer epigenetics. *Semin Hematol*. 2005 Jul;42(3 Suppl 2):S3-8.
- Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Jan;7(1):99-108.
- Frei E 3rd, Canellos GP. Dose: a critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med*. 1980 Oct;69(4):585-94.
- Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol*. 1996 Sep;14(9):2590-611.
- Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. *Br J Cancer*. 2002 Apr 22;86(8):1297-302.
- Gurney H. I don't underdose my patients... do I? *Lancet Oncol*. 2005;6:637-8.
- Marchetti S, Schellens JHM. The impact of FDA and EMEA guidelines on drug development in relation to Phase 0 trials. *Br J Cancer*. 2007 Aug 28; 97(5): 577-81. doi: 10.1038/sj.bjc.6603925
- Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK, Donehower RC, Schellens JH, Grochow LB, et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Dec 18;94(24):1883-8.
- Theriault R, Hahn K. Management of breast cancer in pregnancy. *Curr Oncol Rep*. 2007 Jan;9(1):17-21.
- Leslie KK, Koil C, Rayburn WF. Chemotherapeutic drugs in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005 Dec;32(4):627-40.
- Food and Drug Administration. Guidance for industry: Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy. Disponible en volunteers.www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/UCM078932.pdf
- Selig BP, Furr JR, Huey RW, Moran C, Alluri VN, Medders GR, et al. Cancer chemotherapeutic agents as human teratogens. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012 Aug;94(8):626-50. doi: 10.1002/bdra.23063.
- Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Goldwasser F. Use of platinum derivatives during pregnancy. *Cancer*. 2008 Dec 1;113(11):3069-74. doi: 10.1002/cncr.23935.
- Cancer Care Ontario, Cancer in young adults in Canada. Toronto: Cancer Care Ontario; 2006. May 2006.
- Santucci AK, Gold MA, Akers AY, Borrero S, Schwarz EB. Women's perspectives on counseling about risks

- for medication-induced birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;88:64-9.
29. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:302-12.
 30. Azim HA, Peccatori FA. Managing cancer during pregnancy: what evidence do we have? *Pol Arch Med Wewn.* 2011;121:29-34.
 31. Leslie KK. Chemotherapy and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2002;45(1):153-64.
 32. Koren G. Fetal risks of maternal pharmacotherapy: identifying signals. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;205:285-94.
 33. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. Teratology. *Obstet Gynecol.* 2009;113(1):166-88.
 34. Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, Herman GE, McCabe ER. Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol.* 1988;72(3 Pt2):462-4.
 35. Missailidis S (ed.). *Anticancer therapeutics.* First edition. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons; 2008.
 36. Koren G, Carey N, Gagnon R, Maxwell C, Nulman I, Senikas V; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Cancer chemotherapy and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013 Mar;35(3):263-80.
 37. Cole S, Kantarjian H, Ault P, Cortes JE. Successful completion of pregnancy in patient with CML without active intervention: a case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9(4):324-7.
 38. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011;117(5):1499-506.
 39. Pentheroudakis G. Cancer and pregnancy. *Ann Oncol.* 2008;19(5):v38-v39.