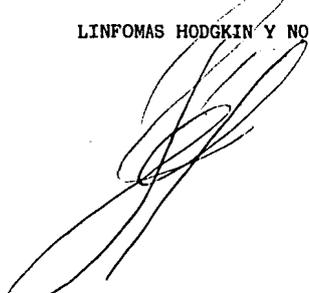


11217
00
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
No. 4 " DR. LUIS CASTELAZO AYALA "
INSITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

RESULTADOS PERINATALES EN PACIENTES PORTADORAS DE
LINFOMAS HODGKIN Y NO HODGKIN



TESIS RECEPCIONAL QUE PARA OBTENER
EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA PRESENTA:
DRA. MARCELA OCADIZ MONTALBAN



ASESOR DE TESIS:

DR. JOSE NIZ RAMOS

TESIS CON
FALLA DE ORDEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO.

	PROLOGO	1
1.	GENERALIDADES SOBRE LINFOMAS	3
1.1.	DEFINICION Y ORIGEN	3
1.2.	ETIOLOGIA	4
1.3.	EPIDEMIOLOGIA	4
1.4.	CLASIFICACION	5
1.5.	LINFOMA HODGKIN	7
1.5.1.	MANIFESTACIONES CLINICAS	7
1.5.2.	MODO DE DISEMINACION	7
1.5.3.	DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	8
1.5.4.	DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO	8
1.5.5.	ALTERACIONES INMUNITARIAS	9
1.5.6.	ALTERACIONES HEMATOLOGICAS	9
1.5.7.	DIVERSOS PROBLEMAS CLINICOS	9
1.5.8.	ESTADIFICACION	9
1.5.9.	TRATAMIENTO	11
1.6.	LINFOMA NO HODGKIN	13
1.6.1.	MANIFESTACIONES Y DIAGNOSTICO CLINICO	13
1.6.2.	ANATOMIA PATOLOGICA	13
1.6.3.	ALTERACIONES INMUNITARIAS	13
1.6.4.	ALTERACIONES CROMOSOMICAS	13
1.6.5.	ESTADIFICACION	14
1.6.6.	TIPOS DE TUMORES	14
1.6.7.	TRATAMIENTO	15
1.6.8.	COMPLICACIONES DE LOS LINFOMAS	16
2.	LINFOMAS Y EMBARAZO	17
2.1.	LINFOMA HODGKIN Y EMBARAZO	17
2.1.1.	INFLUENCIA DEL EMBARAZO SOBRE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN	17
2.1.2.	EFFECTOS DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN SOBRE LA GESTACION, EL PARTO, EL PUERPERIO Y LA FERTILIDAD	18
2.1.3.	EFFECTOS DE LOS PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS SOBRE LA GESTACION	18
2.1.4.	EFFECTOS DE LA TERAPIA INSTITUIDA PARA EL TRATAMIENTO DE UNA ENFERMEDAD DE HODGKIN PARA EL FETO	19
2.1.5.	CONVENIENCIA Y POSIBILIDADES DE UN EMBARAZO ULTERIOR EN UNA PACIENTE TRATADA POR UN LINFOMA HODGKIN	21
2.2.	LINFOMA NO HODGKIN Y EMBARAZO	22
3.	MATERIAL Y METODOS	25
4.	RESULTADOS	25
5.	DISCUSION	32
6.	CONCLUSIONES	35
	BIBLIOGRAFIA	36

INDICE DE CUADROS.

		página
	LINFOMA NO HODGKIN Y EMBARAZO (Sumario de casos publicados)	24
1	RESULTADOS OBSTETRICOS EN PACIENTES CON LINFOMA HODGKIN Y NO HODGKIN	28
2	LINFOMA NO HODGKIN	29
3	LINFOMA HODGKIN	30 y 31

PROLOGO

La asociación de una neoplasia a una gestación es siempre un hecho que causa angustia no sólo a la paciente, sino también al médico que se hace cargo de ella. Independientemente de que el tratamiento de estos casos debe ser multidisciplinario, el obstetra que los atiende debe tener un conocimiento amplio de los resultados mundiales bajo cuadros clínicos semejantes, para poder tomar decisiones, instituir tratamientos adecuados y contestar con tino las preguntas que formule la madre.

Los linfomas son neoplasias que pueden asociarse con cierta frecuencia al embarazo, debido a que en la distribución bimodal de edades de presentación característica de la enfermedad de Hodgkin, el primer pico coincide justamente con la edad reproductiva, y aunque sea más común en hombres, las mujeres afectadas por esta neoplasia pueden a pesar de ella embarazarse. Por el momento no hay estadísticas representativas de la frecuencia real de esta asociación; la única referencia en la literatura es la de Stewart (3) de 1:6 000 gestaciones, y Riva posteriormente publicó otra serie con incidencia de 1:1 000. Si tomamos en cuenta que la frecuencia de la Enfermedad de Hodgkin año con año aumenta, probablemente estas cifras también se hayan incrementado.

Habitualmente, los linfomas No Hodgkin tienen una edad de presentación mucho mayor, en la quinta década de la vida, lo cual evita que los casos de asociación de una gestación a este tipo de neoplasias se presente con gran frecuencia, pero no obstante, su comportamiento es más agresivo que el Hodgkin y el pronóstico materno fetal suele modificarse.

Se tiene por lo tanto una necesidad real de conocer, mediante la revisión de la literatura, lo básico de la enfermedad y de sus interrelaciones con la gestación, para poder enfrentar los siguientes problemas:

- 1) ¿Puede el embarazo modificar en forma favorable o desfavorable el curso natural de la enfermedad de Hodgkin o de un linfoma No Hodgkin?
- 2) ¿La neoplasia linforreticular afecta a la gestación o al producto de la misma?
- 3) ¿Pueden causar daño al feto los procedimientos diagnósticos o de estadificación?
- 4) ¿Daña al embrión o al feto el tratamiento instituido, ya sea radioterápico o quimioterápico?
- 5) ¿Qué papel podría jugar el aborto terapéutico en la enfermedad y en qué momento estaría indicado?
- 6) ¿Qué probabilidades hay de que la enfermedad o su tratamiento comprometan la fertilidad y la posibilidad ulterior de una gestación?

La finalidad de esta revisión es contestar, con base en los estudios publicados, lo que hasta el momento se sabe acerca de estas interrogantes, de tal suerte que la paciente y sus familiares, junto con su médico, puedan tomar decisiones con el mayor apoyo científico posible, al enfrentar ese embarazo.

En las revisiones presentadas a lo largo de esta tesis podremos observar que los adelantos en el diagnóstico apropiado y métodos de estadificación, así como en técnicas de radioterapia y posibilidades de quimioterapia simple o combinada, han logrado curaciones y períodos li-

bres de enfermedad que antes no se obtenían, con lo cual la posibilidad de gestación aumenta, aunque ciertos riesgos para ese nuevo ser aún sean totalmente desconocidos, por ejemplo, la posibilidad de que desarrolle a largo plazo una neoplasia por los agentes recibidos in útero, o la probabilidad de que sea portador de una mutante no manifiesta, pero que pueda darse en su descendencia. Aún quedarán muchas incógnitas, pero el análisis de cada uno de los casos presentados puede aportar nuevos datos que sirvan para el tratamiento de la siguiente paciente en esa condición.

1. GENERALIDADES SOBRE LINFOMAS

1.1. DEFINICION Y ORIGEN

Los linfomas son un grupo de enfermedades malignas que derivan de células del sistema reticuloendotelial.

En el año de 1832 fue descrito por primera vez un linfoma de características clinicopatológicas específicas, que hasta nuestra época lleva el nombre de su descubridor: linfoma Hodgkin.

Las células que dan origen a estas neoplasias son las que constituyen los ganglios linfáticos y los tejidos linfoides de los órganos parenquimatosos como pulmón, intestino o piel.

El noventa por ciento de los linfomas Hodgkin se originan en los nódulos linfáticos y el diez por ciento son de origen extraganglionar. En cambio, en los linfomas No Hodgkin es más frecuente el compromiso extraganglionar; sólo el sesenta por ciento son de origen ganglionar y el cuarenta por ciento restante, extraganglionar.

De acuerdo a las células que les dan origen, actualmente se han podido clasificar los linfomas en cuatro grupos:

- a) Neoplasias linforreticulares de origen en linfocitos B:
 - Linfoma linfocítico difuso bien diferenciado,
 - Linfoma linfocítico nodular pobremente diferenciado,
 - Linfoma nodular mixto,
 - Linfoma histiocítico nodular,
 - Linfoma linfocítico difuso pobremente diferenciado,
 - Linfoma "histiocítico" difuso (la mayoría),
 - Linfoma Burkitt,
 - Linfoma linfoblástico pobremente diferenciado de la infancia.
- b) Neoplasias linforreticulares de origen en linfocitos T:
 - Linfoma "histiocítico" difuso (algunos casos).
- c) Neoplasias linforreticulares de origen en histiocitos:
 - Enfermedad de Hodgkin,
 - Linfoma "histiocítico" difuso (menos del 10% de casos)
- d) Neoplasias linforreticulres de células nulas:
 - Más del 40% de los pacientes con linfomas "histiocíticos" difusos de Rappaport.

Casi todos los linfomas No Hodgkin parecen derivar, o de una población monoclonal de células B, o no tener un marcador de superficie específico; sólo unos cuantos parecen derivar de verdaderos histiocitos tisulares a pesar de las similitudes morfológicas de algunos linfomas con estas células;

Normalmente, el tejido linfoides está compuesto por un mosaico de células linfoides dentro del folículo y cada subpoblación contiene diferentes cadenas ligeras de inmunoglobulinas. El tejido linfoides maligno se comporta en forma distinta y aún en aquellos linfomas con mezclas celulares en el mismo ganglios (linfomas mixtos de Rappaport), derivan de una línea monoclonal de células B.

El origen de las células de la enfermedad de Hodgkin es incierto, pero se ha propuesto como tal a la célula dendrítica interdigital que se encuentra en las regiones interfoliculares de los ganglios linfáticos; los estudios con anticuerpos monoclonales para antígenos Ia, han demostrado que estas células y las células de Reed-Sternberg lo comparten, y que este antígeno es responsable de la transferencia del antígeno de los macrófagos a los linfocitos, además de ser un estímulo potente para la blastogénesis linfocitaria. Este hallazgo se conecta al hecho de

que las células de linfoma mantenidas en cultivo de tejidos semejan a la célula de Reed-Sternberg son aneuploides, sintetizan una esterasa específica, producen tumores invasores cuando se inyectan a ratones inmunodeprimidos, fagocitan y poseen receptores de superficie para fragmentos Fc de inmunoglobulinas y complemento. Todos estos descubrimientos revelan un linaje monocítico/macrófago de la célula maligna de la enfermedad de Hodgkin (1).

1.2. ETIOLOGIA.

Existe evidencia clara de que ciertos virus originan linfomas en roedores y aves, dicha relación también se ha demostrado en seres humanos con linfomas cutáneos de células T, en quienes se aisló el retrovirus específico de los pacientes con micosis fungoide. Quizá la interrelación más representativa sea la encontrada entre los virus Epstein-Barr y el raro linfoma descrito por Burkitt en el este de Africa, en donde se encuentran anticuerpos antivirales de Epstein-Barr en el suero de los pacientes y DNA complementario en el genoma humano de las células de Burkitt. Reforzando esta teoría se encuentra el hecho de que los pacientes que padecieron mononucleosis infecciosa desarrollan más frecuentemente linfomas, y esta enfermedad es producida por virus de Epstein-Barr. Las células cultivadas de Linfoma Hodgkin y algunos linfomas difusos No Hodgkin expresan partículas virales RNA tipo C y parece que contienen información viral como proteínas antigénicas de superficie y transcriptasa inversa viral.

Se ha observado además la influencia hereditaria, por su alta incidencia en pacientes con inmunodeficiencias hereditarias y por un pequeño aumento en la incidencia en familiares de pacientes con enfermedades inmunológicas. También se ha visto un ligero incremento de incidencia en pacientes con enfermedades colágeno-vasculares, que alcanza un 10% en pacientes con síndrome de Sjögren de larga evolución.

Se ha hablado de la influencia de medicamentos como la fenitoína que suele producir un síndrome semejante a un linfoma, el cual parece generalmente al suspender el fármaco, pero que puede convertirse también en una neoplasia verdadera; lo cual podría implicar una influencia hereditaria que determine en que pacientes tenga este efecto el medicamento. (1)

1.3. EPIDEMIOLOGIA

Los linfomas son la séptima causa de muerte por neoplasias en los Estados Unidos; en el año de 1980 se diagnosticaron 30,000 casos nuevos, y llama la atención que este fenómeno tienda a ir en aumento año con año.

La prevalencia de linfomas presenta diferencias en diversas regiones geográficas. En los Estados Unidos existe una incidencia bimodal edad-específica, con el primer pico de los 15 a los 35 años y el segundo por arriba de los 50; un número considerable de pacientes del primer pico tienen la enfermedad de Hodgkin en la variedad de esclerosis nodular. Este primer pico no se encuentra en el Japón, mientras que la presencia de linfomas Hodgkin en niños menores de 10 años se ve en países subdesarrollados y tiene variedades histológicas y estadios más avanzados.

Algunos de los linfomas No Hodgkin tienen características epidemiológicas únicas, como el Linfoma Burkitt que se presenta en niños del Africa Central, o los linfomas abdominales productores de fragmentos de cadenas pesadas de inmunoglobulina, detectados en el Mediterráneo.

Estas observaciones y el reporte ocasional de brotes de la en

fermedad de Hodgkin sugieren la influencia ambiental o genética en su desarrollo.

Un excelente estudio epidemiológico sostiene que la enfermedad de Hodgkin puede ser una rara manifestación de alguna enfermedad común, y que los factores que aumentan el riesgo de exposición temprana a las infecciones como serían las familias numerosas y el hacinamiento, disminuyen el riesgo de padecer la enfermedad de Hodgkin (1).

1.4. CLASIFICACION.

Los linfomas se clasifican en dos grandes grupos: linfomas Hodgkin y linfomas No Hodgkin, cada uno de los cuales engloba distintos subgrupos que han ido cambiando con el paso del tiempo, lo cual ha dado lugar a dificultades en la interpretación de los casos reportados hace varios años.

El siguiente cuadro muestra la evolución de la clasificación histopatológica de la Enfermedad de Hodgkin, en uso desde 1966.

Jackson Parker 1947	Lukes Butler 1966	Conferencia Rye 1966
Paragranuloma	Linfocítico, histiocítico o ambos 1. Nodular 2. Difuso	Con predominio linfocitario
Granuloma	Esclerosis nodular	Esclerosis nodular
	Mixto	Celularidad mixta
	Fibrosis difusa	Depleción linfocitaria
Sarcoma	Reticular	

(1)

En cuanto a la clasificación de los linfomas No Hodgkin, generalmente se usa la propuesta por Rappaport, pero existen seis más, lo cual ha provocado confusión. Un grupo de hematopatólogos diseñó una "Formulación de trabajo para uso clínico", que se irá señalando dentro de paréntesis a lo largo de este trabajo.

De acuerdo a la clasificación de Rappaport, los linfomas pueden ser nodulares, con las células neoplásicas agrupadas simulando folículos linfoides, o difusos, sin agregación y con la conformación de los ganglios linfáticos borrada. Los clasifica además de acuerdo a sus características histológicas en "histiocíticos" (entrecomillado para indicar que son de origen linfoide, excepto algunos) y en linfocíticos, y estos últimos en bien y mal diferenciados.

La siguiente es la clasificación de linfomas No Hodgkin de Rappaport, basada en la histología general y el tipo celular.

Aunque útil sobre todo por su valor pronóstico, esta clasificación adolece del defecto de no tomar en cuenta que la gran mayoría de estos linfomas deriva de linfocitos B.

TIPO	PORCENTAJE
NODULAR	
Linfocítico mal diferenciado	40
Mixto, linfocítico e "histiocítico"	5
Histiocítico	5
DIFUSO	
Linfocítico	
Bien diferenciado	10
Mal diferenciado	10
Mixto, linfocítico e "histiocítico"	5
"Histiocítico"	25
Linfoblástico	
Indiferenciado	
De Burkitt	
No Burkitt (Pleomórfico)	
	(1)

Lukes y Collins propusieron una clasificación anatomopatológica alternativa, basada en características histológicas, inmunoglobulinas marcadoras de superficie y otros estudios inmunitarios, de 4 grupos básicos: los derivados de linfocitos B, T, U (indefinidos) e histiocitos.

El siguiente cuadro es la clasificación citológica propuesta por Lukes y Collins con el porcentaje de casos representado en la columna de la derecha:

TIPO DE LINFOMA	PORCENTAJE
DERIVADO DE LINFOCITOS B	68 a 70
Linfocitos pequeños (B)	
Linfocitos plasmacitoides	
Células del centro folicular	
Hendidas pequeñas	
Hendidas grandes	
No hendidas pequeñas	
No hendidas grandes	
Sarcoma inmunoblástico (B)	
Leucemia de células pilosas	
DERIVADO DE LINFOCITOS T	18 a 19
De pequeños linfocitos (T)	
Linfocitos contorsionados	
Linfocitos cerebriformes (Sézary, micosis fungoide)	
Sarcoma inmunoblástico (T)	
Células linfoepitelioides	
DERIVADO DE HISTIOCITOS	0.2
DERIVADO DE LINFOCITOS U (Indefinidos)	13
	(1)

1.5. LINFOMA HODGKIN

La Enfermedad de Hodgkin, proceso maligno de etiología aún os cura, ocurre con mayor frecuencia en adultos jóvenes y se presenta como u na linfadenopatía asintomática en la mayor parte de los casos. Correspon den a ella el 40% de los linfomas y tiene una distribución bimodal a los 25 y a los 75 años. (1,4)

1.5.1. MANIFESTACIONES CLINICAS.

Como ya se dijo, la enfermedad generalmente se presenta como un crecimiento ganglionar moderado, renitente, indoloro y asintomático, o bien acompañado de síntomas como fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y en ocasiones prurito. El crecimiento ganglionar puede ser hallazgo de exploración o incluso radiológico cuando la neoplasia es medias tinal; este cuadro es típico de gente joven que suele tener la variedad de esclerosis nodular. En el anciano hay mayor sintomatología inespecifi ca y en ocasiones no se puede encontrar el crecimiento ganglionar por ser éste abdominal, a ellos les corresponde con mayor frecuencia el tipo de depleción linfocitaria (1).

El noventa por ciento de los casos acusa crecimiento ganglio nar con la siguiente distribución: 75% cervical, 10 a 20 % axilar, 6 a 12% inguinal (3).

La fiebre en la enfermedad de Hodgkin generalmente es de tipo remitente, y en ocasiones es cíclica, conocida como fiebre de tipo Pel-Ebstein, caracterizada por presentarse por días o semanas, para después ceder.

El prurito se encuentra presente en el 12 a 25% de los pacien tes, pero por sí mismo no tiene valor pronóstico (1,3).

La fiebre, la sudoración nocturna y la pérdida de peso, deno minados en conjunto síntomas B, se relacionan en cambio con un mal pronós tico.

La presencia eventual de dolor, inducida por la ingesta de al dcohol, puede atribuirse a la infiltración densa de eosinófilos en los si tios invadidos por el tumor, y puede ser útil para tomar biopsias.

En ocasiones las manifestaciones iniciales pueden ser un sín drome de vena cava superior o una compresión medular.

1.5.2. MODO DE DISEMINACION

Existen varias teorías sobre el origen y modo de diseminación; la primera, sostenida por Standford, sugieró que la enfermedad es de ori gen unifocal y que al principio se disemina por contigüidad. Este enfo que no toma en cuenta dos cuestiones: el alto grado de invasión a los gan glios linfáticos retroperitoneales y la invasión común al bazo, que no tiene linfáticos aferentes.

Kaplan, por otra parte, cree que los ganglios retroperitonea les son invadidos por vía retrógrada a través del conducto torácico, pun to de vista difícil de aceptar por ser necesaria la oclusión casi total del mismo por células neoplásicas para que se pudiera llevar a cabo.

Smithers ha propuesto una teoría alternativa, denominada hi pótesis de susceptibilidad, en la que la célula maligna circula libremente, aunque sólo prospera en sitios preferenciales. Es difícil entender en este contexto la curación con radioterapia local.

Hay datos para pensar en una diseminación hematógica como es la presencia de células de Sternberg-Reed en circulación y la diseminación a bazo. Ya avanzada, la enfermedad se disemina probablemente por esta vía al hígado, médula ósea, hueso, piel, cerebro y riñones, apareciendo, si antes no los había síntomas inespecíficos. Es común el dolor óseo en estas etapas por la lesión osteoblástica conocida como ebúrnea. Finalmente los pacientes fallecen por infecciones asociadas.

La incidencia de compromiso orgánico en la enfermedad de Hodgkin presenta los siguientes porcentajes de distribución:

Pulmones	60%
Mediastino	60
Bazo	40
Timo	26
Riñones	13
Hueso	10 a 35
Piel	10 a 20
Médula ósea	9 a 28
Utero	9
Corazón	8
Ovario	5
Vejiga	5
Hígado	5
Paravertebral	4
SNC	2
Testículo	1

(3)

1.5.3. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

El linfoma Hodgkin deberá diferenciarse de crecimientos ganglionares de tipo infeccioso como los secundarios a faringitis, síndromes virales, mononucleosis infecciosa o toxoplasmosis, sobre todo si se trata de gente joven. En el anciano siempre deberá descartarse neoplasia de cabeza o cuello.

Una regla general con fines diagnósticos es biopsiar cualquier linfadenopatía de 1 cm o más que persista por más de 4 a 6 semanas.

En caso de adenopatía hilar el diagnóstico diferencial deberá hacerse con sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis y carcinoma pulmonar.

En ocasiones el diagnóstico ha sido histopatológico en un bazo extirpado por anemia hemolítica autoinmune o púrpura trombocitopénica idiopática. (1,3)

1.5.4. DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO.

Dos recomendaciones deberán tenerse siempre presentes, la primera es evitar los cortes por congelación, ya que pueden modificar la arquitectura del ganglio y semejar una neoplasia de otro origen y la segunda recordar que el diagnóstico es difícil y que requiere de un hematopatólogo experimentado.

La célula patognomónica de esta enfermedad es la de Sternberg-Reed, aunque puede observarse en casos de carcinoma mamario o mononucleosis infecciosa.

De acuerdo a sus características histopatológicas, estas neoplasias se dividen en cuatro grandes grupos según la Conferencia de Rye de 1966:

Variedad de predominio linfocitario
Variedad de esclerosis nodular
Variedad celularidad mixta
Variedad con depleción linfocitaria.

1.5.5. ALTERACIONES INMUNITARIAS.

En estos pacientes se encuentra anergia cutánea, un defecto funcional de los linfocitos T, y una notoria incompetencia inmunitaria sobre todo de tipo celular que favorece las infecciones oportunistas (1,3).

1.5.6. ALTERACIONES HEMATOLOGICAS.

Es común encontrar anemia normocítica normocromica moderada y ocasionalmente se halla una anemia hemolítica Coombs positiva.

La velocidad de eritrosedimentación se encuentra elevada y se relaciona con la actividad de la enfermedad.

En la serie blanca, estos pacientes semejan una reacción leucemoide con linfocitosis importante (hasta 67 000 por mm³) y trombocitosis. La linfopenia suele verse en estadios avanzados.

En la médula ósea es común encontrar aumentada la relación mielóide-eritroide y presencia de eosinofilia, sin ser esto dato de una invasión tumoral, que se demostraría por la presencia de células de Stern berg-Reed.

1.5.7. DIVERSOS PROBLEMAS CLINICOS.

Estos surgen generalmente de la insuficiencia de la médula ósea, bacteriemia o infecciones.

Deberá sospecharse de microorganismos como el Pneumocystis carinii, tanto en su variedad pulmonar como meníngea. Otro problema frecuente hasta en un 20% de los pacientes es la presencia de Herpes zoster.

La complicación aguda más grave es la compresión de la médula espinal causada por crecimiento de masas tumorales o por colapso de un cuerpo vertebral.

Ya antes habíamos hablado de la posibilidad de un Síndrome de vena cava superior, cuando el ganglio involucrado se encuentra a ese nivel. (1)

1.5.8. ESTADIFICACION.

La importancia de una adecuada estadificación se centra en su valor pronóstico, sobre todo en la medida en que las decisiones terapéuticas se basan en ella.

El siguiente cuadro muestra la clasificación de los linfomas por estadios:

- I Invasión de una sólo región de ganglios linfáticos (I) o de un sólo órgano o sitio extralinfático (I_E)
- II Invasión de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (II) o invasión localizada de un órgano o sitio extralinfático y de una o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (II_E).
- III Invasión de regiones de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III) que también puede acompañarse por invasión del bazo (III_S) o por invasión localizada de un órgano o sitio extralinfático (III_E) o ambos (III_{SE}).
- III₁ Invasión limitada a las estructuras linfáticas en la porción superior del abdomen, o sea, el bazo, o los ganglios linfáticos esplénicos, celiacos o del hilio hepático, o cualquier combinación de éstas.
- III₂ Invasión de los ganglios linfáticos de la porción inferior del abdomen, o sean los para-aórticos, ilíacos o mesentéricos, con o sin invasión de los ganglios esplénicos, celiacos o del hilio hepático.
- IV Invasión difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, coincidiendo o no con invasión de ganglios linfáticos.

(1)

Tanto la presencia de fiebre como la sudoración nocturna, y una pérdida de peso inexplicable del 10% o más en los 6 meses previos al estudio del paciente, se representan con la letra B. La ausencia de ellos se representa con la letra A.

Para la adecuada estadificación se han propuesto los siguientes procedimientos:

A. Procedimientos necesarios para la estadificación:

1. Biopsia quirúrgica adecuada, revisada por un hematopatólogo.
2. Historia clínica cuidadosa que anote si existe fiebre, sudoración, prurito y pérdida de peso por causas desconocidas.
3. Exploración clínica detallada y cuidadosa, que preste particular atención a las regiones de los ganglios linfáticos, el anillo de Waldeyer y que determine el tamaño del bazo e hígado
4. Exámenes de laboratorio necesarios:
 - a. BH completa incluyendo VSG
 - b. Fosfatasa alcalina sérica
 - c. Evaluación de funcionamiento renal
 - d. Pruebas de función hepática.
5. Estudios radiológicos
 - a. Rx. de tórax (posteroanterior y lateral)
 - b. Linfangiograma bilateral de ambas extremidades inferiores
 - c. Tomografía y ultrasonido de abdomen si no se efectúa laparotomía.
 - d. Serie ósea metastásica. (Vértebra torácicas y lumbares, pelvis, brazos y zonas dolorosas).

B. Procedimientos necesarios en ciertas condiciones:

1. Tomografía de tórax, si hay sospecha de lesión en las radiografías.
2. Biopsia de médula ósea en caso de:
 - a. Presencia de fosfatasa alcalina elevada
 - b. Anemia o disminución de algún otro elemento sanguíneo inexplicable.
 - c. Presencia de otros signos de enfermedad ósea (gammagráficos o radiográficos)
 - d. Enfermedad generalizada estadio III o mayor.
3. Si las decisiones del tratamiento dependen de la identificación de la enfermedad abdominal, se hará laparotomía exploradora y esplenectomía.

La laparotomía estadificadora fue introducida en 1968 por el grupo de Standford, con base en el hallazgo de que hasta un 30% de los pacientes con bazos normales tenían invasión linfomatosa, y la esplenomegalia clínica es un 25% de los casos no tuvo relación con invasión tumoral alguna. Durante este procedimiento deberán tomarse las siguientes biopsias dirigidas: dos con aguja, de cada lóbulo hepático; una en cuña, del borde hepático; de zonas sospechosas, esplenectomía y biopsias de ganglios linfáticos del retroperitoneo, marcadas previamente con el linfangiograma; del hilio hepático y ooforopexia en mujeres en edad reproductiva. Mortalidad operatoria de 0.5 a 1.5%.

C. Procedimientos auxiliares.

1. Gammagramas del esqueleto
2. Gammagramas del hígado y tazo
3. Exploración con talio de todo el cuerpo
4. Calcio y ácido úrico séricos
5. Estimación de la hipersensibilidad retardada.

1.5.9. TRATAMIENTO.

La mortalidad por la enfermedad de Hodgkin ha disminuido en un 30% durante los últimos años gracias a los avances realizados en la quimioterapia y la mejoría en las técnicas de radioterapia, sobre todo tras el surgimiento del acelerador lineal de megavoltaje.

La siguiente tabla muestra los tratamientos recomendados en el año de 1975 (3) de acuerdo al estadio y el porcentaje de supervivencia a 5 años respectivo:

ESTADIO	TRATAMIENTO	PORCENTAJE
IA, IIA, I _E A, II _E A	Manto extenso o Y invertida	90
IIIA, III _S A, III _{SE} A	Radiación total nodal	70 a 80
IIB, IIIB, III _S B	Radiación total nodal + COPP o sólo COPP	40
IVA, IVB	COPP o MOPP	40 a 50

De gran valor pronóstico es la ausencia de recurrencia en los dos primeros años, lo cual nos asegura remisiones prolongadas y sobrevidas más largas.

Analizaremos brevemente cada uno de los tratamientos:

a) Radioterapia de campo invadido. Consiste en la radiación dirigida a la región afectada. Es sobretodo útil en el paciente con variedad de predominio linfocitario y lesión en cuello, en quien se sabe que la diseminación a abdomen es muy poco frecuente. Se utilizan 3,500 a 4000 rads.

b) Radioterapia de campo extenso. Proporciona tratamiento a los ganglios cervicales, axilares, mediastinales y para-aórticos superiores. El campo de Y invertida se utiliza para irradiar los ganglios retroperitoneales. Con este tipo de irradiación se logra un 90% de sobrevidas, incluso a 10 años, sobre todo en las variedades de esclerosis nodular y celularidad mixta. El bazo, aún de tamaño normal, se debe incluir en la radioterapia y se debe evaluar el hígado por laparoscopia o laparotomía.

c) Radiación total nodal. Radia las zonas del campo en manto y Y invertida, así como el bazo; se utiliza en todos los pacientes sintomáticos y en los estadios III, en ocasiones se ha complementado con quimioterapia.

d) Quimioterapia. El estadio III también ha sido tratado a base de quimioterapia, con un 100% de tasa de remisión. Algunos estudios demuestran la superioridad de la quimioterapia de combinación con MOPP (mostaza nitrogenada, oncovin* vincristina, procarbazona y prednisona), sobre la radioterapia. La variedad de esclerosis nodular estadio IIIB sí se beneficia con la combinación de ambas, lo que en los otros casos aún no se ha demostrado.

Todos los pacientes con estadios IV deben ser tratados con quimioterapia, ya sea con la combinación MOPP, o con cualquiera otra igualmente eficaz, como puede serlo ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina). En caso de respuesta negativa a estos dos esquemas terapéuticos, no debe esperarse una remisión ni sobrevida prolongada, es mejor entonces usar un sólo agente citotóxico para equilibrar los efectos adversos de los anteriores; éste puede ser por ejemplo procarbazona o algún otro alquilante.

Son factores de mal pronóstico: la sintomatología (B), una gran masa mediastinal, más de cuatro nódulos esplénicos, estadio III₂, etc.

Los efectos secundarios de la quimioterapia son la mielosupresión (el más grave), esterilidad inconstante y, sobre todo en hombres náusea y vómito, además de los efectos adversos específicos de cada agente.

Los efectos secundarios de la radioterapia son náuseas y vómito, ulceración gastrointestinal y supresión de la médula ósea, además de mielitis por radiación, neumonitis, pericarditis y a la larga fibrosis tanto de la zona tratada como de tejidos blandos y médula ósea.

La combinación de ambos ha aumentado el riesgo de leucemias y otros tipos de linfomas a largo plazo.

1.6. LINFOMA NO HODGKIN.

Como la enfermedad de Hodgkin, este grupo de neoplasias también se origina en el tejido linforreticular y clínicamente afecta los ganglios linfáticos, sin embargo hay diferencias en cuanto a sus células de origen, distribución por edades, cuadro clínico, estadio inicial, complicaciones y respuesta al tratamiento. Estas enfermedades no constituyen una entidad clínica única, sino que comprenden un amplio espectro que varía desde el Linfoma Burkitt de los niños africanos, hasta el linfoma difuso y nodular de los adultos. La mayoría de estas neoplasias son de células B monoclonales.

1.6.1. MANIFESTACIONES Y DIAGNOSTICO CLINICO.

Los linfomas No Hodgkin casi siempre se presentan como un crecimiento localizado o generalizado de los ganglios linfáticos, indoloro, con o sin hepatoesplenomegalia, y no es raro que se presente como una masa abdominal. Es común la invasión al anillo de Waldeyer. El sitio de aparición de la enfermedad puede ser una o varias lesiones en el pulmón, los huesos, el aparato digestivo, o la piel; la invasión al tracto reproductor puede ocurrir por contigüidad o por diseminación hematógena, y rara vez se diagnostica clínicamente; por el momento sólo hay 19 casos reportados de linfoma primario uterino o cervical, aunque la diseminación a estos órganos es común.

En los pacientes con Linfoma No Hodgkin son menos frecuentes los síntomas B, y su influencia negativa sobre el pronóstico es menos precisa que para la enfermedad de Hodgkin.

La edad de presentación es de los 40 a los 50 años, y algunos como los linfomas nodulares tienen una evolución muy tórpida.

1.6.2. ANATOMIA PATOLOGICA.

Al igual que en el linfoma Hodgkin el diagnóstico histopatológico no es fácil y requiere de una persona ampliamente entrenada en la observación de estos cortes, especialmente un hematopatólogo; la clasificación vigente es la de Rappaport, aunque con el desarrollo de técnicas de inmunodiagnóstico, probablemente cambie en el futuro.

1.6.3. ALTERACIONES INMUNITARIAS.

La respuesta inmune está menos alterada que en la enfermedad de Hodgkin, pueden encontrarse defectos en las reacciones de hipersensibilidad tardía en el linfoma histiocítico difuso. En el linfoma linfocítico nodular mal diferenciado en fase avanzada suelen estar reprimidas la reactividad cutánea y la respuesta a la fitohemaglutinina. Con mayor frecuencia que en la enfermedad de Hodgkin se pueden encontrar alteraciones de la respuesta inmune de tipo humoral, con hipo o hipergammaglobulinemia y gammopatía monoclonal. Afectándose tanto la respuesta humoral primaria como la secundaria.

1.6.4. ALTERACIONES CROMOSOMICAS.

Es frecuente encontrar material adicional en el extremo del cromosoma 14 (14q+) en linfomas de células B, linfoma Burkitt, y en pacientes con ataxia telangiectasia que se sabe están propensos a las neo-

plasias linfocíticas, lo cual sugiere que no es cuestión de azar sino probablemente una característica de la neoplasia.

1.6.5. ESTADIFICACION.

Comunmente se utiliza la clasificación anteriormente descrita de Ann Arbor para el linfoma Hodgkin. Sin embargo, no tiene tanto valor pronóstico como en esa enfermedad, y la secuencia diagnóstica también es distinta por la mayor frecuencia de localización extraganglionar; es más, algunos autores no consideran que haya diferencias entre los estadios III y IV, sobre todo en lo relacionado a la respuesta terapéutica. La laparotomía diagnóstica no está tan justificada como en la enfermedad de Hodgkin, y el tratamiento a grandes rasgos limita a la radioterapia para la enfermedad localizada en estadios I y II y a la quimioterapia para el III y IV.

Los procedimientos se guían de acuerdo al tipo histológico y la historia natural del mismo, por ejemplo: en el 80% de los pacientes con patrón nodular, el diagnóstico histológico más probable es de linfoma linfocítico o celular mixto y el 80 a 90% de estos pacientes estará en estadios III o IV, que se pueden establecer con biopsias con aguja y linfangiografía sin necesidad de una laparotomía. Si la linfangiografía es positiva, el 90% tendrán invasión a bazo e hígado.

En las variedades linfocítico mal diferenciado y linfocítico bien diferenciado, así como las celulares mixtas, la invasión a la médula ósea se ve en un 50 a 60%, por lo cual se debe realizar una biopsia múltiple de cresta ilíaca. Las biopsias por aspiración aquí no son adecuadas.

El linfoma histiocítico es más frecuentemente extraganglionar en el anillo de Waldayer o local extralinfático en huesos, cerebro, testículos, etc.; la invasión inicial a médula ósea es baja (15%) y la de hígado también (20%), por lo cual la estrategia consiste en investigar si se encuentra en estadio III, para lo cual es satisfactoria una linfangiografía o venocavografía, y aún la exploración con tomografía computarizada.

1.6.6. TIPOS DE TUMORES.

En esta sección se describirán las características más representativas de cada uno de los diferentes tipos de linfoma No Hodgkin.

a) Linfoma linfocítico nodular mal diferenciado. Es el más común, se presenta en adultos mayores de 40 años. Acusa crecimiento ganglionar, a menudo retroperitoneal o abdominal de evolución tórpida por años. Al crecer puede producir síntomas por compresión e hiperesplenismo. En un 85% de los casos invade la médula ósea. Generalmente toma un curso más agresivo meses o años después de iniciado, con la aparición de síntomas B de pronóstico desalentador.

b) Linfoma nodular de tipo celular mixto. Es muy semejante al anterior, pero con menor invasión a la médula ósea y suele asumir masas abdoinales muy voluminosas. A diferencia del anterior, el pronóstico y la respuesta a la quimioterapia son favorables.

c) Linfomas difusos. El linfoma linfocítico difuso bien diferenciado es semejante a la leucemia linfocítica crónica. Los linfomas linfocíticos difusos mal diferenciados y los difusos de células mixtas, son semejantes a los nodulares, pero se diseminan más rápidamente, y, aunque su respuesta a la quimioterapia es buena, la supervivencia no ha mejorado. Los linfomas histiocítico difuso y nodular, tienen un porcentaje de

invasión relativamente bajo a la médula ósea, pero su invasión a los demás tejidos es muy alta; responden bien a la radioterapia y cuando están diseminados, a la quimioterapia, con remisión a 5 años en un 60 % de los casos.

d. Linfomas nodulares histiocíticos. Se consideran por su comportamiento junto con los histiocíticos difusos.

e. Linfomas linfoblásticos. Se observan con mayor frecuencia en niños o adolescentes, sobre todo del sexo masculino. Generalmente se presentan con crecimiento ganglionar supradiaphragmático. Estos tumores derivan de linfocitos T, atacan el sistema nervioso central y dos o tres meses después del diagnóstico presentan una leucemia aguda. Debido a su presentación sistémica, su tratamiento es a base de quimioterapia combinada, empleando los regímenes de la leucemia linfoblástica aguda. La sobrevida global es corta.

f. Linfoma Burkitt. Derivado de linfocitos B, fue detectado por Burkitt en niños africanos, en quienes la correlación con virus Epstein-Barr es estrecha. Predomina en los varones, y la edad media de aparición es a los 7 años en Africa y a los 11 en Estados Unidos. En Africa representa típicamente en los huesos de la mandíbula, con diseminación al abdomen, específicamente a ovario, así como a mamas y meninges. En los niños americanos el tumor es generalmente abdominal. La respuesta a la quimioterapia con sólo un agente alquilante es buena, pues se han reportado remisiones a largo plazo.

1.6.7. TRATAMIENTO.

a. Radioterapia de campo invadido. Se utiliza en los estadios I o II, sobretodo en los de tipo nodular, donde la recurrencia es casi igual a cero, usando 4,400 rads. Paradójicamente, el linfoma histiocítico difuso, el más maligno, tiene excelentes sobrevidas si en verdad está bien localizado. El problema de estos linfomas es la localización visceral no accesible a la radioterapia.

b. Quimioterapia. Es el tratamiento de elección para los linfomas en estadios III y IV. Para los linfomas linfocíticos mal diferenciados, la quimioterapia de combinación ha dado los mejores resultados (alquilantes, alcaloides vinca y prednisona). Para los linfomas nodulares mixtos la quimioterapia de combinación ha demostrado ser muy superior a la monodroga con remisiones prolongadas. Para los linfomas linfocíticos bien diferenciados, el tratamiento recomendable es el conservador; con un solo agente, clorambucil generalmente, cuando hay progresión de la enfermedad. Para el resto de los linfomas difusos se elige una combinación de agentes citotóxicos, ya que su desdiferenciación los hace muy agresivos, y si se logra la remisión completa, se obtienen buenas sobrevidas.

Se ha probado la combinación de radioterapia y quimioterapia múltiple para estadios avanzados, con buenos resultados aparentes.

En ocasiones se ha intentado la radioterapia ganglionar total para linfomas nodulares histiocíticos, con buenos resultados, pero el problema es que en caso de recurrencia, su uso limita la posibilidad de emplear quimioterapia.

c) Inmunoterapia. Se han obtenido buenos resultados aunando a la quimioterapia la vacunación con BCG para este tipo de linfomas, sobre todo el nodular histiocítico.

1.6.8. COMPLICACIONES DE LOS LINFOMAS HODGKIN Y NO HODGKIN.

a. Crecimiento progresivo de los ganglios linfáticos con compresión de los órganos vecinos como la cava superior, las vías respiratorias, el tubo digestivo y las vías urinarias.

b. Infiltración directa al parénquima pulmonar, la pleura, el pericardio, el corazón, el tubo digestivo, las vías biliares, el sistema nervioso central y las meninges.

c. Alteraciones hematológicas por invasión de la médula ósea con anemia, neutropenia y trombocitopenia (que pueden también ser causadas por el hiperesplenismo), agravadas por la terapéutica.

d. Alteraciones metabólicas. Hiperuricemia, hipercalcemia, hipergammaglobulinemia.

e. Daño por la radioterapia o quimioterapia, que incluye la infertilidad y el riesgo de neoplasia a largo plazo, de otro origen.

2. LINFOMAS Y EMBARAZO

2.1. LINFOMA HODGKIN Y EMBARAZO

2.1.1. INFLUENCIA DEL EMBARAZO SOBRE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN.

A principios de siglo este concepto causó grandes controversias que hasta la actualidad no han podido aclararse. Gemmell mencionó en 1923, que estas pacientes cursaban con oligomenorrea y que sus posibilidades de embarazo eran bajas. Con el paso del tiempo se fueron acumulando más casos; Kasdon reporta en 1949 (6) una revisión de 29 casos que se habían consignado en la literatura, con buena respuesta a la radioterapia. Fue en 1956 cuando Southam (5) hace referencia en un artículo, a la influencia que la neoplasia pudiera ejercer sobre la gestación, mencionando que las pacientes embarazadas con enfermedad de Hodgkin tenían una menor supervivencia que las que no lo estaban, y que si el embarazo se asociaba a un Hodgkin en fase activa, se pronóstico era peor que si la neoplasia se encontraba en remisión.

Barry publica en el año 1962 (7) un artículo que ha servido de prototipo en el tópico y que aclaró muchas de las dudas existentes hasta ese momento. Revisando la casuística de la institución donde trabajaba, encontró 347 casos de linfoma Hodgkin en mujeres en edad reproductiva, de las cuales 84 lograron 112 embarazos. Con estas cifras obtuvo controles en la misma población, pudo concluir que la gestación no tiene efectos adversos en el tiempo medio de supervivencia y que el aborto terapéutico no modifica en ninguna forma el curso de la enfermedad. Una de sus aportaciones más valiosas fue la recomendación de que una paciente con enfermedad de Hodgkin espere 2 años de remisión antes de buscar una gestación, no porque la gestación afecte la evolución de la enfermedad, sino porque se ha demostrado que la paciente que logra dos o más años de remisión tiene supervivencias mucho mayores y remisiones más prolongadas, lo cual trae consigo ventajas tanto médicas como sociales para la madre y el producto.

Con el paso del tiempo parece haber surgido un consenso en torno a que la enfermedad de Hodgkin no se ve afectada ni favorablemente ni desfavorablemente por la gestación; el hallazgo de que la supervivencia era mayor en pacientes embarazadas es de tipo coincidental, ya que estas pacientes obviamente tenían estadios más tempranos y variedades menos agresivas.

Actualmente el acuerdo de los médicos clínicos sobre esta falta de efectos parece ser mundial, pero como prueba de que no es un asunto cerrado, hay algunos artículos recientes sobre investigación básica que reavivan la curiosidad sobre la posibilidad de la existencia de estos efectos, por ejemplo el publicado por Melmed (8) en 1983, que demuestra que la gonadotropina coriónica humana puede estimular la proliferación de las células de linfoma de rata in vitro, o, contradiciéndolo más recientemente Morosonen 1985 (9), quien tras inyectar ratas preñadas, con células de linfoma, encontró que si lo hacía en lo que correspondería al primer trimestre de la gestación, no desarrollaban tumores hasta el postparto, en contraste con los controles; si las inyectaba en el tercer trimestre, los tumores aparecían más tardíamente y eran de menor tamaño en tanto el embarazo existía, pero en el postparto la mortalidad igualó la de los controles. La formación de anticuerpos contra antígenos oncofetales pudiera ser la explicación.

2.1.2. EFECTOS DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN SOBRE LA GESTACION, EL PARTO, PUERPERIO Y LA FERTILIDAD.

Se ha demostrado a lo largo de toda la literatura que la enfermedad de Hodgkin por sí misma no afecta la capacidad de embarazo, en vista de la aparición de nuevos casos de gestación tanto durante la enfermedad activa como después de su remisión. El compromiso de la fertilidad, como se verá más adelante, depende más bien de la terapéutica empleada.

Es obvio que estadios avanzados de la enfermedad o variedades muy agresivas y de rápido crecimiento, sí van a comprometer la fertilidad e incluso cursarán con opso y oligomenorrea, lo cual no es privativo de esta neoplasia sino de cualquier enfermedad general grave.

El efecto propuesto por Berkeley y Boney en 1913 en el sentido de que la enfermedad de Hodgkin causaba abortos, ha sido refutado, pues en la serie de Kadson (6), sólo 3 pacientes de 42 tuvieron abortos espontáneos y en la serie de Myles (10), la incidencia de abortos es del 8 %, no mayor a la encontrada en la población general.

En el embarazo ya establecido no se han encontrado efectos adversos, no aumenta el índice de prematurez, ni el sangrado uterino, como antes se propuso. Mucho se habló de la transmisión fetoplacentaria de la enfermedad; Kadson sugirió un 9% de frecuencia, pero fue. el caso publicado por Priesel y Winkelbauer en 1925 el que llamó la atención sobre esta posibilidad, ya que encontraron un bebé que a los 4½ meses falleció de Hodgkin, hijo de una madre fallecida por la enfermedad, y anecdóticamente la partera refería recordar que la placenta tenía nodulaciones anormales. Nunca se pudo corroborar la verdadera transmisión transplacentaria y posteriormente en la literatura no ha aparecido ningún otro caso, aunque la diseminación hematógena es posible y ya ha sido demostrada por la presencia de células de Sternberg-Reed circulantes (4).

Por cierto que la vía de obtención del producto no depende de la enfermedad y la indicación es generalmente de tipo obstétrico, excepto cuando se apresura el nacimiento con la finalidad de poder realizar una estadificación adecuada o un tratamiento que no someta a riesgos al producto, sobre todo si se encuentra ya maduro (11,12).

2.1.3. EFECTOS DE LOS PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS SOBRE LA GESTACION.

Como ya se precisó en la introducción, el pronóstico de la paciente en gran medida de una adecuada estadificación, y dos de los procedimientos importantes para ella, conllevan riesgos fetales.

El primero es el uso de los radioisótopos, que tan útiles son en este caso, comb la linfangiografía, pero que conllevan un gran peligro por la radiación al feto, y que una vez que el útero crece en el abdomen y modifica la anatomía, ya no tiene valor diagnóstico.

Thomas en 1976 (13), recomienda realizar la linfangiografía con sólo una placa a las 24 hrs; la dosis de radiación al feto es menor a un rad, que no ha demostrado efecto adverso y que puede brindar muy buena información sobre la probable diseminación abdominal de la enfermedad, pero aún así se prefiere evitarla en el primer trimestre.

El otro procedimiento de gran utilidad es la laparotomía estadificadora, que no es recomendable durante la gestación por el riesgo que corre el feto.

Queda con esto claro que una adecuada estadificación es muchas veces imposible y que las decisiones deberán basarse en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y su comportamiento de acuerdo a las distintas variedades histológicas.

Es esta razón la que arguyen ciertos autores (3), para practicar un aborto terapéutico si se detecta una gestación del primer trimestre en estas pacientes.

2.1.4. EFECTOS DE LA TERAPIA INSTITUIDA PARA EL TRATAMIENTO DE UNA ENFERMEDAD DE HODGKIN SOBRE EL FETO.

La evolución de la radioterapia y la quimioterapia ha modificado la historia de los pacientes con este tipo de neoplasias al lograr sobrelividas a largo plazo y remisiones prolongadas, pero dado que ambas tienen como mecanismo de acción básico el ataque y destrucción de células de rápido crecimiento y reproducción, el feto formado por células con estas características se encuentra bajo gran riesgo.

Con el surgimiento de mejoras técnicas en la radioterapia, como es el surgimiento del acelerador lineal, el riesgo fetal puede minimizarse.

Sweet en 1976 (14), hace una revisión de los efectos de la radioterapia y concluye que:

a) De estudios en animales se deduce que, cuanto menor sea la edad gestacional de éstos, tanto mayores serán los efectos adversos de la radiación.

b) De los hallazgos en personas sometidas al efecto de la bomba atómica se demuestra que el riesgo de anomalías del sistema nervioso central aumenta de acuerdo a la dosis, lo mismo que la incidencia de otras malformaciones y alteraciones cromosómicas.

c) En los 50 años de experiencia en radiación humana con fines diagnósticos se ha encontrado que aplicada antes de la semana 20 de gestación puede producir anomalías congénitas, especialmente retardo mental y microcefalia.

d) La irradiación paterna antes de la concepción y la fetal intrauterina aumenta el riesgo de neoplasia de la niñez en ese producto.

Actualmente se propone que pacientes en la última mitad del embarazo pueden recibir radioterapia a la zona afectada, si ésta es supradiafragmática, con la técnica en manto, que da protección adecuada al útero, Becker y Hyman en 1965 (15) se valieron de un fantasma fetal para hacer mediciones de la dosis que recibiría bajo distintas circunstancias y edades gestacionales, encontrando que hay poca dispersión de la radiación del campo en manto hacia la posición ocupada por el feto temprano en la gestación, debido a la distancia entre el útero y la parte inferior del campo, pero la susceptibilidad fetal a los efectos teratogénicos es mayor a estas edades. A medida que el embarazo avanza y el útero se vuelve intrabdominal, se encuentra más cerca de la zona radiada y se incrementa la dosis al feto, que en este momento es menos susceptible de ser dañado.

Sin embargo, cuando la terapia es abdominal o pélvica, el riesgo fetal es del 50% para desencadenar malformaciones.

Tanta es la importancia de este efecto, que la Dra. Jacobs en 1981 (12), defiende el aborto terapéutico antes de la semana 20 y la inducción temprana, lo cual ha recibido un gran rechazo, como lo demuestran las cartas de la Dra. Chapman y el Dr. Mazanec (16,17), sustentadas en el

bajo riesgo de la quimioterapia demostrado por la literatura, si es usada en el segundo o tercer trimestres y el riesgo ya conocido de un aborto de principios del segundo trimestre, que se vería justificado si es necesaria la radioterapia pélvica, o cuando se ha sometido inadvertidamente a radio terapia una gestación y la dosis calculada para el feto es mayor a 10 rads, la dosis máxima permitida que no se ha relacionado con daño fetal. (11)

En cuanto al riesgo de la quimioterapia, cuya utilidad ha sido más que demostrada, Sweet (14) concluye de su revisión que:

a) En estudios con animales, los agentes citotóxicos han causado alteraciones de la organogénesis, aunque esto no sea extrapolable a humanos.

b) Los estudios en humanos han mostrado que la progenie tiene bajo peso al nacer, independientemente del agente, la dosis o el tiempo de administración.

c) Excluyendo los datos para la aminopterina que se usó como aborticida inclusive, el porcentaje de malformaciones fue de 5%. Nicholson (18), en su estudio de citotóxicos concluye también que cuando se administran en el primer trimestre, el riesgo existe en bajos niveles, pero que administrados en el segundo y tercer trimestres, ya sea solos o en combinación, son seguros, ya que hasta el momento no han demostrado ser causantes de malformaciones mayores.

d) La presencia de leucemia aguda en pacientes previamente tratados con quimioterapia para una enfermedad de Hodgkin, alerta sobre la posibilidad de que el feto desarrolle una neoplasia de este tipo a largo plazo.

e) Desconocemos hasta el momento el efecto de la quimioterapia futura sobre el producto o su progenie, ya que su potencial como mutágeno está bien demostrado y su acción sobre gónadas en formación se da en esa gestación.

El trabajo de parto prematuro no es poco común en mujeres que recibieron quimioterapia, y parece que ocurre cuando las condiciones tóxicas en la madre son más pronunciadas y el efecto inmunosupresor mayor, para ambos, por lo cual debe hacerse una inducción electiva basada en la recuperación hematológica materna. (11)

Numerosas referencias en la literatura están de acuerdo con los datos previos, como son la de Hennessy en 1963 sobre baja teratogenicidad de radiación supradiafragmática (19). La de Holmes de 1978 (20), que añade el concepto de que ambas, la radioterapia y la quimioterapia, administradas juntas, sí aumentan el riesgo de malformaciones y comprometen la fertilidad; punto de vista apoyado por McKeen en 1979, quien en su trabajo preliminar de revisión (21) encuentra 4 niños con malformaciones en el grupo en que se presentó un embarazo durante la enfermedad y recibió tratamiento, además de 6 prematuros, 3 niños anormales, 4 abortos y 2 óbitos en el grupo postratamiento y en remisión, siendo de 75 su casuística. Otros autores con sus casos particulares han obtenido buenos resultados perinatales, ya sea con quimioterapia o con radioterapia (22,23,24, 12)

La evaluación estadística de estos casos es muy difícil por la falta de controles adecuados como lo estipula Simon (25) en su análisis del trabajo de Holmes, pero aún así, la aparición de mayor número de casos está empezando a dar luz sobre las incógnitas.

En conclusión, aunque tanto la radioterapia como la quimioterapia son potencialmente teratogénicas, pueden usarse con cierta seguridad bajo circunstancias específicas. La radiación con protección adecuada, puede ser útil en enfermedad supradiafragmática en el primer trimestre.

Posteriormente sólo para áreas alejadas del feto. La quimioterapia se indica para la neoplasia progresiva, infradiaphragmática o generalizada, con buena respuesta a los medicamentos citotóxicos y administrados preferentemente en el segundo o tercer trimestres.

2.1.5. CONVENIENCIA Y POSIBILIDADES DE UN EMBARAZO ULTERIOR EN UNA PACIENTE TRATADA POR UN LINFOMA HODGKIN.

La probabilidad de mantener la función ovárica, embarazarse y tener un hijo normal, son incógnitas que deben discutirse con la paciente joven que tiene un Hodgkin en remisión.

Ya sabemos que la enfermedad por sí misma no tiene efectos adversos sobre la función gonadal, sin embargo la radioterapia a abdomen o pelvis puede dar por resultado una insuficiencia ovárica o esterilidad, pese a la ooforopexia al momento de la laparotomía estadificadora. La radioterapia de manto extenso, en cambio, no suele comprometer la fertilidad.

La quimioterapia en términos generales no compromete la fertilidad, aunque es un riesgo, como lo demostró de Vita en 1981 (26).

La radiación total ganglionar cursa con esterilidad permanente inevitable.

En base a esto algunos autores abogan porque la paciente con enfermedad de Hodgkin no se embarace, tanto por el riesgo de recurrencia durante la gestación como por los problemas para su detección, tratamiento adecuado y efectos de éste sobre el feto. Otros han recomendado un lapso de remisión completa de 2 años antes de permitirse la concepción.

En un reporte reciente de Horning (27), se evaluó la función reproductora en forma retrospectiva en 103 mujeres menores de 40 años tratadas por enfermedad de Hodgkin con radiación ganglionar total, quimioterapia o ambas.

Cuando se realizó la radiación pélvica se llevó a cabo una ooforopexia previamente, durante la laparotomía estadificadora, fijando los ovarios con material inabsorbible y marcándolos con grapas de plata, para protección posterior con plomo.

La infertilidad se relacionó directamente a la exposición gonadal a la terapia y a la edad de la paciente durante el tratamiento, siendo el grupo más afectado el que recibió ambos esquemas.

Del estudio de Holmes (20) se dedujo mayor riesgo de malformaciones fetales si se usaban ambos tratamientos, y las esposas de hombres tratados en forma similar para su Hodgkin tuvieron mayor incidencia de abortos espontáneos; con las precauciones que deben tomarse para interpretar estos datos, por los problemas estadísticos antes mencionados.

La falla ovárica posterior al tratamiento dependerá sobre todo de la edad de la paciente, la posibilidad de recuperar ciclos regulares es del 75% a los 20 años, 30% a los 30 años si recibieron una modalidad, y aún menor si recibieron ambas. (11)

Esta falla ovárica no sólo produce esterilidad, sino también consecuencias hormonales, emocionales y físicas dignas de tomarse en cuenta. Debe por tanto prevenirse la osteoporosis senil y los cambios clínicos de la menopausia precoz.

El uso de anticonceptivos orales durante la quimioterapia, además de prevenir un embarazo no conveniente, enmascara los datos de falla ovárica y puede proteger la función ovárica al ponerlos en reposo folicular.

El valorar periódicamente esta función ovárica y tomar las medidas pertinentes para protegerla y preservarla puede llevar a éxitos, incluyendo la gestación (28).

2.2. LINFOMA NO HODGKIN Y EMBARAZO.

Ya que la edad promedio de presentación es por arriba de los 40 años, es poco frecuente encontrar estas neoplasias asociadas al embarazo. La literatura publicada hasta el momento no ilustra más de 35 casos, con reportes aislados, siendo el mayor el de Steiner-Saltz, con 6 casos (29).

Analizando las variedades histológicas se encontró que la gran mayoría eran de tipo difuso poco diferenciados, debido esto seguramente a la edad de las pacientes, ya que se ha observado que en pacientes jóvenes es más frecuente este tipo de hallazgos y en pacientes ancianas predomina el tipo nodular, con pronóstico mejor, dada su evolución más lenta. Así, nos enfrentamos a evoluciones muy rápidas y a pobre respuesta al tratamiento.

Es el caso de Ortega (30) de 1977, el primero reportado con remisión materna y nacimiento de un producto sano después del uso de quimioterapia combinada. Después se han reportado otros casos con éxito como el de Villasanta en 1978 (31), en el que se instituyó la terapéutica postparto, el de Falkson en 1980 (32), con quimioterapia combinada a base de ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina, iniciado a principios del segundo trimestre y sin efectos teratogénicos, cabe hacer mención que es el mismo esquema preconizado por Ortega; Los reportes de Amaro, Karp y Shapira (33,34,35) demuestran también la ausencia de efectos teratogénicos de drogas como la procarbazona y el BCNU, que en múltiples pruebas en animales lo habían demostrado (35), a pesar de haberse empleado desde meses antes de la gestación y sostenido durante la misma; esquemas tradicionales desde el primer trimestre tampoco le causaron teratogenicidad al producto reportado por Amaro (33), y en cambio Karp encontró una muerte fetal temprana con un producto con múltiples malformaciones después del uso de doxorubicina, con medicación de sus metabolitos en tejido fetal (34).

El caso reportado por Garg y Kochupillai, en el cual se administró a una paciente con linfoma linfocítico pobremente diferenciado en estadio III quimioterapia múltiple con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona, indujo remisión, y pese a los reportes de amenorrea y esterilidad con este esquema la paciente se embarazó, y debido a una recurrencia volvió a recibirlo a las 30 semanas sin efectos teratogénicos ni alteraciones cromosómicas en su producto (36). Caso que nos ilustra la potencialidad para recuperar la fertilidad y el bajo riesgo de teratogenicidad de los citotóxicos en el tercer trimestre.

El elaborar lineamientos de tratamiento para los linfomas No Hodgkin es aún más difícil que para los Hodgkin, ya que la casuística mundial es muy baja y los resultados favorables han empezado a aparecer únicamente en la última década.

Quizá aquí se justifica el uso más liberal del aborto terapéutico en el primer trimestre, no sólo por el riesgo fetal, sino por la menor respuesta materna a los tratamientos, y cuando el embarazo se detecta en el segundo o tercer trimestres, o bien cuando la paciente rechaza el aborto, no debe retardarse el inicio de la terapia si se quiere conservar la vida de la madre, siendo la mayor parte de las veces la quimioterapia combinada la de elección, ya que por su historia natural y características epidemiológicas, le corresponde el mayor número de casos en estas edades a los linfomas difusos, pobremente diferenciados, de rápida diseminación.

Entre los sitios hacia los cuales se disemina, uno probable es el cérvix; hasta la fecha hay 2 casos publicados de linfoma No Hodgkin cervical asociados a embarazo, obviamente sin sobrevidas fetales, por la ne-

cesidad de radioterapia pélvica el primero (37) y con sobrevida fetal el segundo, sin terapia transgestacional, detectándose por biopsia hasta después de la cesárea, que el tumor que la había indicado no era un mioma sino un linfoma No Hodgkin. La sobrevida materna fue de 2½ años. (38)

Sin poder decir que sea concluyente, es digno de tomarse en cuenta el hallazgo de progresión rápida durante el postparto temprano y tardío, lo cual debe motivar la atención médica mucho más específica a la detección y tratamiento tempranos en esta etapa.

Cabe mencionar por sus características particulares al Linfoma Burkitt asociado a la gestación, cuyo comportamiento es muy distinto al habitual visto en niños africanos.

Hasta la fecha se han reportado 12 casos de tumor de Burkitt asociado a la gestación, el primero por Bannermann en 1966 (39), el cual establece que probablemente los cambios inmunológicos de la gestación sean los responsables de su aparición peculiar; en 1967 Shepherd (40), reporta 6 casos, 4 de los cuales se asociaron a gestación, siendo todos excepto uno no rápidamente fatales; en base a su afinidad por ovario, vista en los casos no endémicos y que incluso se ha reportado aunada a embarazo con respuesta satisfactoria a quimioterapia (Hasan, 1983. 41), y en el hallazgo de una sobrevida con remisión espontánea en una paciente que suspendió la lactancia, Shepherd elabora la hipótesis de que este tumor es estrógeno dependiente, lo cual determina su peculiar presentación como crecimiento mamario bilateral, rápidamente progresivo, que no se ve en otros casos en forma inicial.

Las sobrevidas de los Burkitt son muy raras y además de la de Shepherd que se dió sin tratamiento alguno, se ha reportado sobrevida en la paciente de Hasan (41) y en otras 5 que recibieron quimioterapia entre 1 y 40 meses. La mayoría de las pacientes falleció rápidamente.

Los hallazgos característicos descritos originalmente por Shepherd y confirmados por Darnel (42) son: bilateralidad casi simultánea, tejido mamario reemplazado por nódulos duros, lisos y claramente definidos, piel subyacente caliente y distendida con trayectos venosos visibles pero ni fija ni infiltrada, sin modificaciones del pezón, sin compromiso ganglionar local y de evolución extremadamente rápida.

Así se ha sugerido que el embarazo es signo de mal pronóstico, ya que todas las pacientes casi han fallecido; un intento para cambiar esta perspectiva es el diagnóstico y tratamiento tempranos sin contemporizar con la edad gestacional, utilizando quimioterapia, ya que quizá éste sea uno de los linfomas que mejor responde a ella y los riesgos de teratogenicidad son bajos, como lo han demostrado Hardin (43) usando ciclofosfamida en el tercer trimestre, o el de Berrebi (44) con multidroga una semana antes del nacimiento de un producto pretérmino, o el de Lowenthal que llegó a utilizar 7 drogas, una de ellas tetiposido, un veneno microtubular que cuando se ingería accidentalmente en su forma pura producía malformaciones fetales, con éxito en ambos. (45)

Tanto el caso de Berrebi como el de Bornkam (46) mostraron positividad a anticuerpos contravirus de Epstein/Barr.

El otro caso reportado en la literatura es el de Armitage en 1977, quien llamó la atención a su extraña localización mamaria.

En el siguiente cuadro se presentan los casos reportados en la literatura mundial, resumido del que presenta Steiner-Saltz en su trabajo y complementado con el resto de casos encontrados en publicaciones extra (para distinguirlos se marcarán con * los que aparecen en el cuadro original) (29) con las siguientes abreviaturas de tipos: DHL (L. histiocítico-difuso); BL (L. Burkitt); DML&H (L. difuso mixto histiocítico y linfocítico); DLL (L. linfoblástico difuso); PDLL (L. linfocítico pobre diferenciado) D (difuso), I (indiferenciado) C (células) G (grandes), P (pequeñas)

LINFOMA NO HODGKIN Y EMBARAZO (Sumario de casos publicados)

#	Autor/año	semanas	tratamiento	tipo	Resultado
1	Morraci/42	20	No	DHL	Muerte materna *
2	Hesseltine/56	?	?	DHL	?
3	Bulsha/62	36	No	DHL	Muerte 6 m postparto normal *
4	Lyeyj/63	20	RT+QT	DHL	Muerte 4 m postparto normal *
5	Vieaux/64	8	RT	DHL	Remisión postparto normal *
6	Bannerman/66	32	No	BL	Muerte postparto *
7	Shepherd/67	3er. tri	QT	BL	Muerte a menos de 1 año del diagnóstico *
11	Henderson/68	29	RT	DHL	Muerte 2 m del diagnóstico-muerte x prematuraz *
12	Lundayi/69	36	No	DHL	Muerte 1 mes postparto *
13	Indue/72	28	RT	DHL	Remisión-muerte neonatal por postmadurez *
14	Indue/72	36	No	DHL	Muerte 3 m postparto *
15	Hardin/72	28	RT+QT (Cy)	BL	Muerte 5 m postparto normal *
16	Bergamashi/73	20	RT	DHL	Muerte 3 s postparto pretérmino *
17	Finkle/73	20	QT (Cy)	BL	Muerte 4 m postaborto terapéutico *
18	Ortega	20	QT	DML&H	Remisión-producto a término sano *
19	Armitage/77	12	QT (Cy)	BL	Muerte 22 d-Laparotomía feto pretérmino normal *
20	VillaSanta/78	33	RT+QT (Cy)	DHL	Remisión-postparto producto normal *
21	Tunca/79	12	RT+QT (O)	DHL	Remisión-cesárea producto normal *
22	Falkson/80	13	QT (COPB)	DLL	Remisión postparto producto normal *
23	Bornkamm/80	27	No	BL	Muerte 3 m diagnóstico-óbito pretérmino *
24	Jones/80	15	No	BL	Muerte 7 d diagnóstico-aborto espontáneo *
25	Amaro/81	29	QT	sarcoma	Remisión-producto normal de 30 semanas *
26	Lowenthal/82	22	QT	BL	Muerte 7 s diagnóstico-parto producto normal *
27	Karp/83	25	QT+RT	DLL	Óbito a las 30 semanas *
28	Berrebi/83	31	QT	BL	Muerte 21 d diagnóstico-parto pretérmino normal *
29	Abhimanyu/85	30	QT (CHOP)	PDLL	Sobrevida 2 a.-Producto normal de término *
30	Steiner-Saltz/85	32	QT (MBACOD)	DI	Remisión parto producto normal *
31	Steiner-Saltz/85	37	QT (MBACOD)	DCG	Remisión parto producto normal/Muerte x recaída *
32	Steiner-Saltz/85	40	RT+QT(CHOP)	DCG&P	Remisión 2½ a-parto producto normal *
33	Steiner-Saltz/85	40	QT (MBACOD)	LLD	Remisión- parto producto normal *
34	Steiner-Saltz/85	38	QT (MBACOD)	DCG	Muerte 9 m diagnóstico-prto producto normal *
35	Steiner-Saltz/85	27	No	BL	Muerte de ambos - cesárea *

QT (quimioterapia); RT (radioterapia);Cy (ciclofosfamida); O (oncovin); COPB (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, bleomicina); CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, oncovina y prednisona); MBACOD (metrotexate, bleomicina, ciclofosfamida y vincristina y dexametasona)

3. MATERIAL Y METODOS.

Se realizó una revisión de los expedientes de las pacientes atendidas entre 1972 a 1985, en forma conjunta por los servicios de Perinatología del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 2 del Centro Médico Nacional y el de Hematología del Hospital de Oncología del mismo Centro Médico, siendo en total 13 pacientes, 9 de ellas con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin y 4 con linfomas No Hodgkin.

Las edades de las pacientes oscilaron entre 18 a 32 años con una edad promedio de 24.4 años.

El total de embarazos en estas pacientes atendidos en el servicio de Perinatología fue de 15.

Por el reducido número de casos y la falta de uniformidad en cuanto a variedad histológica, estadio, y actividad tumoral durante la gestación, los resultados no se someten a un análisis estadístico, sino simplemente a una confrontación con los resultados publicados en la literatura.

4. RESULTADOS

La edad promedio de las pacientes fue de 24.4 años, siendo la mínima 18 años y la máxima 32. El promedio de edades para Linfoma Hodgkin fue de 24.3 años y para Linfoma No Hodgkin de 24.5, no mostrando diferencias entre ambos.

Los resultados obstétricos de las 13 pacientes atendidas en la unidad se muestran en el Cuadro No. 1, que desglosado representa un total de 33 gestaciones, 15 de las cuales se vigilaron en el servicio de Perinatología: 11 correspondieron a embarazos en pacientes con Linfoma Hodgkin y 4 a aquellas con Linfoma No Hodgkin.

De los 33 embarazos, 13 se presentaron antes de establecer el diagnóstico y por consiguiente el tratamiento, y servirán como controles para comparar los embarazos una vez que se presentó la enfermedad; 6 embarazos se desarrollaron durante la terapia o fue necesaria su administración durante el transcurso del mismo y los 14 restantes fueron concebidos después de un lapso variable de haber concluido el tratamiento.

Como se puede apreciar en este primer cuadro, los resultados obstétricos no difieren entre los distintos grupos, y la terapia antineoplásica no compromete importantemente la fertilidad futura, ya que se lograron un número semejante de gestaciones (13 y 14) antes y después del tratamiento respectivamente.

El número de abortos es igual en ambos grupos, 1 caso en cada uno, correspondiendo a un 7.64% antes del diagnóstico y un 7.15% después del tratamiento. Cabe aclarar que el aborto referido en el grupo que recibió tratamiento durante la gestación fue provocado.

En cuanto a la morbilidad perinatal, representada por prematuridad, se encontraron 4 casos, 1 en el grupo previo al diagnóstico y tratamiento, 1 durante el tratamiento y 2 después de la terapia, con valores porcentuales de 7.69, 16.6 y 14.28 respectivamente.

El número de nacimientos de productos a término sanos fue de 11 antes del tratamiento (84.6%), 3 durante el tratamiento (50%) y 11 después del mismo (78.57%).

En ninguno de los 3 grupos se encontraron productos con malformaciones mayores durante el examen clínico que se practicó durante su estancia en la cuna.

Con respecto a la vía de resolución de la gestación, de los 15 embarazos controlados en el servicio, 14 llegaron a la viabilidad: 6 fueron eutocias (42.85%), 4 distocias por aplicación de fórceps (28.57%), dos indicados por cesárea previa y los otros 2 por períodos expulsivos prolongados; los 4 productos restantes se obtuvieron por cesárea (28.57%) indicadas por: ruptura prematura de membranas y desproporción cefalopélvica, ruptura prematura de membranas sin trabajo de parto y con datos de amniotitis, presentación de cara y desconociéndose la causa de la cuarta.

Se realizaron así mismo 8 procedimientos de oclusión tubaria bilateral, 4 postparto y 4 transcesárea.

La vigilancia prenatal en los primeros años, de 1972 a 1978 incluyó pruebas de función placentaria como determinación seriada de gonadotropina coriónica, estriol urinario y oxitocinasa; a partir de 1978 el seguimiento de los productos incluyó la valoración clínica, las pruebas cardiotocográficas y la ultrasonografía.

De las complicaciones importantes durante la gestación sólo llaman la atención 2, una (caso 7) con cuadro gripal en la semana 20 que por sus condiciones particulares de inmunosupresión requirió la administración de factor de transferencia, (anteriormente había recibido incluso esteroides como parte de su terapia antineoplásica). El segundo caso (6) presentó un herpes zoster en el primer trimestre que cedió a la administración de analgésicos exclusivamente.

En el cuadro 2 se resumen las características de las pacientes con Linfoma No Hodgkin y sus resultados obstétricos. De las 4 pacientes el 50% se encontraron en remisión, 2 y 4 años respectivamente, y se obtuvieron 2 productos a término normales. Las otras 2 pacientes mostraban actividad tumoral y estaban recibiendo tratamiento, una de ellas a base de quimioterapia y radiaciones ionizantes en el segundo trimestre (5o mes), quien desencadenó trabajo de parto espontáneo en la semana 34, obteniéndose por parto eutócico un producto de 1700 gramos, sin malformaciones, que cedió con fototerapia, aunque ésta condicionó cuadros diarreicos, pero finalmente con evolución satisfactoria, egresó a los 23 días con 2040 gramos de peso. El segundo producto estuvo bajo los efectos de la quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina, prednisona y adriamicina, desde la 6a a la 29a. semana, además de haberse sometido inadvertidamente (por no haberse detectado la gestación), a una linfangiografía en la semana 9, así mismo la paciente requirió terapia adyuvante con imipramina y clorodiazepóxido a principios del segundo trimestre en forma consecuente a una crisis depresiva severa por su estado, y previamente a ello estuvo recibiendo durante el primer trimestre cloxacilina y gentamicina, habiéndosele detectado una faringoamigdalitis por estafilococos. Pese a toda esta influencia farmacológica, y física, que tenía su repercusión clínica manifestada por hipomotilidad fetal posterior a cada ciclo de quimioterapia (no corroborada por cardiotocografía), el producto no mostró malformaciones al nacimiento, en la semana 42, aunque su peso se encontró en límites bajos para su edad gestacional y manifestó una leucopenia transitoria que cedió sin tratamiento en las primeras 48 hrs de vida.

En el cuadro 3 se muestran los hallazgos de las 9 pacientes con enfermedad de Hodgkin, en las que se vigilaron 11 gestaciones, 8 de ellas con períodos postratamiento entre 2 días y 7 años, obteniéndose 7 productos a término, uno de ellos macrosómico de 4,900 gr, y 1 de pretérmino (36, semanas) con peso de 2,150 gr.

Tres pacientes recibieron tratamiento antineoplásico durante la gestación, una de ellas radioterapia a mediastino, cuello y axila en el primer trimestre, sin protección abdominal, el producto se obtuvo por ce-

sárea a término, no mostrando ninguna malformación, y el estudio histopatológico de la placenta sólo mostró corioamnioitis y funisitis consecuentes a la ruptura de membranas que condicionó el acto quirúrgico.

La segunda paciente (caso 8) bajo tratamiento con Citosin-Ara binócido y vincristina hasta la 7a. semana de gestación, desencadenó trabajo de parto a las 42 semanas, interrumpiéndose por vía abdominal por presentación de cara y posible brevedad de cordón, que se corroboró en el acto quirúrgico, con producto masculino de 3,490 gr. Como hallazgo quirúrgico hubo una tumoración ovárica que se resecó, siendo el reporte histopatológico de un teratoma quístico benigno. Esta misma paciente (caso 9) al año cuatro meses se embarazó nuevamente, ya sin ningún tratamiento y fue sometida nuevamente a cesárea en la semana 39, obteniendo un producto femenino de 3,000 gramos, ambos productos sanos y sin malformaciones aparentes. En esta última cesárea se le practicó salpingoclasia.

La paciente de los casos 10 y 11 fue vigilada en ambas gestaciones en la unidad, a ella se le diagnosticó a los 18 años un Linfoma Hodgkin variedad celularidad mixta en estadio III-B, tratado con radiación total ganglionar y quimioterapia durante 6 ciclos, pese a lo cual presentó una recurrencia seis meses más tarde, ameritando un nuevo esquema quimioterápico por 6 ciclos más; 17 meses después de este último se embaraza por primera vez a las 36 semanas se obtiene mediante la aplicación de un fórceps Kjielland un producto sano de 2150 gramos, transparto se colocó un dispositivo intrauterino como método contraceptivo, siendo fallido y a los 30 meses después del último tratamiento se embaraza nuevamente resolviéndose esta gestación por eutocia con un producto de término de 2,650 gramos, en el postparto inmediato se realizó salpingoclasia.

Digno de comentarse es el caso 4, de una paciente de 25 años, Gesta V, Para IV, en quien se diagnosticó enfermedad de Hodgkin a los 6 meses del embarazo previo al estudiado en la unidad y fue en esa ocasión sometida a tratamiento quimioterápico con Vincristina y Endoxane, y no sólo tuvo un producto sin malformaciones de término en aquella ocasión, sino que sin discontinuar el tratamiento logró un nuevo embarazo, que después de corroborarlo en la semana 11 en el servicio de Perinatología, se perdió, desconociéndose el desenlace por no haber acudido más a consultas la señora.

El único antecedente personal patológico digno de consignarse es la presencia de un carcinoma cervicouterino etapa 0, un año previo al diagnóstico de Hodgkin, en una paciente que ya había tenido dos embarazos, caso 2.

Cuadro No. 1

RESULTADOS OBSTETRICOS EN PACIENTES CON LINFOMA HODGKIN Y NO HODGKIN.

Resultados	Embarazos previos al diagnóstico	Embarazos durante la terapia	Embarazos posteriores a la terapia
Abortos	1	1	1
Productos pretérmino	1	1	2
Productos de término	11	3	11
Malformaciones fetales	0	0	0
Se desconoce desenlace	0	1	0
T O T A L E S	13	6	14

Cuadro No. 2
LINFOMA NO HODGKIN

No. de caso	Edad al diagnóstico	Tipo de Linfoma	Tratamiento	Edad materna	Actividad del linfoma en el embarazo	Tratamiento en el embarazo	Trimestre con tratamiento.	Edad fetal al nacimiento.	Tipo de Parto	Sexo	Peso	Agar/Silverman	Estado del producto	Malformaciones	Observaciones.
1	26	NODULAR HISTIOCITICO	?	32	No	-	-	38	DISTOCICO	M	2850	9-1	Sano	No	
2	18	NO HODGKIN	RT QT	19	Si	RT QT	II II	34	EUTOCICO	M	1700	8-3	Ictericia Diarrea	No	
3	25	LINFOCITICO POCO DIFERENCIADO	QT	25	Si	QT QT QT	I II III	40	EUTOCICO	M	2850	9-1	Leucopenia transitoria	No	Linfograma I trim. COPA
4	21	LINFOCITICO POCO DIFERENCIADO	RT Amigdalectomia.	23	No	--	--	42	EUTOCICO	M	2560	9-1	Sano	No	

COPA* Ciclofosfamida, Vincristina (oncovin*) Prednisona, Adriamicina.
 QT* Quimioterapia
 RT* Radioterapia.

-29-
 ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Cuadro No. 3
LINFOMA HODGKIN

No. de caso	Edad al diagnóstico	Tipo de Linfoma y Estadío	Tratamiento	Edad materna	Actividad tumoral en el embarazo	Tiempo sin tratamiento previo a la gestación	Tratamiento en la gestación/trimestre	Edad fetal al nacimiento	Tipo de Parto	Sexo	Peso	Apgar-Silverman	Malformaciones	Observaciones.
1	14	HODGKIN ---	RT QT	22	No	7a	-	39	DISTOCICO	M	3000	9-1	No	
2	30	HODGKIN ---	RT	32	RT	---	RT I	37	CESAREA	M	3100	8-1	No	Antecedente de CaCu 0 Placenta normal Salpingoclasia
3	26	ESCLEROSIS NODULAR II-A	RT QT	30	No	3a 1a	---	39	EUTOCICO	F	3100	9-1	No	Salpingoclasia
4	25	HODGKIN ---	QT	25	QT	---	QT I	Se perdió a la paciente en la semana 11					Oncovin*(Vincritina) Endoxane	
5	25	CELULARIDAD MIXTA -----	RT	26	No	8d	---	41	EUTOCICO	F	2800	9-1	No	Salpingoclasia

Cuadro 3 (Continuación)

No. de caso	Edad al diagnóstico	Tipo de Linfoma y Estadío	Tratamiento	Edad materna	Actividad tumoral en el embarazo	Tiempo sin tratamiento previo a la gestación/ trimestre	Edad fetal al nacimiento	Tipo de Parto	Sexo	Peso	Apgar-Silverman	Malformaciones	Observaciones
6	17	HODGKIN IV-B	QT	23	No	5a ---	38	CESAREA	F	3200	9	No	Herpes en el I trimestre MOPP Salpingoclasia
7	28	HODGKIN IV-B	QT	28	No	2d ---	39	DISTOCICO	M	4900	8-2	No	Macrosómico Salpingoclasia
8	16	HODGKIN II-B	RT QT	18	QT	--- QT I	42	CESAREA	M	3490	---	No	Vincristina y Ara-C Teratoma quístico benigno Brevedad de cordón
9	16	HODGKIN II-B	RT QT	20	No	2a ---	38	CESAREA	F	3000	---	No	Misma paciente caso 8 Salpingoclasia
10	18	CELULARIDAD MIXTA III-B	RT QT QT	21	No	17m ---	36	DISTOCICO	F	2150	9-1	No	RT ganglionar total QT dos esquemas distintos Producto pretérmino
11	18	CELULARIDAD MIXTA III-B	RT QT QT	23	No	2½a ---	39	EUTOCICO	M	2650	---	No	Misma paciente caso 10 Salpingoclasia

5. DISCUSION.

A pesar de ser relativamente infrecuentes, los linfomas han ido cobrando una importancia creciente dentro de las patologías que complican el embarazo, debido a algunas de las peculiaridades que los caracterizan, como la distribución bimodal con un pico en la edad reproductiva y el incremento anual en el número de casos (1), particularmente para el tipo Hodgkin. Su frecuencia real en el presente se ignora, dado que los únicos autores que proporcionan datos estadísticos son, Stewart en 1952 que reporta un caso en 6000 gestaciones (3), y Riva con uno en mil.

La frecuencia en nuestro medio se desconoce y sería difícil establecerla, ya que los casos estudiados provienen de un hospital de concepción de embarazos complicados y no de población abierta, como sería mener en este tipo de análisis; pero aún así, el que se hayan detectado once casos de enfermedad de Hodgkin en los catorce años revisados, muestra que existe la probabilidad de hallarla implicada en un proceso gestacional y que esa eventualidad amerita un estudio detallado y amplio que permita el tratamiento conjunto de la neoplasia y la gestación sin perjuicio para ésta.

La literatura, aunque escasa y esporádica, ha logrado crear un consenso general sobre este tema, pero respecto al otro tipo de Linfomas, los No Hodgkin, la literatura es más bien de tipo descriptivo, limitándose el estudio más amplio a seis casos (29), y habiéndose reportado hasta el momento sólo un total de treinta y cinco casos. Tales cifras se deben a que estos tipos de linfoma tienen una edad de presentación tardía, que oscila entre la cuarta y quinta décadas de la vida, cuando la capacidad reproductora ha declinado sensiblemente o ha desaparecido.

Dentro de la casuística del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 2 del Centro Médico Nacional, el 26.6% (4 pacientes) del total de linfomas, corresponde a la variedad No Hodgkin, y aunque como se menciona, la edad de presentación es mayor, esto no pudo corroborarse en nuestro estudio, ya que las diferencias de edad entre ambos grupos no son significativas.

A lo largo de esta tesis se ha enfocado el problema del embarazo asociado a esta patología desde varios puntos de vista, mismos que se utilizarán para dirigir la discusión. El primero, uno de los más interesantes y controvertidos, ha sido el referente al efecto que el embarazo puede tener sobre la evolución natural de un linfoma y que ha variado, desde la opinión de Southam (5) de que las pacientes grávidas tenían menor supervivencia y peor pronóstico, hasta la de Barry (7) que ha prevalecido desde 1962, apoyada por innumerables autores, que demuestra que la gestación por sí misma no altera el curso de la neoplasia, opinión a la cual se suma este estudio, ya que en los quince casos que aborda, ninguna de las pacientes en remisión presentó reactivaciones tumorales durante la gestación y/o el puerperio temprano, y aquellas que cursaron el embarazo en fase activa, no presentaron agravamiento del linfoma.

El punto de vista contrario, relativo al efecto que pueda tener la neoplasia sobre la gestación, el parto, el puerperio y la fertilidad, se ha reportado reiteradamente en la bibliografía como nulo. Aunque por el momento no sea posible realizar un análisis estadístico, el bosquejo comparativo de los resultados obstétricos en las pacientes estudiadas muestra lo siguiente:

* la incidencia de abortos antes y después del diagnóstico y tratamiento no cambia, lo que confirma las conclusiones de Kasdon (6) y

Myles (10), de que la incidencia de abortos es exactamente la misma que en población abierta

* con respecto a los controles, la frecuencia de prematuridad es el doble en las pacientes que han recibido tratamiento, hecho que en la literatura ya se había considerado como probable.

* el desenlace del embarazo no cambió por la presencia de un linfoma en la madre, y la posibilidad de optar por la interrupción de la gestación por vía abdominal o de la aplicación de un fórceps, estuvo determinada exclusivamente por eventos obstétricos no relacionados con la enfermedad. En ningún caso fue necesario interrumpir la gestación o inducir el nacimiento antes de tiempo con fines diagnósticos o terapéuticos, como proponen Boes (11) y Jacobs (12) en sus respectivas revisiones.

El riesgo que la enfermedad en sí misma puede ocasionar al producto quedó establecido muy tempranamente en la literatura con la publicación que en 1925 hicieron Priesel y Winkelbauer, en la que sostenían la hipótesis del paso transplacentario de la neoplasia, factible teóricamente, pero que finalmente carecía de datos para justificarse y no se ha repetido. Sin llegar a estos extremos de neoplasia congénita, es de preocupar la suerte de estos bebés, aunque tanto en la literatura como en este estudio no se observa afectado el número de recién nacidos vivos y sanos, siendo comparables los tres grupos por su carencia de óbitos, o de productos con malformaciones mayores, tan temidas por los efectos deletéreos que tanto la quimioterapia como la radioterapia han demostrado sobre los productos en gestación, no sólo en animales, sino también en humanos en situaciones trágicas como el suceso de la radiación atómica en Hiroshima y Nagasaki, o por el uso indiscriminado de la radiación diagnóstica; un resumen amplio y detallado de estos riesgos, se encuentra en la publicación de Sweet (14), y aunque algunos autores como McKeen (21) recalcan los efectos adversos, sobre todo de la combinación de ambas técnicas, el consenso mundial es de que, pese al riesgo potencial teórico, la administración de quimioterápicos solos o en combinación, sobre todo durante el segundo y tercer trimestres de la gestación, está casi exenta de efectos sobre el feto (12, 22, 23, 24). De las pacientes estudiadas, una recibió quimioterapia en el segundo trimestre, dos durante el primero y una más recibió tratamiento combinado a base de ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, y prednisona durante los tres trimestres; de las cuatro se obtuvieron tres productos sanos y sin malformaciones aparentes, naciendo dos de ellos a término y uno en la semana 34; el cuarto caso se perdió después de la semana 11 por que la paciente no acudió más a sus citas, pero previamente ella había tenido un hijo clínicamente sano recibiendo el mismo esquema de citotóxicos a partir del sexto mes de ese embarazo.

En cuanto a la radioterapia, se ha hablado frecuentemente de su riesgo de teratogenicidad, mutagénesis y carcinogénesis (Sweet, 14), en trabajos tan interesantes como el de Becker y Hyman (15) que con un fantasma fetal calcularon la radiación que recibía el producto, tanto con las distintas técnicas, como de acuerdo a su edad gestacional, y si bien lograron una menor radiación para el producto en tanto su edad gestacional fuera menor, la susceptibilidad al daño durante la embriogénesis era mucho mayor. Gracias a sus estudios, en la actualidad podemos utilizar la radioterapia como arma terapéutica en la mujer embarazada, con mínimo riesgo para el producto, sobre todo si nos apegamos al principio de no proporcionarle más de 10 rads, dosis máxima límite de seguridad para el feto (11). Sin embargo, algunos autores como la Dra. Jacobs (12) sugieren el aborto terapéutico cuando se ha utilizado la radiación, de más justificada si ésta fue directamente a pelvis o abdomen o durante el primer trimestre.

De los casos revisados, una paciente recibió radiación supradiafragmática en el primer trimestre, sin protección abdominal, y otra fue sometida a una linfangiografía en la semana 9, desconociendo su gravidez; ambas prosiguieron sus embarazos y tuvieron productos sanos a término.

En cuanto a la linfangiografía, su valor para la estadificación es tan grande, que autores como Thomas (13), abogan por llevarla a cabo aún durante la gestación, de preferencia evitando el primer trimestre y reduciendo la radiación a menos de 1 rad, al tomar una sólo placa a las 24 hrs. de inyectado el medio de contraste.

La tercera paciente que recibió radioterapia, fue en el 50.º mes y asociada a quimioterapia, desencadenando trabajo de parto prematuro a la semana 34, como única complicación, ya que el producto no mostró malformaciones, pese a que se encontraba en el grupo de mayor riesgo propuesto por Holmes (20), el de los fetos sometidos a la combinación de ambos métodos, que no sólo les causaba malformaciones, sino que en la madre comprometía la fertilidad.

Y centrándonos en el tema de la fertilidad, el estudio más completo a este respecto es el de Horning, (27) que concluye que la infertilidad se relaciona directamente con la exposición gonadal tanto a la quimioterapia como a la radioterapia y con la edad de la paciente, siendo el grupo más afectado el que recibe ambas y se encuentra por arriba de los 30 años. De las pacientes estudiadas, la posibilidad de un embarazo posterior no se vió deteriorada por la enfermedad o por la terapia instituida, como lo demuestran los quince embarazos logrados con posterioridad a haberse realizado el diagnóstico e incluso el tratamiento, y los 6 que se suscitaron durante el proceso terapéutico. La falla ovárica que se había propuesto como consecuencia de la quimioterapia, en ocasiones no es suficiente para evitar la ovulación, como lo ejemplifican los casos de la paciente número 7 que suspendió la quimioterapia 2 días antes de su última menstruación y la paciente 4 que pese a la quimioterapia doble se embarazó, aunque se desconoce el curso de esta gestación; también la paciente número 8 concibió estando bajo doble esquema de citotóxicos, llevando esa gestación a término sin malformaciones fetales.

Por todo lo dicho, podemos concluir que la paciente portadora de un linfoma puede ser concebida como una persona a quien la medicina actual brinda un gran número de posibilidades para mantener en remisión su enfermedad, e incluso con la capacidad de embarazarse. Es obligación del ginecobstetra evitarle un embarazo durante su quimioterapia o radioterapia, tomar las medidas necesarias para proteger su función ovárica, ya sea quirúrgicamente con ooforopexia u hormonalmente, de tal suerte que se preserve en lo posible la función reproductora y se mantenga la hormonal, si la paciente no desea una gestación. El médico debe ser también un apoyo, tanto para el consejo como para la consecución de la gestación planeada y deseada, en el momento propicio para la misma, que se ha propuesto idealmente sólo 2 años después del inicio de la remisión (7), y, cuando finalmente el embarazo se presente, debe estar preparado para enfrentarse a todas las vicisitudes que puede llevar aparejadas, por el riesgo siempre presente de reactivación de la enfermedad, independientemente de la gestación, y la necesidad del uso de quimioterapia y radioterapia durante la misma, con los daños potenciales que esto pueda ocasionar a la madre y a su bebé, siempre con la finalidad de ofrecer la mejor opción a ambos.

De los casos revisados, una paciente recibió radiación supradiafragmática en el primer trimestre, sin protección abdominal, y otra fue sometida a una linfangiografía en la semana 9, desconociendo su gravidez; ambas prosiguieron sus embarazos y tuvieron productos sanos a término.

En cuanto a la linfangiografía, su valor para la estadificación es tan grande, que autores como Thomas (13), abogan por llevarla a cabo aún durante la gestación, de preferencia evitando el primer trimestre y reduciendo la radiación a menos de 1 rad, al tomar una sólo placa a las 24 hrs. de inyectado el medio de contraste.

La tercera paciente que recibió radioterapia, fue en el 5o. mes y asociada a quimioterapia, desencadenando trabajo de parto prematuro a la semana 34, como única complicación, ya que el producto no mostró malformaciones, pese a que se encontraba en el grupo de mayor riesgo propuesto por Holmes (20), el de los fetos sometidos a la combinación de ambos métodos, que no sólo les causaba malformaciones, sino que en la madre comprometía la fertilidad.

Y centrándonos en el tema de la fertilidad, el estudio más completo a este respecto es el de Horning, (27) que concluye que la infertilidad se relaciona directamente con la exposición gonadal tanto a la quimioterapia como a la radioterapia y con la edad de la paciente, siendo el grupo más afectado el que recibe ambas y se encuentra por arriba de los 30 años. De las pacientes estudiadas, la posibilidad de un embarazo posterior no se vio deteriorada por la enfermedad o por la terapia instituida, como lo demuestran los quince embarazos logrados con posterioridad a haberse realizado el diagnóstico e incluso el tratamiento, y los 6 que se suscitaron durante el proceso terapéutico. La falla ovárica que se había propuesto como consecuencia de la quimioterapia, en ocasiones no es suficiente para evitar la ovulación, como lo ejemplifican los casos de la paciente número 7 que suspendió la quimioterapia 2 días antes de su última menstruación y la paciente 4 que pese a la quimioterapia doble se embarazó, aunque se desconoce el curso de esta gestación; también la paciente número 8 concibió estando bajo doble esquema de citotóxicos, llevando esa gestación a término sin malformaciones fetales.

Por todo lo dicho, podemos concluir que la paciente portadora de un linfoma puede ser concebida como una persona a quien la medicina actual brinda un gran número de posibilidades para mantener en remisión su enfermedad, e incluso con la capacidad de embarazarse. Es obligación del ginecobstetra evitarle un embarazo durante su quimioterapia o radioterapia, tomar las medidas necesarias para proteger su función ovárica, ya sea quirúrgicamente con ooforopexia u hormonalmente, de tal suerte que se preserve en lo posible la función reproductora y se mantenga la hormonal, si la paciente no desea una gestación. El médico debe ser también un apoyo, tanto para el consejo como para la consecución de la gestación planeada y deseada, en el momento propicio para la misma, que se ha propuesto idealmente sólo 2 años después del inicio de la remisión (7), y, cuando finalmente el embarazo se presente, debe estar preparado para enfrentarse a todas las vicisitudes que puede llevar aparejadas, por el riesgo siempre presente de reactivación de la enfermedad, independientemente de la gestación, y la necesidad del uso de quimioterapia y radioterapia durante la misma, con los daños potenciales que esto pueda ocasionar a la madre y a su bebé, siempre con la finalidad de ofrecer la mejor opción a ambos.

6. CONCLUSIONES.

* El linfoma Hodgkin asociado a la gestación se encontró en once ocasiones durante los catorce años de revisión.

* Los Linfomas No Hodgkin asociados al embarazo se presentaron solamente en cuatro pacientes, lo cual representa el 26.6% del total de linfomas

* No se encontraron diferencias significativas en el promedio de edades maternas de ambos grupos.

* En los quince casos estudiados no se demostró ningún efecto adverso de la gestación sobre el curso natural de la neoplasia.

* La neoplasia a su vez, no aumentó la frecuencia de abortos, partos pretérmino o productos con malformaciones clínicamente detectables.

* La decisión de la vía y momento para la interrupción de la gestación se basó exclusivamente en consideraciones obstétricas.

* La quimioterapia, sobre todo en el segundo y tercer trimestres de la gestación, es relativamente inofensiva para el producto.

* La radiación diagnóstica y terapéutica puede ser inocua para el feto si se planifica adecuadamente.

* La quimioterapia y la radioterapia no demostraron haber comprometido la fertilidad de las pacientes.

* Es responsabilidad del médico mantenerse actualizado para poder ofrecer, tanto a la madre como a su hijo, la mejor opción que los adelantos oncológicos y obstétricos les puedan brindar.

BIBLIOGRAFIA.

1. Isselbacher, K.J.; Adams, R.D.; Braunwald, E.; Petersdorf, R.G.; Wilson, J.D.: Harrison's Principles of Internal Medicine. 9a. ed., McGraw-Hill, Book Company, New York, 1980, pp. 1633-1646.
2. Burrow, G.G.; Ferris, T.F.: Medical complications during pregnancy. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1975, pp. 739-771.
3. Sweet, D.L.: Malignant Lymphoma: Implications during the reproductive years and pregnancy. *J Reprod Med* 1976, 17(4). pp 198-208.
4. O'Dell, R. F.: Leukemia and lymphoma complicating pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 1979, 22(4):859-870.
5. Southam, C.M.; Diamond, H.D.; Craver, L. F.: Hodgkin's disease in pregnancy. *Cancer* 1956, 9:1141-1146.
6. Kasdon, S. C.: Pregnancy and Hodgkin's disease. *Am J Obs Gynecol* 1949, 57(2):282-293.
7. Barry, R.M.; Diamond, D.; Craver, L. F.: Influence of pregnancy on the course of Hodgkin's disease. *Am J Obstet Gynecol* 1962, 84(4): 445-454.
8. Melmed, S.; Braunstein, G.D.: Human Chorionic Gonadotrophin stimulates proliferation of NB2 Rat Lymphoma cells. *J Clin Endocrinol Metab(USA)* 1983, 56(5):1068-1070.
9. Moroson, H; Ioachim, H.L.: Inhibition by pregnancy of transplantable lymphoma in rats. *Fed. Proc (USA)* 1985, 44(4) 2941:914.
10. Myles, T.J.M.: Hodgkin's disease and pregnancy. *J.Obstet Gynecol Br Emp* 1955, 62:884-891.
11. Boes, D. F.: Hodgkin's disease: Diagnosis and management during the reproductive years and pregnancy. *Journal of AOA*, 1982, 82(4):261;266.
12. Jacobs, Ch.; Donaldson, S.S.; Rosenberg, S.A.; Kaplan, H.S.: Management of the pregnant patient with Hodgkin's Disease. *Ann Int Med.* 1981, 95(6):669-675.
13. Thomas, P.R.M.; Peckham, L.: The investigation and management of Hodgkin's disease in the pregnant patient. *Cancer*, 1976, 38(3):1443-1451
14. Sweet, D. L.; Kinsie, J.: Consequences of radiotherapy and antineoplastic therapy for the fetus. *J Reprod: Med* 1976, 17(4):241-246.
15. Becker, M.H.; Hyman, G.A.: Management of Hodgkin's disease coexistent with pregnancy. *Radiol* 1965, 85:725-728.
16. Chapman, R.M.; Crosby, W.H.: Hodgkin's disease and the pregnant patient. *Ann Inter Med* 1982, 96(5):681-682.
17. Mazanec, D.J.; Atkins, J.N.: Pregnancy and Hodgkin's disease. *Ann Int Med* 1982, 96(4):532-533.
18. Nicholson, H.O.: Citotoxic drugs in pregnancy. Review of reported cases. *J. Obstet Gynecol Br Common*, 1968, 75:307-312.
19. Hennessy, J.P.; Rottino, A.: Hodgkin's disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1963, 87(7):851-853.
20. Holmes, G.E.; Holmes, F.F.: Pregnancy outcome of patients treated for Hodgkin's disease. 1978, *Cancer* 41(4):1317-1322.
21. McKeen, E. A.; Mulvihill, J.J.: Pregnancy outcome in Hodgkin's disease. *Lancet* 1979, 2(8142):590.
22. Smith, H.N.; Spaulding, L: Hodgkin's disease in pregnancy. *South Med J*, 1978, 71(4):374-376.
23. Jones, R.T.; Weisnerman, B.H.: MOPP given during pregnancy. *Obstet & Gynecol*, 1979, 54(4):477-478.
24. Daly, H.; McCann, S.R.; Hanratty, T.D.; Temperley, I.J.: Successful pregnancy during combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *Acta haematol.* 1980, 64(3):154-156.

25. Simon, R.: Statistical methods for evaluating pregnancy outcomes in patients with Hodgkin's disease. *Cancer* 1980, 45:2890-2892.
26. De Vita, V.T.: The consequence of the chemotherapy of Hodgkin's disease. *Cancer* 1981, 47:1-3.
27. Horning, S.J.: Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. *N England J Med* 1981, 304:1377-1382.
28. Johnson, S. A.; Goldman, M.: Pregnancy after chemotherapy for Hodgkin's disease. *Lancet* 1979, 2 (8131):93
29. Steiner-Saltz, D.; Yahalom, J.; Samuelov, A; Polliack, A.: Non-Hodgkin's lymphoma associated with pregnancy. A report of six cases, with review of the literature. *Cancer* 1985, 56 (8):2087-2091.
30. Ortega, J.: Multiple agent chemotherapy including bleomycin of non-Hodgkin's lymphoma during pregnancy. *Cancer* 1977, 40 (6):2829-2835.
31. Villasante, V.; Attar, S.; Jiji, R.: Malignant Histiocytic Lymphoma (reticulum cell sarcoma) in pregnancy. *Gynecol Oncol* 1978, 6(4):383-90.
32. Falkson, H.C.; Simon, I.W.; Falkson, G.: Non Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Cancer* 1980, 45 (7):1679-1682.
33. Amaro, A.; Beristain, G.; Cárdenas, J.L.; Mancera, V.S.; Ramírez, G.: Linfom No Hodgkin y embarazo tratado con quimioterapia. Informe de un caso. *Ginecol Obstet Mex* 1981, 49 (292):117-121.
34. Karp, G.I.; vonOeyen, P. ; Valone, F.; Khetarpal, V.K.; Israel, M.; Mayer, R.O.; Frigoletto, F.D.; Garnick, M.B.: Doxorubicin in pregnancy: possible transplacental passage. *Cancer Treat Rep* 1983, 67(9):773-7
35. Schapira, D. U.; Chudley, A.E.: Successful pregnancy following continuous treatment with combination chemotherapy before conception and throughout pregnancy. *Cancer* 1984, 54(5):800-3-
36. Garg, A.; Kochupillai, V.: Non Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *South Med J* 1985, 78(10):1263-4.
37. Tunca, J.C.; Redd, P.R.; Shah, S.H.; Slack, S.: Malignant Non Hodgkin's Lymphoma of the cervix uteri occurring during pregnancy. *Gynecol Oncol* 7(3):385-93.
38. Vieaux, J.W.; McGuire, D. E.: Reticulum cell sarcoma of the cervix. *Amer. J Obstet Gynecol* 1964, 89:134-5.
39. Bannerman, R. H. O.: Burkitt's tumour in pregnancy. *Br Med J* 1966, 2:1136-7.
40. Shepherd, J. J.; Wright, D.H.: Burkitt's tumour presenting as bilateral swelling of the breast in women of childbearing age. *Brit j Surg* 1967, 54(9):776-780.
41. Hasan, A.; Amr, S.; Issa, A.; Bata, M.: Ovarian tumours complicating pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 1983, 21(4):279-282.
42. Darnell Jones, D. E.; Avignon, M.B.; Lawrence, R.; Latshaw, R.F.: Burkitt's lymphoma: Obstetrics and Gynecologic aspects. *Obstet Gynecol* 1980, 56(4):533-536.
43. Hardin, J.A.: Cyclofosfamide treatment of lymphoma during third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1972, 39(6):850-1.
44. Berrebi, A.; Schattner, A.; Mogilner.: Disseminated Burkitt's lymphoma during pregnancy (letter). *Acta Haematol (basel)* 1983, 70(2):139-40.
45. Löwenthal, R. M.; Funnell, C. F.; Hope, D. M.; Stewart, I.G.; Humphrey, D. C.: Normal infant after combination chemotherapy, including teniposide for Burkitt's lymphoma in pregnancy. *Med Ped Oncol* 1982, 10 (2):165-9.
46. Bornkamm, G. W.; Kaduk, B.; Kachel, G.; Schneider, U.; Fresen, K.O.; Schwanitz G.; Hermans, K.: Epstein-Barr virus positive Burkitt's lymphoma in a German woman during pregnancy. *Blut* 1980, 40(3):167-176.
47. Armitage, J.O.; Feagler, J.R.; Skoog, D.P.: Burkitt's lymphoma during pregnancy with bilateral breast involvement. *JAMA* 1977, 237(2):151.