

EMBARAZO EN 18 MUJERES QUE PADECIERON CANCER EN LA INFANCIA

LAURA SCHWARTZ, MARIA LETICIA PONS

Unidad Oncología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires

Resumen Para determinar las consecuencias del tratamiento del cáncer en el embarazo, parto y descendencia de mujeres sobrevivientes de cáncer en la infancia, se entrevistó a 18 de ellas (entre 15 y 49 años de edad) con diagnóstico y tratamiento entre julio 1965 y diciembre de 1982 (15 en la Unidad de Oncología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires y 3 en la práctica privada) y evaluadas hasta diciembre de 2000. Se consideró las siguientes causas de riesgo durante el embarazo, parto y descendencia: laparotomía, agentes alquilantes, doxorubicina y radioterapia infradiafragmática. Los diagnósticos fueron: linfoma no Hodgkin 6, nefroblastoma 5, retinoblastoma 3, osteosarcoma 1, fibrosarcoma 1, histiocitosis de células de Langerhans 2. Diez pacientes fueron laparotomizadas, 11 tratadas con agentes alquilantes, 8 con doxorubicina y 7 con radioterapia infradiafragmática. Nacieron 10 niñas y 18 varones. No se detectaron anomalías congénitas en los 28 hijos. Dos hermanos, cuya madre padeció retinoblastoma bilateral, heredaron la enfermedad. Es necesario continuar el seguimiento de las mujeres que sobrevivieron al cáncer en la infancia para conocer los efectos del cáncer y su tratamiento en el embarazo, parto y descendencia.

Palabras clave: cáncer en la infancia, sobrevivientes, tratamientos, descendencia

Abstract *Pregnancy in 18 women survivors of childhood cancer.* To analyze the effect of cancer treatment on pregnancy, delivery and progeny of women survivors of childhood cancer, 18 of them (15 to 49 years of age) were interviewed, with diagnosis and treatment between July 1965 and December 1982 (15 from the Oncology Unit of the Children's Hospital of Buenos Aires and 3 from a private practice) and evaluated until December 2000. The following potential determinants to suffer adverse effects on pregnancy, delivery and descendance were considered: laparotomy, alkylating agents, doxorubicine, infradiaphragmatic radiotherapy. Diagnoses were: non-Hodgkin lymphoma 6, nephroblastoma 5, retinoblastoma 3, osteosarcoma 1, fibrosarcoma 1, Langerhans cell histiocytosis 2. Ten patients were laparotomized, 11 were treated with alkylating agents, 8 with doxorubicin and 7 with infradiaphragmatic radiotherapy. Twenty-eight offsprings were born. Congenital anomalies were not detected. Inherited cancer was observed in two siblings whose mother had suffered bilateral retinoblastoma. Additional follow-up from woman survivors of childhood cancer is necessary to determine the effect of cancer and its treatment on pregnancy, delivery and offspring.

Key words: childhood cancer, woman survivors, treatment, progeny

Con el progreso y el perfeccionamiento en los últimos 30 años del tratamiento del cáncer en la infancia, se ha logrado aumentar las posibilidades de su curación y se observa sobrevida sin evidencia de enfermedad por décadas. Esto determina que los sobrevivientes lleguen a la edad reproductiva. El cáncer en los niños se trata con cirugía, quimioterapia y/o radioterapia. Cada uno de estos tratamientos puede provocar efectos adversos entre los que se encuentran aquellos que pueden afectar la fertilidad tanto en mujeres como en varones.

En las niñas, a diferencia de la cirugía (ooforectomía bilateral, histerectomía), el impacto de la quimioterapia

o la radioterapia en la función ovárica puede pasar inadvertido en el momento del tratamiento; los agentes alquilantes y la radioterapia infradiafragmática pueden producir insuficiencia ovárica y afectar tanto la función reproductiva como la producción de estrógenos y progesterona^{1,2}. La quimioterapia, por su potencial acción mutagénica se considera que podría causar modificaciones en la estructura cromosómica de las células germinales^{3,4}. La radioterapia infradiafragmática es, también, potencialmente mutagénica para las células germinales y puede afectar el curso de un embarazo. Se sabe que tanto la quimioterapia (especialmente los agentes alquilantes) y la radioterapia pueden inducir efectos teratogénicos o bien provocar abortos espontáneos cuando son administrados en las mujeres durante el primer trimestre del embarazo⁵. Hay menos información de los efectos deletéreos en el feto o en los hijos de mujeres que padecieron cáncer en la infancia y que

completaron el tratamiento antes de la concepción. Evaluaciones retrospectivas analizan la posibilidad de abortos espontáneos o muertes perinatales en mujeres sobrevivientes de cáncer en la infancia⁶. Distintas investigaciones tienen como objetivo detectar, en la progenie de los sobrevivientes de cáncer en la infancia, anomalías congénitas y/o el desarrollo de cáncer^{7,8}. Otras, enfocan el estudio en los riesgos durante el embarazo y parto en mujeres que fueron tratadas con radioterapia infradiafragmática^{9,10}.

El motivo de esta presentación es comunicar una observación, si bien parcial y limitada, de 18 niñas que sobrevivieron al tratamiento del cáncer y fueron madres de 28 hijos.

Pacientes y métodos

De los pacientes atendidos entre julio de 1965 y diciembre de 1982 en la Unidad de Oncología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires, se analizaron las historias clínicas de 663 niñas con tumores sólidos malignos, linfomas e histiocitosis de células de Langerhans, evaluadas hasta diciembre de 2000. No se consideraron las pacientes con tumores malignos del sistema nervioso central y carcinomas de tiroides. De las 663 niñas, fallecieron 329 niñas (310 por enfermedad progresiva o recaídas, 10 por segundo cáncer¹¹ y 9 por interacciones infecciosas). Se desconoce la evolución de 232 pacientes que interrumpieron la concurrencia al hospital durante el tratamiento o luego de haberlo terminado.

Un estudio preliminar llevado a cabo en la misma Unidad, desde 1965 a 1986, mostró que 102 niñas sobrevivieron \pm 5 años desde el diagnóstico¹²; una evaluación posterior del mismo grupo de pacientes demostró que 40 niñas sobrevivieron \pm 15 años desde el diagnóstico¹³. Se consideró para este estudio 58 mujeres que ingresaron hasta 1982, evaluadas hasta 2000 y de las cuales 56 sobrevivieron \pm 15 años desde el diagnóstico y otras 2, 8 y 10 años, respectivamente, desde el diagnóstico. Se entrevistó a 18 mujeres que tuvieron descendencia y concurren espontáneamente a la consulta luego de que nacieron sus hijos (15 en la Unidad de Oncología y 3 atendidas en la práctica privada). En ellas se consideró diagnóstico y edad en aquel momento, tratamiento (especialmente cirugía abdominal, agentes alquilantes asociados, doxorubicina y/o radioterapia infradiafragmática), sobrevivida en años desde el momento del diagnóstico y edad en la fecha de última actualización. Las 8 sobrevivientes tratadas con doxorubicina tuvieron evaluaciones cardiológicas en los períodos de embarazo y parto. Se obtuvo algunas informaciones de las características del embarazo y el parto. Con respecto a los hijos se consideró el sexo, la presencia de cáncer y/o anomalías congénitas y edad en la fecha de última actualización.

No es objeto de este trabajo evaluar la incidencia o efecto sobre la fertilidad de los tratamientos quimioterápicos, radioterápicos o procedimientos quirúrgicos, efectuados en niñas con neoplasias.

Resultados

De las 663 niñas que ingresaron en el período mencionado, se consideró para esta presentación 58 (8.74%). En 6 de ellas se observaron los siguientes eventos: una

paciente que padeció nefroblastoma y recibió radioterapia en mediastino y doxorubicina, sufrió 15 años después una miocardiopatía constrictiva y restrictiva, y falleció 3 meses después del trasplante cardíaco por una hemorragia del aparato digestivo¹⁴. Una paciente que había presentado retinoblastoma bilateral, 16 años después desarrolló un carcinoma de la órbita y falleció por progresión de enfermedad. Otra sobreviviente que había padecido un carcinoma de saco vitelino de ovario por lo que sufrió una ooforectomía, presentó un bocio nodular y 10 años después desarrolló un rhabdomioma de útero por lo que se le practicó una histerosalpingooforectomía ampliada (esta joven sobrevivía 5 años luego de este evento sin evidencia de enfermedad maligna). Una niña, que a la edad de 1 año, se le diagnosticó un rhabdomioma de región cérvico-retro-auricular, desarrolló 12 años después un carcinoma de tiroides (luego de 6 años sobrevivía sin evidencia de enfermedad maligna). Una niña que a los 4 meses de edad presentara un retinoblastoma unilateral, a los 9 años de edad desarrolló una leucemia linfoblástica aguda y actualmente, a los 16 años de edad se encuentra sin evidencia de enfermedad maligna. Una paciente con síndrome de Hand-Schüller-Christian falleció a la edad de 19 años como consecuencia de panhipopituitarismo y disfunción neurológica.

De los otros 52 casos, 6 estaban embarazadas en la última consulta (se desconoce la evolución de los embarazos), 15 fueron madres y en las 31 restantes no se tuvo datos sobre su fertilidad.

En la Tabla 1 se indican los datos más relevantes del tratamiento de las 18 sobrevivientes que fueron madres. Los diagnósticos fueron: linfoma no Hodgkin 6 (abdominal 5, cavum 1), nefroblastoma 5, retinoblastoma 3, osteosarcoma de fémur 1, fibrosarcoma de región inguino-femoral 1, histiocitosis de células de Langerhans (forma poliostótica) 2. La edad en el momento del diagnóstico varió entre los 5 meses y 13 años (mediana 4 años 6 meses). En las 5 pacientes con linfoma no Hodgkin abdominal se efectuó laparotomía (en 4 de ellas con resección tumoral y en 1 sólo biopsia) y quimioterapia. En la niña que presentó el linfoma no Hodgkin de cavum se realizó biopsia y quimioterapia. En los 5 casos de nefroblastoma se efectuó nefrectomía, todas recibieron quimioterapia y 4 radioterapia. Se practicó enucleación bilateral en los 2 casos que presentaron retinoblastoma bilateral (una de ellas se trató con quimioterapia y radioterapia); en el caso del retinoblastoma unilateral se enucleó el globo ocular afectado y se trató con quimioterapia y radioterapia. La paciente que padeció osteosarcoma se trató con una desarticulación coxo-femoral y quimioterapia. La paciente que presentó fibrosarcoma de región inguino-femoral requirió dos cirugías (resección) y radioterapia. En los 2 casos de

TABLA 1.– Diagnóstico y tratamiento en 18 mujeres con cáncer en la infancia

Nº Pacientes	Diagnóstico	E*	E**	C	RTP	RTP if	Q	AA	Doxo	SBV	Nº hijos
1	LnoHabdomb	3a	21	+	-	-	+	+	+	18	1
2	LnoHabdomb	4a	22	+	-	-	+	+	+	18	2
3	LnoHabdomb	4a	22	+	+	+	+	+	+	18	1
4	LnoHabdomb	3a	23	+	-	-	+	+	+	20	3
5	LnoHabdomb	13a	23	+	-	-	+	+	+	10	1
6	LnoHcavumb	6a	26	Bx	-	-	+	+	+	20	3
7	NFBu	4a	23	+	+	+	+	-	+	19	1
8	NFBu	3a	24	+	+	+	+	+	-	21	1
9	NFBu	5a	27	+	+	+	+	+	-	22	2
10	NFBu	2a	30	+	-	-	+	-	-	28	1
11	NFBu	2a	36	+	+	+	-	-	-	34	1
12	RTBu	7a	15	+	+	-	+	+	-	8	1
13	RTBb	6m	22	+	+	-	-	-	-	22	2
14	RTBb	5m	36	+	+	-	+	+	-	36	2
15	OSCFémur	12a	28	+	-	-	+	+	+	16	2
16	FSCinguinal	12a	49	+	+	+	-	-	-	37	1
17	HCL(po)	4a	19	Bx	-	-	+	-	-	15	1
18	HCL(po)	2a	28	Bx	+	+	+	-	-	26	2

E*: edad en el momento del diagnóstico, a: años, m: meses, E**: edad en años en el momento de este estudio, C: cirugía, Bx: biopsia, Q: quimioterapia, RTP: radioterapia, RTPif: radioterapia infradiafragmática, AA: agentes alquilantes, Doxo: doxorubicina, SBV: sobrevive en años desde el momento del diagnóstico, LnoH: linfoma no Hodgkin, NFBu: nefroblastoma unilateral, RTBu: retinoblastoma unilateral, RTBb: retinoblastoma bilateral, OSC: osteosarcoma, FBS: fibrosarcoma, HCL: histiocitosis de células de Langerhans, (po): forma polioestótica.

TABLA 2.– Descendencia de 18 mujeres que padecieron cáncer en la infancia

Nº pac.	Diagnóstico	Hijos (sexo y edad, última actualización)
1	Linfoma no Hodgkin abdominal	niña 1 mes
2	Linfoma no Hodgkin abdominal	varón 3 años, varón 6 meses
3	Linfoma no Hodgkin abdominal	varón 1 año
4	Linfoma no Hodgkin abdominal	varón 6 años, gemelas 2 años
5	Linfoma no Hodgkin abdominal	varón 2 meses
6	Linfoma no Hodgkin cavum	varón 4 años, varón 2 años, niña 1 mes
7	Nefroblastoma	varón 2 años
8	Nefroblastoma	niña 2 años
9	Nefroblastoma	varón 6 años, varón 2 años
10	Nefroblastoma	varón 2 años
11	Nefroblastoma	niña 4 años
12	Retinoblastoma unilateral	varón 1 mes (fallecido)
13	Retinoblastoma bilateral	varón 3 años, niña 1 año
14	Retinoblastoma bilateral	niña 9 años, niña 4 años
15	Osteosarcoma fémur	varón 6 años, varón ? años
16	Fibrosarcoma inguinal	varón 22 años
17	Histiocitosis de células de Langerhans	niña 3 meses
18	Histiocitosis de células de Langerhans	varón 5 años, varón 2 años

histiocitosis de células de Langerhans el diagnóstico se realizó por biopsia ósea; ambas niñas recibieron quimioterapia y en una de ellas se efectuó radioterapia. De los 18 casos presentados, en 11 la quimioterapia incluyó agentes alquilantes (ciclofosfamida y cisplatino); 8 recibieron doxorubicina; 7 casos se trataron con radioterapia infradiafragmática. La supervivencia en años desde el momento del diagnóstico varió entre 8 y 37 (mediana 20 años). La edad en el momento de última actualización osciló entre 15 y 49 años (mediana 23 años 6 meses).

Las 18 mujeres dieron a luz 28 hijos (Tabla 2). El rango de edad de los mismos en la última actualización fue de 1 mes y 22 años (mediana 3 años 6 meses). Una paciente que padeciera linfoma no Hodgkin abdominal y en quien fue necesaria una segunda laparotomía para cierre de colostomía cursó 2 embarazos (del primero nació un varón por vía baja y del segundo un par de gemelas, de las cuales una nació por vía baja y la otra por cesárea). En 3 casos, que también padecieran linfoma no Hodgkin abdominal, fueron necesarias en una de ellas (que había sufrido una segunda laparotomía para confirmar remisión completa del tumor) sendas cesáreas para los 2 hijos, por aumento de la tensión arterial durante el embarazo, y en las otras dos cesárea por falta de dilatación. De las 4 sobrevivientes que padecieron nefroblastoma y fueron irradiadas, 2 de ellas dieron a luz bebés prematuros (un sietemesino y un octomesino). De los 2 casos que presentaron retinoblastoma bilateral, una de ellas tuvo un varón y luego una niña (ambos con retinoblastoma bilateral) y la otra 2 hijas sanas. El caso que presentara retinoblastoma unilateral tuvo un hijo inmaduro nacido por cesárea que falleció al mes de vida por aspiración de secreciones. La paciente que padeció un osteosarcoma cursó los embarazos normalmente y tuvo 2 varones. La sobreviviente que desarrolló un fibrosarcoma de región inguino-femoral dio a luz a un niño y posteriormente sufrió 2 abortos espontáneos por miomatosis uterina que requirió histerectomía. De las 2 sobrevivientes de histiocitosis de células de Langerhans una tuvo 2 hijos y otra 1. Con excepción de los dos hijos de la madre con retinoblastoma bilateral, ningún otro hijo presentó hasta la fecha desarrollo de cáncer. En ninguno de los 28 hijos se encontraron anomalías congénitas.

Discusión

Los cánceres que se pueden transmitir a la descendencia (especialmente el retinoblastoma y con menor frecuencia el nefroblastoma y el neuroblastoma) y los posibles efectos del tratamiento anticanceroso sobre el material genético constituyen el mayor riesgo para los hijos de los sobrevivientes de cáncer en la infancia. Otros aspectos, no menos graves, para las mujeres curadas

de cáncer en la infancia, son los vinculados a los potenciales efectos adversos tardíos del tratamiento (laparotomías, radioterapia infradiafragmática y quimioterapia) que pueden afectar el curso del embarazo y el parto. Las laparotomías pueden dar lugar a cuadros de pseudoobstrucción u obstrucción intestinal aguda. De las 10 pacientes laparotomizadas, el curso del embarazo se vio afectado en dos de ellas que padecieron nefroblastoma y que habían recibido radioterapia infradiafragmática (una dio a luz a un bebé sietemesino y la otra a un bebé octomesino); la prematuridad concuerda con lo observado en una investigación de los hijos de las sobrevivientes de tumor de Wilms, que habían sido irradiadas y en quienes encontraron un riesgo elevado de mortalidad perinatal y un exceso de bajo peso al nacer comparado con la población general⁹. Por otra parte, la radioterapia infradiafragmática suele afectar las estructuras músculo-esqueléticas y puede provocar fibrosis vascular del útero ocasionando disminución de la elasticidad del órgano, lo que podría traer como consecuencia deformación en la posición fetal, abortos espontáneos o partos prematuros. Byrne comprobó que las adolescentes que, entre los 13 y 19 años de edad, fueron tratadas con radioterapia infradiafragmática asociada a agentes alquilantes, tienen un riesgo 4 veces mayor que la población general de presentar menopausia adelantada alrededor de los 30 años de edad, lo que disminuye el tiempo de la capacidad de tener descendencia¹⁵. Se ha evaluado el efecto de distintos citostáticos sobre las gónadas femeninas y se observó que los que más posibilidades tienen de provocar amenorrea permanente son el busulfán, el clorambucil y la ciclofosfamida. El efecto de la ciclofosfamida en la función ovárica ha sido especialmente estudiado en mujeres jóvenes con cáncer de mama, y en una evaluación de 18 mujeres premenopáusicas que recibieron dosis totales entre 8.4 gr y 39.9 g, 15 desarrollaron amenorrea permanente¹⁶. Un informe de Stillman muestra que de 88 pacientes tratadas por cáncer en la infancia ninguna desarrolló insuficiencia ovárica¹⁷. En un análisis de los efectos de la quimioterapia sobre la función ovárica, Averette concluye que la quimioterapia en niñas menores de 17 años no es una causa principal de disfunción ovárica¹⁸. La dosis recibida de ciclofosfamida (con dosis acumuladas que variaron de 3.3 a 20 g/m² y con una mediana de 8.4 g/m²) no afectó la fertilidad en las mujeres acá presentadas, incluso en 2 de ellas en que a la ciclofosfamida se agregó radioterapia infradiafragmática; se debe tener en cuenta que 15 niñas se encontraban en la etapa pre-puberal de desarrollo, momento en que el ovario es más resistente a las combinaciones tradicionales del tratamiento del cáncer, ya que en esta etapa los oocitos se encuentran en estado quiescente y esto los hace menos susceptibles al efecto de la quimioterapia y la radioterapia. Por

los eventuales efectos adversos tardíos de los antraciclínicos puede verse afectado el curso del embarazo y/o el parto por el desencadenamiento de una insuficiencia cardíaca. Si bien se han observado durante el embarazo o parto, casos con insuficiencia cardíaca por doxorubicina^{19,20}, ninguna de las 8 mujeres que recibieron esta droga (las dosis acumuladas variaron de 135 a 540 mg/m² con una mediana de 360 mg/m²) presentó signos de insuficiencia cardíaca. Singal ha demostrado en un estudio que la insuficiencia cardíaca congestiva por doxorubicina se presenta en el 4% de los pacientes que han recibido dosis acumuladas entre 500 y 550 mg/m², incidencia que sube al 18% cuando la dosis acumulada llega a 600 mg/m²²¹.

De los 3 casos de retinoblastoma se observó transmisión hereditaria sólo en un caso de retinoblastoma bilateral. Esta es una enfermedad de transmisión hereditaria autosómica dominante, de tal manera que en las formas bilaterales se enfrenta un riesgo del 50% de transmitir el gene a cada uno de sus hijos. Cuando un sobreviviente padeció la forma unilateral la posibilidad de transmisión disminuye al 10%. El hijo de la joven que había padecido retinoblastoma unilateral falleció al mes de vida, por lo que no hubo seguimiento. Byrne observó en una serie de 56 sobrevivientes de este tumor que el porcentaje de mujeres y varones que tenían conocimiento de la posibilidad de transmitir la enfermedad a sus hijos y no tuvieron hijos fue mayor que el de la población general²². Al respecto, distintas investigaciones observaron que con excepción del retinoblastoma, el desarrollo de otro cáncer en los hijos de sobrevivientes de cáncer en la infancia no difiere significativamente de aquellos esperados en la población general^{4,23}.

Ninguno de los 28 hijos presentó anomalías congénitas. Se debe tener en cuenta que las pacientes fueron tratadas con protocolos diseñados entre 1965 y 1980, por lo que no se puede descartar la posibilidad de que nuevos agentes farmacológicos y modalidades terapéuticas puedan aumentar o disminuir el riesgo al desarrollo de malformaciones congénitas en la descendencia.

Con excepción de la paciente que sufrió 2 abortos espontáneos por miomatosis uterina, ninguna de las demás mujeres sufrió un aborto espontáneo, hecho que concuerda con lo observado por Chiarelli⁶.

Con la excepción de los 2 partos prematuros, en este análisis los tratamientos no afectaron en mayor grado el embarazo ni el parto de los casos acá presentados. Si bien es un grupo pequeño de casos, las consecuencias que, eventualmente, podrían padecer ellas mismas en futuros embarazos y toda otra mujer que haya sido tratada por cáncer en la infancia exige un seguimiento prolongado. Ya adolescentes, deberían recibir, en algún momento, información no sólo acerca de las posibilidades, o no, de quedar embarazadas mediante estudios

de la fertilidad; aún hoy es poco lo que se conoce del impacto psicológico y social que provoca el conocimiento de sufrir infertilidad en adultos jóvenes que padecieron cáncer²⁴. Deberían estar advertidas de los eventuales riesgos que podrían ocurrir durante la gestación y/o el parto, todas las pacientes que recibieron quimioterapia (especialmente quienes fueron tratadas con antraciclínicos) o radioterapia infradiafragmática. También sugerir el asesoramiento genético antes de la concepción. Una vez madres, es conveniente no perder el contacto con ellas y sus hijos ya que poco se sabe sobre eventuales mutaciones recesivas que puedan desencadenar afecciones en descendientes futuros.

Bibliografía

1. Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, et al. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 62-6.
2. Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 2-8.
3. Hawkins MM. Is there evidence of a therapy-related increase in germ cell mutation among childhood cancer survivors? *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1643-50.
4. Green DM, Fiorello A, Zevon MA, Hall B, Seigelstein N. Birth defects and childhood cancer in offspring of survivors of childhood cancer. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 379-83.
5. Tartas N, Chacón R, Sánchez Avalos JC. Neoplasias hematológicas y embarazo. *Medicina (Buenos Aires)* 1995; 55: 155-8.
6. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington GA. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology* 2000; 11: 161-6.
7. Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 45-52.
8. Mulvihill JJ, Connelly RR, Austin DF, et al. Cancer in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet* 1987; II (8563): 813-7.
9. Li FP, Gimbere K, Gelber RD, et al. Outcome of pregnancy in survivors of Wilms' tumor. *JAMA* 1987; 257: 216-9.
10. Hawkins MM, Smith RA. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. *Int J Cancer* 1989; 43: 399-402.
11. Schwartz L, Kupferman J, Picco P. Segundo tumor maligno en pediatría. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 97-101.
12. Schwartz L. Concepto de curación en niños que padecieron cáncer. *Medicina (Buenos Aires)* 1991; 322-6.
13. Schwartz L. La sobrevida en adolescentes y adultos jóvenes con cáncer en la infancia. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 401-5.
14. Alvarez JAG, Leiva G, Schwartz L, D'Angiola M. Efectos cardiovasculares de la radioterapia: a propósito de un caso con 24 años de seguimiento. *Rev Argent Cardiol* 2001; 69: 217-21.
15. Byrne J, Fears TR, Gail M, et al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 788-93.
16. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic

- significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977; 39: 1403-9.
17. Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, et al. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 62-6.
 18. Averette HE, Boike GM, Jarrell MA. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function and reproductive capacity. *Ca A Ca J Clin* 1990; 40: 199-209.
 19. Davis LE, Brown CE. Peripartum heart failure in a patient treated previously with doxorubicin. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 506-8.
 20. Torano AE, Halperi EC, Leventhal BG. The ovary. In Schwartz C L, Hobbie WL, Constine LS, Ruccione KS (eds) *Survivors of Childhood Cancer*. St Louis, Mosby, First Ed, 1994, p 213-24.
 21. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339: 900-5.
 22. Byrne J, Fears TR, Whitney C, Parry DM. Survival after retinoblastoma: Long-term consequences and family history of cancer. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 160-5.
 23. Sankila R, Olsen JH, Anderson H, et al. Risk of cancer among offspring of childhood -cancer survivors. *N Engl J Med* 1998; 338: 1339-44.
 24. Schover LR. Psychosocial aspects of infertility and decisions about reproduction in young cancer survivors: A Review. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 53-9.

LA PORTADA

Luis Fernández Arroyo, Horizonte de mi país, 1994

Acrílico sobre tela, 110 x 100 cm. Cortesía de la Comisión Nacional de Energía Atómica, Predio TANDAR, Centro Atómico Constituyentes. Presidente de la Comisión Organizadora de la Exposición Permanente: Dr. A.J.G. Maroto. La exposición permanente está abierta al público.

Luis Fernández Arroyo nació en Buenos Aires. Fue discípulo de los maestros Demetrio Urruchúa y Manuel Claro Bettinelli. Hasta 1995 realizó 41 muestras individuales en la Argentina y en otros países. Participó en más de 300 exposiciones colectivas, obtuvo 30 premios y distinciones por su intervención en salones nacionales, provinciales, municipales y privados. En su serie "Horizontes", de los últimos años, ha desarrollado una visión personal del paisaje de la pampa argentina¹.

¹Extractado de: *Comisión Nacional de Energía Atómica. Artistas Plásticos con la CIENCIA*, 102. Centro Atómico Constituyentes, Predio TANDAR, Buenos Aires, 1999; p. 104.