



Actualización del manejo clínico del cáncer mamario asociado al embarazo. Revisión de la literatura

Update of clinical management of breast cancer associated with pregnancy. Review of literature

Carolina Alvarez-Tapias¹, Rodrigo Cifuentes-Borrero², Rodrigo José Mosquera-Luna³, Henry Idrobo-Quintero⁴, Ricardo Hugo Alvarez-Roldan⁵

RESUMEN:

El embarazo asociado a cáncer de mama es definido como el cáncer de mama que se diagnostica durante el embarazo o dentro de primer año posparto. El cáncer de mama es la segunda neoplasia maligna más común en el embarazo. La incidencia de cáncer de mama durante el embarazo es aproximadamente uno de cada 3000 embarazos. Se considera

ABSTRACT:

Pregnancy Associated Breast Cancer is defined as breast cancer that is diagnosed during pregnancy or within the first postpartum year. The incidence of breast cancer during pregnancy is about 1 in 3,000 pregnancies making breast cancer the second most common in pregnancy malignancy, breast cancer during pregnancy is a complex

Historial del Artículo.

Fecha de recepción: 04/05/2017

Fecha de aceptación: 22/12/2017

- 1 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Instituto Nacional de Cancerología - Bogotá, Colombia. Ginecología y Obstetricia. Fellow Mastología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.
- 2 Universidad Libre. Ginecología y Obstetricia. Director Grupo Interinstitucional de Ginecología y Obstetricia - GIGYO. Coordinador de postgrado de Ginecología y Obstetricia, Cali, Colombia.
- 3 CNRUU - DESA, Area Hematooncología. Médico General. Cali, Colombia.
- 4 Universidad Libre. Hematólogo - Oncólogo. Cali, Colombia.
- 5 Georgia Regents University. Oncólogo de Mama. Director Clínica de Investigación en Cancer Treatment Centers of America y Profesor Asistente. Atlanta, Estados Unidos.

Autor Responsable Correspondencia: Ricardo H. Alvarez, M.D., M.Sc. Cancer Treatment Centers of America 600 Celebrate Parkway Newnan, GA 30265, USA E-mail: Ricardo.Alvarez@ctca-hope.com, Teléfono: (770) 400 6633.

que el cáncer durante el embarazo es una patología compleja en cuanto a su diagnóstico y tratamiento por que tiene implicaciones sobre la gestación. Debe tenerse suficiente conocimiento de esta patología para no retrasar su diagnóstico y tratamiento, ya que el retraso produce un impacto negativo en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en la paciente con cáncer de mama. Es importante que la paciente sea soportada en todos los casos por grupo multidisciplinario. El objetivo de la atención de mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo es el control local de la enfermedad y la prevención de la metástasis. Existe una escasez de estudios prospectivos en relación al diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama durante el embarazo, por lo tanto generar un nuevo conocimiento de las características clínico - patológicas, el resultado oncológico y el resultado perinatal de la paciente es muy importante. El objetivo de esta revisión de la literatura fue describir las características del cáncer de mama asociado al embarazo y los avances terapéuticos con respecto a esta enfermedad. Se realizó una revisión de la literatura de artículos indexados en PubMed/ Medline, se escogieron los artículos con mayor impacto en cuanto a epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

Palabras Claves: *cáncer de mama, embarazo, diagnóstico, tratamiento.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama asociado al embarazo es definido como el cáncer de mama que se diagnostica durante el embarazo o dentro del primer año posparto (1). El diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo es una circunstancia compleja, por las implicaciones en el bienestar del feto (2). Los objetivos del tratamiento en cáncer de mama asociado al embarazo son control local de la enfermedad y prevención de las metástasis, y para esto se requiere contar con un equipo multidisciplinario. En esta revisión se abarcan los avances terapéuticos con respecto a esta enfermedad, así como su diagnóstico y pronóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de cáncer de mama asociado al embarazo es aproximadamente uno en 3000 embarazos (2). Bunker y Peters del Instituto de Cáncer de Ontario, mostraron una incidencia de 3,8% y una prevalencia 2,6% (3).

circumstance all the implications of the fetus can cause cancer treatment. It should be enough information to not delay diagnosis and adequately treat patients, this should be supported by multidisciplinary group. The goal of care for women with breast cancer and pregnancy is the local disease control and prevention of metastasis. There is a shortage of prospective studies regarding the diagnosis and treatment of breast cancer during pregnancy. General pregnancy knowledge about the clinical - pathological and oncological and perinatal outcome of patients with pregnancy and breast cancer therefore is very important. In this article, we reviewed the current literature in order to generate greater awareness regarding this disease and to optimize the management and reduce the delay in diagnosing women with pregnancy associated breast cancer. The objective of this review of the literature is to describe the characteristics of breast cancer associated with pregnancy and therapeutic advances regarding this disease. A literature review of articles indexed systematically in PubMed was carried out.

Keywords: *Breast cancer, pregnancy, diagnosis, treatment*

Traves y Holleb estudiaron mujeres menores de 35 años con diagnóstico de cáncer de mama, un 14% estaban embarazadas al momento del diagnóstico (3). Se cree que la incidencia de cáncer de mama asociado al embarazo aumentará a medida que las mujeres aplacen la maternidad (4).

Anderson y colaboradores con registros poblacionales en Suecia de 1161 casos de cáncer de mama asociado al embarazo, observaron un aumento en la incidencia de 16.0 a 37.4 por cada 100.000 partos, y una incidencia global 2.4 por cada 100.000 partos. Esto podría ser debido a una tendencia de postergar la maternidad a edades cada vez más avanzadas, otros estudios han mostrado que el número de nacimientos de madres en edades comprendidas entre 35 a 39 años se ha incrementado en un 36% entre 1991-2001(5).

Las características patológicas de cáncer de mama asociado al embarazo no difieren de los tumores de mama de mujeres no embarazadas. El tipo histológico más común es el ductal invasivo, la mayoría son tumores de alto grado, asociado a invasión linfocelular (4). Aunque la supervivencia no

se ve afectada, sin embargo los tumores son 1.5-2 veces de mayor tamaño, con mayor compromiso ganglionar y es 2.5 veces más frecuente el diagnóstico inicial de metástasis (2).

Factores que se asocian a la aparición de cáncer de mama

1. Embarazos previos

El embarazo a edad temprana, la multiparidad y la lactancia disminuyen el riesgo de cáncer de mama en algunos subtipos histológicos, y cada embarazo adicional puede proteger aproximadamente entre un 10 - 13% (6). Datos epidemiológicos de subtipos moleculares muestran que la paridad es un factor protector contra el cáncer de mama en quienes expresan receptores hormonales (ER positivo / PR positivo), pero ni la paridad ni la edad del primer parto afecta el riesgo de cáncer de mama en el grupo de mujeres que no expresan receptores hormonales (ER negativo / PR negativo) (6).

A pesar de los efectos protectores que el embarazo puede producir en algunos subtipos histológicos, se ha observado que el embarazo a término produce un incremento de riesgo de desarrollar cáncer de mama a corto plazo con un descenso del mismo a largo plazo (7).

A continuación se hace mención de los tres estudios que soportan lo anteriormente mencionado; estos estudios fueron realizados en Noruega, Suecia y Dinamarca. El primero de ellos es un estudio en 23890 mujeres noruegas multíparas con diagnóstico de cáncer de mama posterior al parto, mostró que la multiparidad tiene un efecto protector a largo plazo, pero se evidenció un incremento de este cuando se valoraban las a corto plazo, el pico máximo de riesgo se presenta a los 6.5 años después del parto, aunque este aumento de riesgo no es evidente en menores 25 años, en general, este efecto de riesgo realmente se observa en mujeres mayores de 30 años (7). Un periodo intergenésico corto puede incrementar el riesgo de cáncer de mama, así como la edad mayor del primer y segundo parto (7). Existe un aumento transitorio de riesgo de cáncer de mama a los cinco años después del segundo parto, que no evidente en el tercer parto (7).

En un estudio Sueco en 12.666 pacientes con cáncer de mama, la nuliparidad se asocia con un alto riesgo a corto plazo de desarrollar cáncer de mama, pero un descenso del riesgo después de 15 años posparto. El incremento transitorio del riesgo que se presenta a corto plazo ha sido soportado por la asociación de hiperestrogenismo intensificado después del primer parto en pacientes

mayores de 30 años, pero que disminuye a lo largo del tiempo (8). El efecto protector a largo plazo puede ser explicado por la inducción a diferenciación de células madre mamarias normales, las cuales tienen potencial de cambio, pudiendo llegar a diferenciarse y ser menos sensibles a estímulos carcinogénicos (8).

En Dinamarca, en un estudio de 10.790 casos de cáncer de mama entre 1935 - 1978 se pudo observar un riesgo transitorio mayor de cáncer de mama después del parto. Este hallazgo sugirió que los factores relacionados con el embarazo de forma transitoria puede inducir a una alta tasa de crecimiento de las células que ya son malignas y estimular el crecimiento de nuevos tumores (9).

Estos tres estudios antes mencionados por lo tanto nos muestran que la edad de primer parto y la nuliparidad es un factor que juega un papel muy importante en el desarrollo de cáncer de mama, y que el aplazar la maternidad a edades mayores también implica un incremento del riesgo.

2. Mutaciones BRCA1/2 y embarazo

Actualmente, está establecido que las mutaciones deletéreas en genes BRCA1 y BRCA2 están asociadas con alto riesgo de padecer cáncer de mama y de ovario a una edad temprana, sabemos que la edad temprana de embarazo puede producir un efecto protector para desarrollo de cáncer de mama, pero este efecto es menos pronunciado o incluso insignificante en mujeres con edades tempranas de primer embarazo cuando se encuentra presentes las mutaciones BRCA1 - BRCA2 (6).

Dos estudios han analizado el rol de mutaciones las BRCA1 - BRCA2. El primer estudio fue realizado en 18 instituciones de Japón en 172 mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo, se observó que estas mujeres presentaban un riesgo tres veces mayor de cáncer de mama asociada al embarazo cuando presentaban historia familiar de cáncer de mama (10).

El segundo estudio realizado por Johannsson y colaboradores mostró que si se presentaban mutaciones, la mutación BRCA1 era la que presentaba con mayor frecuencia en las gestantes con un OR 3.9 [IC del 95%: 1.4-10.8] y que la mutación BRCA2 aumento el riesgo de cáncer mamario en el posparto. Las mujeres que pertenecen a familias con mutación conocida BRCA1 o BRCA2 deben ser estrechamente vigiladas durante y después del embarazo, y adicionalmente deben ser enviadas a consejería genética (11).

Hay pruebas de que los riesgos de cáncer de mama asociados a mutación BRCA1 y BRCA2 se modifican por factores

múltiples. La epigenética puede jugar un papel importante en ciertas situaciones como ejemplo de esto la asociación entre multiparidad y riesgo de cáncer de mama podría ser modificado. Estudios en mujeres multíparas portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2 donde la multiparidad se asoció con riesgo significativamente menor de desarrollar cáncer de mama a pesar de la mutación (RR 0,54, 95% IC 0,37 - 0,81; $p = 0,002$). Aunque este efecto protector se observó solo entre las portadoras de las mutaciones mayores de 40 años. Los resultados sugieren que el riesgo relativo de cáncer de mama asociado con la multiparidad en mutaciones BRCA1 y BRCA2 pueden ser similares a los de la población general y que la historia reproductiva podría ser utilizada para mejorar la predicción del riesgo en las portadoras de dichas mutaciones (12).

Presentación clínica del cáncer de mama asociado al embarazo

Los cambios histológicos de la glándula mamaria durante el embarazo son producidos por cambios fisiológicos. La lactancia induce proliferación ductal y lobular, como resultado aumento de nodularidad y firmeza de la mama (13). Conforme las células de la porción glandular proliferan por división mitótica los conductos se ramifican y en sus extremos comienzan a aparecer alveolos. El desarrollo alveolar se torna muy prominente en las últimas etapas del embarazo. Los cambios producidos en la glándula mamaria pueden producir un retraso en la detección de lesiones de la mama en la mujer embarazada, los síntomas más frecuentes son aparición de masa (90%), masa con dolor y úlcera (15%), enrojecimiento de la piel y engrosamiento (25%), retracción del pezón (30%) y en un (20%) descarga por el pezón (14). Se debe tener mucho cuidado con estos signos en la paciente embarazada y estos deben tener siempre diagnósticos diferenciales, una de las principales causas en el retraso del diagnóstico de las pacientes es el no reconocimiento de estos signos que podrían confundirse con mastitis en la mujer embarazada. Las mamas deberían ser siempre examinadas en todas las pacientes que asisten a control prenatal y con mayor precaución en pacientes con factores de riesgo para cáncer de mama.

Diagnóstico de cáncer de mama asociado al embarazo

En el diagnóstico de cáncer de mama son importantes el examen físico, las imágenes y la biopsia que contenga inmunohistoquímica. Adicionalmente, los exámenes

de extensión para realizar una estadificación de la enfermedad (15). Varios reportes señalan que el cáncer de mama durante el embarazo es diagnosticado en etapas más avanzadas, quizás por el retraso en el diagnóstico. Dos series clínicas de Toronto demostraron que las mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo tienen 2.5 veces menos probabilidad de tener enfermedad en estadios tempranos, y una mayor frecuencia de parto pretérmino con bajo peso al nacer, además que presentan 4.2 veces mayor riesgo de mortinatos, aunque esto no ha sido asociado al efecto de cáncer de mama sobre el embarazo (15). Las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de presentar enfermedad avanzada por retraso en la detección temprana que podría estar dado por cambios en la mama debido a un efecto hormonal durante el embarazo (15).

Técnicas imagenológicas durante el embarazo

La resonancia magnética nuclear (RMN) con gadolinio y la tomografía con emisión de positrones (PET-SCAN) no son técnicas recomendadas durante el embarazo. Los resultados de estudios bien diseñados sobre la seguridad de la RMN contrastada han demostrado que el gadolinio. Pasa a través de la barrera placentaria y entran en la circulación fetal y el ion de gadolinio es potencialmente tóxico. Dentro de los agentes de contraste aprobados por la FDA durante el embarazo se incluye Gadopentetato de dimeglumina (16). La ecografía y la mamografía son seguras y efectivas durante el embarazo, aunque en general la mamografía se debe solicitar cuando se tenga alta sospecha de malignidad y se debe realizar con protección abdominal adecuada (17). Los cambios fisiológicos normales que se producen en la mama durante el embarazo y la lactancia hacen que las masas sean más difíciles de detectar por ecografía que con mamografía (18). La mamografía es menos precisa debido a que durante el embarazo existe una mayor proliferación del parénquima mamario. Un estudio retrospectivo mostró que la ecografía mamaria cuando se lleva a cabo durante neoadyuvancia (tratamiento sistémico antes de cirugía), proporciona información sobre la respuesta a la quimioterapia y se observó un gran beneficio con la utilización de la ecografía mamaria en las mujeres embarazadas para seguimiento de respuesta a terapias (19).

2. Biopsia durante el embarazo

La mayoría de las biopsias de mama en la mujer embarazada resultan benignas; sin embargo, cualquier masa sospechosa debe biopsiarse y toda lesión sólida en ecografía que sea palpable al examen clínico de la mama debe tener

diagnostico histológico (20). El examen estándar para obtener un diagnóstico histológico es la biopsia trucut que se puede hacer de manera segura durante el embarazo con una sensibilidad de 90%, esta brinda información sobre si existe o no infiltración y características biológicas del tumor, lo que no se logra demostrar en biopsias por aspiración con aguja fina (21).

La gestación y puerperio inducen a cambios fisiológicos hormonales, como resultado inducen la hiperproliferación de la mama, por lo que la biopsia por aspiración con aguja fina puede conducir resultados falsos negativos o falsos positivos y no se recomienda este procedimiento durante el embarazo (22).

3. Diagnósticos diferenciales

El fibroadenoma es una lesión bifásica que se produce como resultado a un estímulo estrogénico, el galactocele que es un quiste mamario ocupado por leche durante la etapa de la lactancia, la hipertrofia gestacional es de etiología no conocida. Esta presenta un crecimiento paulatino y masivo de la glándula mamaria desde el primer trimestre del embarazo asociado a dolor, firmeza del parénquima, piel brillante y tensa pudiendo ulcerarse y necrosarse, aunque esta patología es autolimitada (14).

La mastitis puerperal son procesos infecciosos de la glándula mamaria en el posparto, en donde se debe estar muy atento del diagnóstico diferencial de cáncer inflamatorio, por lo general se sospecha en pacientes sin mejoría al manejo antibiótico o con lesiones solidas en ecografía (14).

4. Estatificación clínica en las pacientes durante el embarazo

Cuando existe sospecha de metástasis a distancia se debe evaluar hueso, hígado y pulmones siendo los órganos que con frecuencia se asocian en cáncer de mama a enfermedad a distancia (23). Para excluir metástasis pulmonar la radiografía de tórax con protección abdominal se puede llevar a cabo de forma segura (0,01 cGy), el ultrasonido hepático está recomendado para valorar compromiso del hígado, la incidencia de metástasis ósea es baja en enfermedad en estadios tempranos 3% -7%, por lo tanto, la gammagrafía ósea puede retrasarse hasta después del parto, pero cuando las metástasis son altamente sospechosas, se puede realizar resonancia magnética o una gammagrafía ósea modificada (22). Las modificaciones para una gammagrafía ósea en el embarazo incluyen un catéter permanente para drenar el material radiactivo.

La mamografía con protección abdominal (exposición fetal 0.4 cGy) se puede realizar para excluir la enfermedad contralateral en caso de sospecha (24).

Tratamiento del cáncer de mama durante el embarazo

El tratamiento del cáncer mamario es multidisciplinario y se asocian tres modalidades terapéuticas: cirugía, radioterapia y quimioterapia.

1. Cirugía

Un estudio realizado en mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo no demostró diferencias en supervivencia global cuando se comparó la mastectomía con cirugía conservadora de la mama. El procedimiento quirúrgico mamario puede ser practicado durante los tres trimestres, con menor riesgo después de las 20 semanas de gestación. La cirugía conservadora de la mama se debe realizar siempre y cuando se garantice la radioterapia posoperatorio y en este caso se debe ofrecer posparto (25).

La biopsia del ganglio centinela puede ser realizada de forma segura durante el embarazo, se recomienda utilizar tecnecio trazador radioactivo 99 en lugar de colorante azul, el cual está contraindicado durante el embarazo (24).

2. Quimioterapia

La FDA ha establecido una lista de cinco categorías que describen la seguridad de los fármacos para la madre y el feto. La mayoría de los agentes antineoplásicos pertenecen a la categoría D. Hay muy pocos datos clínicos de seguimiento prospectivos de recién nacidos que han sido expuestos a quimioterapia. Quizás, los datos más relevantes provienen de Anderson con protocolo FAC (5-fluoracilo, doxorubicina, ciclofosfamida), en donde a partir del segundo trimestre de embarazo se puede administrar con relativa seguridad (26). La mayoría de estos niños expuestos a la quimioterapia no presentan problemas significativos en su desarrollo y el tratamiento sistémico de elección sigue siendo hasta el momento el protocolo FAC (26). La media de edad gestacional en este estudio fue de 37 semanas.

La quimioterapia se mantuvo hasta la semana 35 de gestación para evitar complicaciones durante el parto. Todos los recién nacidos estaban vivos y solo se presentaron tres malformaciones congénitas, dentro de

estos un neonato con síndrome de Down, otro con reflujo ureteral y el tercero con pie equino (26).

Otra serie de casos publicada por Cardonick y colaboradores en 104 mujeres con cáncer mamario que recibieron quimioterapia durante el embarazo, las complicaciones fetales incluyeron restricción de crecimiento intrauterino en ocho neonatos, complicaciones pulmonares en cinco neonatos, hiperbilirrubinemia en tres neonatos (27).

El riesgo de malformaciones genéticas durante el primer trimestre de embarazo es de 14% a 19%; mientras que el riesgo de malformaciones en el segundo y tercer trimestre es de 1.3% (28).

La terapia con trastuzumab se han reportado 11 casos de tratamiento en cáncer de mama asociado al embarazo, cinco desarrollaron oligohidramnios y anhidramnios, dos fetos fueron diagnosticados con disfunción renal. Actualmente su uso durante el embarazo está contraindicado (29).

El uso de taxanos generalmente se retrasa hasta el parto, aunque, un estudio publicado de 40 pacientes tratadas con taxanos, no hubo diferencias en las malformaciones congénitas excepto por un neonato con estenosis pilórica, no hubo reportes de muerte intrauterina con el uso de taxanos (30).

Las guías NCCN 2016 recomiendan solo el uso de estos en el contexto de alto riesgo de recurrencia con ganglios positivos considerando siempre riesgo - beneficio (30).

Teniendo en cuenta el aumento de riesgo de supresión de la médula ósea con el régimen, el apoyo del factor de crecimiento con filgrastim, pegfilgrastim y la eritropoyetina, no se ha relacionado con efectos nocivos en la salud de la madre y/o el feto, excepto en gestantes con insuficiencia renal previa la cual ha presentado deterioro del aclaramiento renal (17). Otros agentes como los antagonistas del ácido fólico como el metotrexate han sido reportados con más frecuencia con anomalías en el feto cuando se administran en el primer trimestre. Los agentes alquilantes parecen ser menos teratogénicos que los antimetabolitos. La terapia hormonal está contraindicada durante el embarazo, los estudios han reportado malformaciones craneofaciales y genitales ambiguos (31).

Lactancia materna y quimioterapia

Está contraindicada durante el uso de agentes antineoplásicos, estos pueden alcanzar niveles significativos en la leche materna. En los recién nacidos de madres que recibieron quimioterapia

durante el embarazo se observó un mayor incremento en incidencia de bajo peso al nacer. También presentan mayor frecuencia de citopenias (31).

3. Radioterapia y embarazo

Se ha realizado diferentes estudios acerca de la exposición de radiación durante el embarazo en modelos de espectros antropomórficos simulando la geometría de una mujer embarazada en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación un estudio mostró que con una dosis de 50 Gy que es la que usualmente se utiliza posterior a cirugía, se encontró posterior a la irradiación en el feto entre (2.1 cGy - 7.6cGy) aunque esto depende del tamaño de campo utilizado y la distancia (20). La intensidad de la dosis depende del campo de la radioterapia y la posición del feto; Durante el primer trimestre el útero no se extiende fuera de la pelvis, y durante el segundo trimestre la exposición del embrión a 50 cGy puede causar retraso mental grave, microcefalia, y retraso del crecimiento intrauterino (20, 32,33). Defectos del tubo neural y el neurodesarrollo también se han observado. Los resultados dosimétricos del estudio de Mazonakis y colaboradores mostró que la dosis máxima durante el segundo trimestre de embarazo fue 24.6 cGy, y en el tercer trimestre 50 cGy (20,34). El umbral para los efectos negativos de la radiación sobre el feto es de aproximadamente 10 cGy, con incertidumbre en dosis entre 5 y 10 cGy (21). La dosis aproximada que recibiría el feto es aproximadamente 0.1% al 0.3% durante la radioterapia (35). Existen algunas medidas de protección que reducen el riesgo de malformaciones (36), la radioterapia solo podría ser considerada su utilidad en el I° y II° trimestre de embarazo, considerando que el beneficio supera el riesgo, y en paciente muy bien seleccionadas aunque vale la pena señalar que esto solo es una teoría y en la actualidad la radioterapia se encuentra contraindicada durante el embarazo (35-37). La exposición de radiación por debajo de cinco rads (5 cGy) no incrementa la incidencia de malformaciones congénitas, aborto o restricción del crecimiento intrauterino (38).

Se evidencia una línea exponencial entre dosis - respuesta, el máximo riesgo atribuido a la exposición de un rad es de aproximadamente 0.1-0.01 %, incluso cuando se valora el riesgo de oncogénesis este riesgo es mucho más pequeño que el riesgo de aborto espontáneo y malformaciones genéticas por lo tanto existen alguna evidencia de no justificar la terminación del embarazo en las mujeres expuestas a cinco rads (3). A pesar de lo informado la radioterapia durante el embarazo tiene efectos mutágenos y teratogénicos evidentes que son particularmente peligrosos en el primer trimestre

(26). La radiación adyuvante por lo tanto después del parto no se recomienda como herramienta durante el embarazo, muchos expertos recomiendan posponerla (39-40), y en el caso de ser administrada existen riesgos posterior al nacimiento, como por ejemplo leucemias (0.2% a 0.3%) que se presentan en un intervalo de edad entre 0 a 15 años (41). Algunos estudios han mostrado que la intervención de pacientes con metástasis cerebral, que tienen indicación de radioterapia, se podría realizar debido los resultados que estos representan para la mujer y el escaso riesgo para el feto, debido a la lejana localización anatómica, aunque los estudios son muy escasos (42).

Terminación del embarazo

No se encontraron pruebas de que un embarazo después del tratamiento del cáncer de mama tenga una influencia negativa en el pronóstico (43). Estudios recientes demuestran que la terminación del embarazo no mejora el pronóstico de las pacientes; por otro lado, en aquellas pacientes en las que está indicada la quimioterapia, la terminación del embarazo debe ser considerada según la edad gestacional (44). Si el diagnóstico de cáncer de mama se realiza en el primer trimestre se puede considerar finalizar el embarazo (41). Existen estudios que demuestran que la terminación del embarazo puede disminuir la supervivencia de las pacientes, pero hasta el momento una de las recomendaciones es ofrecer la finalización del embarazo (39).

Futuros embarazos después del tratamiento de cáncer mamario

Con el aumento de posibilidades para preservar la fertilidad durante la quimioterapia ha llevado que cada vez más mujeres desean embarazarse (41). No existen diferencias en supervivencia entre aquellas mujeres que se embarazaron posterior al diagnóstico de cáncer de mama comparadas con las que no lo hicieron (15). Nugent y O'Connell (1985) sugirieron que la edad más que el embarazo es el principal factor de mal pronóstico, las menores de 40 años se compararon con las pacientes mayores de 40 años, se presentó una disminución significativa en la supervivencia a cinco años en el grupo de menor edad (42,43).

Clark y Reid (1978) demostraron que el intervalo de tiempo entre el tratamiento oncológico y el embarazo está significativamente relacionado con la supervivencia. Las pacientes que se embarazaron dentro de los seis meses de tratamiento presentaban mal pronóstico, con una

supervivencia de 54% a los cinco años, en comparación con el 100% a los cinco años para las pacientes con cáncer de mama que se embarazaron entre dos y cinco años después del tratamiento (44). En el estudio de Mueller y colaboradores el riesgo de mortalidad asociado a embarazo después del diagnóstico de cáncer de mama en menores de 45 años, ocurre después de meses diez o más (44). Un estudio retrospectivo en Anderson. Demostró que no había diferencias significativas en cuanto a pronóstico (44).

Un estudio danés en 10.236 mujeres con cáncer de mama primario de 45 años o menos, evaluó el efecto pronóstico de un embarazo posterior al tratamiento del cáncer de mama. Las mujeres que tuvieron un embarazo a término después del tratamiento del cáncer de mama se encontró que tenían un menor riesgo de muerte (riesgo relativo: 0.73; 95 % intervalo de confianza: 0.54 - 0.99) en comparación con otras mujeres con cáncer de mama este estudio confirmó que el embarazo después del cáncer de mama, no tiene un impacto negativo en el pronóstico (39).

CONCLUSIONES

El cáncer de mama asociado al embarazo es una entidad no común que se encuentra en aumento, los tumores en la mayoría de los casos se presentan con invasión vascular, sin expresión de receptores hormonales y mayor compromiso ganglionar. Es importante tener en cuenta que en la mayoría de estas mujeres, la forma más frecuente de presentación clínica es sensación de masa, y que en ocasiones son difíciles de detectar por paciente y por el médico por los cambios fisiológicos en la mama producidos durante el embarazo.

En cuanto al tratamiento de las pacientes, la cirugía se puede realizar con seguridad, se debe realizar monitorización muy cuidadosa del feto después de cirugía. En general la cirugía conservadora no está contraindicada, pero esta requiere acompañarse de radioterapia; por lo tanto, la cirugía conservadora se recomienda cerca del parto o posterior a este.

La quimioterapia no está contraindicada después del segundo trimestre y recomendado protocolo FAC. Es aconsejable que los médicos tengan un amplio diálogo con las pacientes con cáncer de mama y embarazo para así decidir en conjunto cual es la mejor terapia para ser ofrecida. Una mayor conciencia de los médicos de esta patología puede ayudar a reducir el retraso en el diagnóstico y lograrse un adecuado tratamiento de estas mujeres.

Conflicto de Interés: Ninguno declarado.

No existieron fuentes de financiación para la realización de este artículo

REFERENCIAS

1. Pilewskie M, Gorodinsky P, Fought A, Hansen N, Bethke K, Jeruss J, et al. Association between recency of last pregnancy and biologic subtype of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(4):1167–73.
2. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B, Kuhl C, Denkert C, et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy. *JAMA Oncol*. 2015; 1(8):1145.
3. Carkaci S, Sherman CT, Ozkan E, Adrada BE, Wei W, Rohren EM, et al. 18F-FDG PET/CT predicts survival in patients with inflammatory breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(12):1809–16.
4. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: An observational study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(9):887–96.
5. Andersson TM-L, Johansson AL V, Hsieh C-C, Cnattingius S, Lambe M. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol*. 2009; 114(3):568–72.
6. Meier-Abt F, Bentires-Alj M. How pregnancy at early age protects against breast cancer. *Trends Mol Med*. 2014; 20(3):143–53.
7. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvíle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer*. 2005; 92(1):167–75.
8. Emerson JD, Colditz G a. Use of Statistical Analysis in The New England Journal of Medicine. *N Engl J Med*. 1983; 309(12):709–13.
9. Wohlfahrt J, Andersen PK, Mouridsen HT, Melbye M. Risk of late-stage breast cancer after a childbirth. *Am J Epidemiol*. 2001; 153(11):1079–84.
10. Ishida TI, Yokoe T, Kasumi F, Sakamoto G, Makita M, Tominaga T, Simozuma K, Enomoto K, Fujiwara K, Nanasawa T et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res*. 1992; 83(11):1143–9.
11. Johansson AL V, Andersson TML, Hsieh CC, Jirström K, Dickman P, Cnattingius S, et al. Stage at diagnosis and mortality in women with pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 139(1):183–92.
12. Antoniou AC, Shenton A, Maher ER, Watson E, Woodward E, Lalloo F, et al. Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res*. 2006; 8(6):R72.
13. Ali SA, Gupta S, Sehgal R, Vogel V. Survival outcomes in pregnancy associated breast cancer: A retrospective case control study. *Breast J*. 2012; 18(2):139–44.
14. Burgos Portillo I, Mainero Ratchelou FE, Roxana Burgos Portillo D, Jaimes Cadena M. Patología de la mama durante el embarazo y lactancia patología de la mama durante el embarazo y lactancia. *Rev Med La Paz*. 2012; 18(1):57–66.
15. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol*. Mosby; 1991; 9(11):1956–61.
16. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010; 46(18):3158–68.
17. Reena Vashi1, 2, Regina Hooley1, Reni Butler1, Jaime Geisel1 and LP. Breast Imaging of the Pregnant and Lactating Patient: Physiologic Changes and Common Benign Entities. *Am J Roentgenol Diagnostic Imaging Relat Sci*. 2013;200(10.2214/AJR.12.9845):329–36.
18. Nicklas A, Baker M. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol*. 27(6):623–32.
19. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R. Imaging of Breast Cancer Diagnosed and Treated with Chemotherapy during Pregnancy 1. *Radiology*. 2006; 239(1):52–60.
20. Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyiannis N. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55(2):386–91.
21. Stovall M, American Institute of Physics., American Association of Physicists in Medicine. Fetal dose from radiotherapy with photon beams. *AAPM Rep*. 1995 ;(No 50): 63–82.
22. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet*. 2012; 379(9815):570–9.
23. Cardonick E. Pregnancy-associated breast cancer: Optimal treatment options. *Int J Womens Health*. 2014; 6:935–43.
24. Dominici LS, Kuerer HM BG et al. Wound complications from surgery in pregnancy-associated breast cancer (PABC) 1. *Breast Dis*. 2010; 31(1–5).
25. Hahn KME, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006; 107(6):1219–26.
26. Abdel-Hady el-S, Hemida RA, Gamal A, et al. Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286(2):283–286.

27. Howdeshell KL, Shelby MD, Walker VR, Thayer K a. Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated with Cancer Chemotherapy use during Pregnancy. *NTP Monogr.* 2013;(2): i-214.
28. Litton JK, Theriault RL. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist.* 2010; 15(12):1238-47.
29. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, Collinet P, Vinatier D. Breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 147(1):9-14.
30. Behrman RH, Homer MJ, Yang WT et al. Mammography and fetal dose. *Radiology.* 2007; 243(605): 605-6.
31. Ann ICRP. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Pregnancy and medical radiation: ICRP Publication. *Ann ICRP.* 2000; 84(30):1-43.
32. Reefy S Al, Kameshki R. Intracystic papillary breast cancer: a clinical update. *Ecancer.* 2013; 7:1-5.
33. Azim HA Jr, Botteri E, Renne G et al. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: a case-control study. *Acta Oncol.* 2012; 51:653-61.
34. Martin DD. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin Obstet Gynecol.* 2011; 54(4):591-601.
35. Van Giessen PH Der. Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays. *Radiother Oncol.* 1997; 42(3):257-64.
36. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; 21(5):266-73.
37. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: Fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005; 6(5):328-33.
38. Guidroz J a., Scott-Conner CEH, Weigel RJ. Management of pregnant women with breast cancer. *J Surg Oncol.* 2011; 103(4):337-40.
39. Sur RK, Clinkard J, Jones WG, Taylor RE, Close HJ, Chaturvedi A, et al. Breast Cancer and Pregnancy: The Ultimate Challenge. *Clin Oncol.* 1989; 1:11-8.
40. Hoover HC Jr. Breast cancer during pregnancy and lactation. *Surg Clin North Am.* 1990; 70:1151-1163.
41. Kroman N, Jensen M-B, Wohlfahrt J, Ejlersen B. Pregnancy after treatment of breast cancer—a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol.* 2008; 47(4):545-9.
42. Lethaby A. E., O'Neill M. A., Mason B. H., Holdaway I. M. and Harvey, V. J. Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. *Int. J. Cancer.* 1996; 67(6):751-5.
43. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer.* 2003; 98(6):1131-40.
44. Beadle BM, Woodward Wa, Middleton LP, Tereffe W, Strom E a, Litton JK, et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women <or=35 years. *Cancer.* 2009; 115(6):1174-84.