

Exposición a nimotuzumab en una embarazada con glioma de alto grado recurrente

Evelinda Navas¹, Migbelia Acosta², Dulce M. Tirado³, Giselle Saurez⁴

Resumen

Nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-EGFR, aprobado para pacientes con glioma de nuevo diagnóstico y recurrente. Se desconoce la seguridad de su uso en el embarazo. Se reporta una adolescente de 16 años con diagnóstico de astrocitoma anaplásico en recaída, que recibió nimotuzumab como monoterapia hasta que se comprobó gestación de 13 semanas e interrumpió el tratamiento. En el transcurso de la gestación presentó oligohidramnios leve a las 37 semanas con bienestar fetal conservado. Se produjo parto a término, a las 38 semanas por cesárea electiva de recién nacido femenino con peso de 2845 g, talla 51 cm, circunferencia cefálica 36 cm y Apgar 9/9. Durante el año de seguimiento posparto la paciente se mantuvo con control de su enfermedad, sin evidencias de progresión y la niña evolucionó con un desarrollo pondoestatural normal. Nimotuzumab no parece interferir en el primer trimestre del embarazo, no ocurrieron efectos adversos en este período ni en el producto de la concepción; tampoco se reportan efectos de rebote por la interrupción del tratamiento.

Palabras clave: tumor cerebral; glioma maligno; embarazo; anticuerpo monoclonal; seguridad

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos monoclonales (AcM) constituyen uno de los tratamientos de mayor uso en varios tumores malignos; sin embargo, existe una experiencia limitada en la evaluación de la reproducción y toxicidad para el desarrollo de estos agentes en modelos experimentales. Al mismo tiempo, el valor predictivo en humanos de estas pruebas no clínicas es cuestionable. La incorporación reciente de AcM en la práctica clínica y el breve período de experiencia posterior a la comercialización, limitan el conocimiento y la comprensión sobre la seguridad de estos agentes cuando se administran a pacientes embarazadas con cáncer. (1)

El nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, una inmunoglobulina de isotipo IgG1, de 150 KD, obtenida mediante tecnología de ADN recombinante y producida en la línea celular de mamífero (mieloma murino NSO). Este anticuerpo monoclonal reconoce el dominio externo del EGFR con una afinidad intermedia (10-9 M) y bloquea sus dos principales ligandos el EGF y el TGF- α . (2) De esa forma, inhibe la activación de la cascada tirosina cinasa

intracelular, la proliferación celular, la angiogénesis y promueve la apoptosis, en mayor grado, en las células malignas que sobre expresan el EGFR. (3) El nimotuzumab es un AcM, con aprobación sanitaria para cinco localizaciones de cáncer como carcinoma escamoso de cabeza y cuello, carcinoma avanzado de esófago, carcinoma de páncreas, carcinoma de pulmón y para gliomas de alto grado malignos en adultos y niños en varios países. (4)

Debido al amplio uso de este medicamento y el riesgo potencial de exposición en pacientes embarazadas con cáncer se reporta el presente caso.

REPORTE DE CASO

MC: Aumento de volumen del dorso del pie izquierdo.

Paciente femenina de 15 años, que en el 2013, se le diagnostica un astrocitoma anaplásico el Ibulo parietal derecho, por lo que recibió cirugía con resección de un 80 %, seguido de radioterapia por acelerador lineal (54 Gy) y temozolamida en dosis de 200 mg cada 28 días. En noviembre del 2015, a dos años de tratamiento, se constata una recidiva en lecho quirúrgico de primera línea.

1. Hospital Pediátrico del Seguro Popular Jesús García Coello, Falcón, Venezuela

2. Centro Ortopédico Podológico, Caracas, Venezuela

3. Hospital Universitario SAHUM, Maracaibo, Venezuela

4. Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba. ORCID: 0000-0003-3781-2486
Correspondencia: giselle@cim.sld.cu

Ante esta condición de recaída tumoral, se decide tratamiento con el AcM nimotuzumab como monoterapia, en dosis de inducción semanal de 150 mg/m² por 12 semanas, seguido de una dosis cada 15 días como mantenimiento (fecha de inicio de tratamiento con el AcM: 16 de febrero del 2016).

En consulta de seguimiento de junio del 2016, con 14 semanas de tratamiento, se constata por imagen de resonancia magnética respuesta estable y se detecta por ecografía abdominal embarazo de 13 semanas, que se complementa con la fecha de última menstruación. Por esta razón se interrumpe el tratamiento con el AcM y se monitoriza según el protocolo de atención de cuidados prenatales y atención obstétrica de emergencia. (5)

La pesquisa bioquímica prenatal de hormonas del embarazo: alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana y estriol libre resultó normal; así como también los exámenes hematológicos y bioquímicos en el transcurso de la gestación. En la semana 37 presenta oligohidramnios leve, pero el bienestar fetal estuvo conservado.

El 13 de marzo del 2017 se realiza parto por cesárea electiva a las 38 semanas, de recién nacido femenino, con peso de 2845 g, talla de 51 cm, circunferencia cefálica de 36 cm y Apgar 9/9.

La madre mantuvo control de la enfermedad tumoral durante todo el embarazo y en el año de seguimiento posterior al parto. La niña evolucionó con un desarrollo pongoestatural y psicomotor normal al año de nacida, sin anomalías congénitas. A la fecha de este reporte (enero del 2022), cinco años después, se constata que la paciente y su hija se encuentran vivas, sin alteraciones clínicas.

DISCUSIÓN

Cuando ocurre un embarazo no intencionado durante el curso del tratamiento oncológico, constituye una preocupación importante desde la perspectiva del paciente, del médico y de la sociedad, además de un desafío para la toma de decisiones acertadas ante evidencias de riesgo y beneficio limitadas.

Este trabajo describe el primer reporte de exposición al nimotuzumab en el embarazo de una paciente adolescente

con diagnóstico de astrocitoma recurrente, para aportar nuevo conocimiento sobre los posibles efectos de este monoclonal en la reproducción humana.

Nimotuzumab se clasifica como fármaco de categoría de riesgo C para el embarazo, por lo que no se recomienda su uso en esta condición; sin embargo, no se tienen datos preclínicos que juzguen la aparición de efectos adversos en el embarazo y sobre el feto, ni estudios clínicos en embarazadas y cáncer.

Teniendo en cuenta que nimotuzumab es una terapia dirigida al EGFR para inhibir la proliferación tumoral y la progresión maligna, pudieran esperarse efectos deletéreos de otras funciones de este receptor, específicamente en el desarrollo de la proliferación de células epiteliales normales, el desarrollo embrionario, y la organogénesis; incluso, en el desarrollo de la placenta, (6) la función del endometrio durante el embarazo temprano (7) y la producción de leche materna. (8)

En la literatura revisada por los autores, los reportes clínicos de uso de AcM anti-EGFR durante el embarazo son escasos. Modelos animales han demostrado que AcM inhibidores del EGFR como cetuximab y panitumumab, que se utilizan principalmente en el manejo del cáncer de colon, aumentan el riesgo de pérdida de peso y aborto espontáneo cuando se administran durante la gestación. (9) En todas las especies animales utilizadas para probar las toxicidades del desarrollo se encontró que la exposición fetal a estos AcM, definidos como inmunoglobulinas IgG de alto peso molecular (mayor de 100 kD), es muy baja durante la organogénesis; pero aumenta durante la segunda mitad del embarazo, de tal manera que el neonato nace con una concentración similar a la de la madre. (9)

Además, se sabe que estos agentes causan hipomagnesemia, lo que puede comprometer el desarrollo fetal directamente. Por estas razones se deben evitar ambos agentes biológicos en el embarazo. (10)

Otra terapia biológica relacionada con el EGFR es el trastuzumab, un AcM contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (anti-HER2), que es el tratamiento de referencia para los tumores de mama HER2 positivos. (11) En una reciente revisión sistemática de 17 estudios en gestantes expuestas a trastuzumab en todos los trimestres

del embarazo, encontró una incidencia estadísticamente significativa de alteraciones del volumen de líquido amniótico (oligohidramnios/anhidramnios) en pacientes que recibieron trastuzumab solo durante el primer trimestre, que indujo al parto prematuro. En el 43.3 % de los casos nació un recién nacido completamente sano, el 41.7 % de los fetos expuestos a trastuzumab durante el segundo o tercer trimestre nacieron completamente sanos frente al 75.0 % de los fetos expuestos exclusivamente en el primer trimestre y todas las madres estaban vivas en una mediana de seguimiento de 47,0 meses (rango entre 9 y 100 meses). Cabe destacar que hubo tres casos (10 %) de cardiotoxicidad y disminución de la fracción de eyección durante el embarazo. El artículo concluye que el tratamiento con trastuzumab se debe posponer hasta después del parto; de lo contrario, se debe controlar de cerca el embarazo. (11)

En el caso de la gestante expuesta a nimotuzumab, el tiempo de exposición fue en el primer trimestre del embarazo y ocurrió un oligohidramnios, lo que coincide con lo reportado para otros AcM anti EGFR antes mencionados; (11) aunque no trascendió a morbilidades perinatales clínicamente importantes. El embarazo ocurrió a término temprano, (entre 37 y 38 semanas de gestación) conforme con la definición de embarazo a término del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (12) y peso del neonato en un percentil adecuado para la edad gestacional (entre 25 y 50), según los mapas de crecimiento fetal de la OMS. (13)

En este caso se suma otro riesgo definido para el embarazo y el feto y es la de gestante adolescente. Según el informe del 2018, divulgado por la OPS/OMS, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y el Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA) pone en evidencia que América Latina y el Caribe siguen ocupando la segunda

América Latina y el Caribe siguen ocupando la segunda tasa más alta en el mundo de embarazo en adolescentes. Se estima entonces, que el 15 % de todos los embarazos que se presentan en esta región, ocurren en adolescentes menores de 20 años y de esa prevalencia, dos millones de niños nacen de madres en edades entre los 15 y 19 años. Las tasas estimadas más elevadas de fecundidad en América del Sur están en Bolivia y Venezuela. (14) En este contexto, debe tenerse en cuenta que, las pacientes adolescentes con

cáncer constituyen una población sensible a un embarazo accidental y debe ser advertida de esta posibilidad, además de los riesgos para la madre y su futuro hijo.

CONCLUSIONES

El conocimiento existente sobre la toxicidad del nimotuzumab para la embarazada y el feto durante el primer trimestre parece ser baja y, por lo tanto, es poco probable que una breve exposición temprana se asocie con un alto riesgo de anomalías congénitas o perinatales. Esto no respalda la administración electiva del fármaco durante este período; pero admite la reconsideración del balance riesgo beneficio para preservar un embarazo accidental en el transcurso del tratamiento, mientras las evidencias clínicas sean limitadas. Se hace inminente una estrecha vigilancia por un equipo multidisciplinario de atención y vigilancia a largo plazo de la madre y del niño.

Agradecimientos: Agradecemos a la empresa ESPROMED-BIO que suministró el medicamento nimotuzumab.

Exposure to nimotuzumab in a pregnant woman with recurrent high-grade glioma

Abstract

Nimotuzumab is a humanized anti-EGFR monoclonal antibody, approved for patients with newly diagnosed and recurrent glioma. The safety of its use in pregnancy is unknown. An adolescent of 16 years old diagnosed of relapsed anaplastic astrocytoma, received nimotuzumab as monotherapy until a 13-week pregnancy was confirmed and the treatment was discontinued. During the gestation, she presented mild oligohydramnios at 37 weeks with preserved fetal well-being. Delivery occurred at term (38 weeks) by elective cesarean section of a female newborn weighing 2845 g, height 51 cm, head circumference 36 cm and Apgar score 9/9. The patient showed control of the disease for one year of follow-up, with no evidence of tumoral progression and the infant evolved with a normal weight-height development. Nimotuzumab does not seem to interfere in the first trimester of pregnancy, there were no adverse effects during pregnancy or in the product of conception; neither have rebound effects been reported due to the interruption of treatment.

Keywords: *brain tumor; malignant glioma; pregnancy; monoclonal antibody, safety*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azim Jr HA, Azim H, Peccatori FA. Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. *J Expert Review of Clinical Immunology* [Internet]. 2010 [citado 15 Feb 2023]; 6(6): 821-6. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/eci.10.77>
2. Mateo C, Moreno E, Amour K, Lombardero J, Harris W, Perez R. Humanization of a mouse monoclonal antibody that blocks the epidermal growth factor receptor: recovery of antagonistic activity. *Immunotechnology* [Internet]. 1997 [citado 15 Feb 2023]; 3(1): 71-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9154469>
3. Crombet-Ramos T, Rak J, Perez R, Viloria-Petit A. Antiproliferative, antiangiogenic and proapoptotic activity of h-R3: A humanized anti-EGFR antibody. *Int J Cancer*. 2002; 101(6): 567-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12237899>
4. Saurez-Martínez G, Bencomo-Yanes A. Nimotuzumab, effective immunotherapy for the treatment of malignant epithelial tumors. *Biotecnología Aplicada* [Internet]. 2014 [citado 15 Feb 2023]; 31(2): 150-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=51733>
5. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Repùblica Bolivariana de Venezuela. Protocolos de atención. Cuidados prenatales y atención obstétrica de emergencia. 2013. Disponible en: <https://venezuela.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Protocolo%20Atencion%20Obstetrica.pdf>
6. Forbes K, Westwood M. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *J Endocrinol* [Internet]. 2010 [citado 15 Feb 2023]; 207(1): 1-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20817666/>
7. Large MJ, Wetendorf M, Lanz RB, Hartig SM, Creighton CJ, Mancini MA, et al. The epidermal growth factor receptor critically regulates endometrial function during early pregnancy. *PLoS genetics* [Internet]. 2014 [citado 15 Feb 2023]; 10(6): e1004451. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1004451>
8. Lu M, Jiang J, Wu K, Li D. Epidermal growth factor and transforming growth factor- α in human milk of different lactation stages and different regions and their relationship with maternal diet. *Food & function* [Internet]. 2018 [citado 15 Feb 2023]; 9(2): 1199-204. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29379938/>
9. Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* [Internet]. 2009 [citado 15 Feb 2023]; 86(4): 328-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19626656/>
7. Large MJ, Wetendorf M, Lanz RB, Hartig SM, Creighton CJ, Mancini MA, et al. The epidermal growth factor receptor critically regulates endometrial function during early pregnancy. *PLoS genetics* [Internet]. 2014 [citado 15 Feb 2023]; 10(6): e1004451. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1004451>
8. Lu M, Jiang J, Wu K, Li D. Epidermal growth factor and transforming growth factor- α in human milk of different lactation stages and different regions and their relationship with maternal diet. *Food & function* [Internet]. 2018 [citado 15 Feb 2023]; 9(2): 1199-204. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29379938/>
9. Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* [Internet]. 2009 [citado 15 Feb 2023]; 86(4): 328-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19626656/>
10. Rogers JE, Dasari A, Eng C. The treatment of colorectal cancer during pregnancy: cytotoxic chemotherapy and targeted therapy challenges. *The oncologist* [Internet]. 2016 [citado 15 Feb 2023]; 21(5): 563-70. Disponible en: <https://academic.oup.com/oncolo/article/21/5/563/6401546?login=false>
11. Andrikopoulou A, Apostolidou K, Chatzinikolaou S, Bletsas G, Zografos E, Dimopoulos MA, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: an update. *BMC Cancer* [Internet]. 2021 [citado 15 Feb 2023]; 21(1): 463. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33902516/>.

12. Traducido por Pérez R, Gregorio D. Definición de embarazo a término. Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y el Comité de Práctica Obstétrica de la Sociedad de Medicina Materno-Fetal. Opinión del Comité Número 579, noviembre 2013. Rev Obstet Ginecol Venez [Internet]. 2013 [citado 15 Feb 2023]; 73(4): 285-6. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322013000400010&nrm=iso.

13. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. PLoS medicine [Internet]. 2017 [citado 15 Feb 2023]; 14(1): e1002220. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28118360/>.

14. Albornoz-Arias N, Vanessa Arenas-Villamizar V, Martínez-Santana M-C, Carreño Paredes MT, Sepúlveda-Aravena J. Factores socioecológicos para la intervención en embarazo de adolescentes en el Estado Táchira, Venezuela. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica [Internet]. 2017 [citado 15 Feb 2023]; 38(5): 401. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/559/55962867003/html/>.

Recibido: 26, enero, 2023

Aceptado: 19, febrero, 2023