



ORIGINAL

¿Efecto teratogénico por quimioterapia en cáncer mamario?

A. Juárez^{a,*}, A.M. Rivera^b, L.P. Islas^c, M.A. Duran^d, S.E. Tellez^b, J. Cruz^c e I. Alarcón^b

^a Ginecología y Obstetricia, Centro de Esterilidad y Ginecología, Hospital de México, México

^b Ginecología, Centro de Displasia, Ginecología y Medicina Integral (CEDYGYM), México

^c Pediatría, Centro de Displasia, Ginecología y Medicina Integral (CEDYGYM), México

^d Anatomía Patológica, Centro De Displasia, Ginecología y Medicina Integral (CEDYGYM), México

Recibido el 8 de marzo de 2011; aceptado el 13 de mayo de 2011

Disponible en Internet el 5 de octubre de 2011

PALABRAS CLAVE

Cáncer;
Mama;
Embarazo;
Quimioterapia

KEYWORDS

Cancer;
Breast;
Pregnancy;
Chemotherapy

Resumen El cáncer de mama durante el embarazo es una circunstancia clínica infrecuente. Esta asociación plantea interrogantes en lo referente al manejo de la madre en su condición fisiológica especial y la seguridad del feto. El primer trimestre del embarazo es el periodo más crítico en el cual pueden ocurrir daños severos en el feto que pueden provocar aborto espontáneo o daños subletales que inducen malformaciones, teratogénesis, mutaciones, carcinogénesis, toxicidad de órganos o retraso mental. Se analiza la experiencia en 5 casos de cáncer mamario durante la gestación y el posible efecto de los agentes quimioterápicos. Se concluye sin evidencia de riesgo teratogénico.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Is there a risk of chemotherapy-induced teratogenicity in breast cancer?

Abstract Breast cancer during pregnancy is uncommon. This association raises questions on the management of the mother and the safety of the fetus. The first trimester of pregnancy is the most critical period, in which severe fetal damage can occur, causing miscarriage or sublethal damage leading to malformations, teratogenesis, mutations, carcinogenesis, toxicity of organs or mental retardation. We discuss our experience of five cases of breast cancer during pregnancy and the possible impact of chemotherapy agents. We conclude that there is no evidence of a risk of teratogenesis.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Se ha documentado el posible riesgo de malformación fetal por el uso de múltiples fármacos antitumorales que han sido aplicados para tratar esta entidad; los agentes quimioterápicos son capaces de cruzar la placenta. Si son administrados

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arjuaz@yahoo.com.mx (A. Juárez).

antes de las 15 semanas de gestación, periodo en que se produce la organogénesis inicial del feto, pueden interferir en la diferenciación celular. En efecto, en este periodo las malformaciones fetales asociadas a quimioterapia son del 2,7-17% en contraste con la proporción usual de malformaciones en la población general que oscila entre 1-3%. Durante el segundo y tercer trimestres del embarazo la quimioterapia puede ser administrada con mínimas complicaciones para el feto y la madre.

Los cambios fisiológicos que suceden durante el embarazo afectan la distribución y eliminación de estos medicamentos, lo que se traducirá en potencial disminución de su efectividad terapéutica o incremento de su potencial tóxico. La administración de quimioterapia en el embarazo, dependiendo de la edad gestacional, puede ejercer diversos efectos secundarios en el producto, entre ellos: aborto, malformaciones y efectos tardíos. Pero no siempre suceden estos efectos teratogénicos, el propósito del presente artículo es advertir que puede utilizarse antitumorales a cierta edad de gestación en la que la organogénesis ha concluido sin efectos adversos.¹

Material y métodos

Análisis retrospectivo de 5 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y embarazo subsiguiente, de los últimos 3 años en pacientes atendidos en el Servicio de Ginecología, Obstetricia, Oncología y Pediatría del Hospital General de México y del Centro de Displasias, Ginecología y Medicina Integral (México-Colombia). Se presentaron 5 casos clínicos con recién nacidos evaluados hasta los 2 años de edad. El diagnóstico de cáncer mamario se confirmó en el 100% de los casos. El esquema de quimioterapia utilizado fue el de 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida, a dosis de 500 mg/m², 80 mg/m² y 500 mg/m², respectivamente. Se estableció un número fijo de ciclos que fueron de 6. Se realizó mastectomía radical modificada tipo Patey. En 3 casos, el tipo histológico fue el adenocarcinoma ductal infiltrante; un caso de carcinoma lobular y un caso de carcinoma medular. En tres casos correspondía a Estadio II, (2 EIIA y uno EIIB), un caso a IB y un caso de carcinoma medular en estadio IIIA.

La edad gestacional en promedio al nacimiento fue de 36-38 semanas con un peso de 2.200 a 3.100 gramos promedio. La vía de nacimiento en el 100% de los casos fue la operación cesárea las cuales cursaron sin eventualidades transoperatorias y puerperales.

Comentario

El empleo de quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama es cada vez más frecuente y se emplean distintos regímenes de drogas. La seguridad en el empleo de quimioterápicos durante la gestación no es fácil de determinar ya que los protocolos se diseñan para pacientes no gestantes y además durante el embarazo se producen cambios fisiológicos que condicionan variaciones farmacocinéticas de los agentes que se utilizan en cada caso. Además cada agente puede influir de distinta forma sobre el desarrollo del embarazo o puede tener distinta potencia teratogénica.

Dentro de las condiciones más relevantes del uso de la quimioterapia es que esta se emplea como terapia coadyuvante de tumores de cualquier tamaño con afectación axilar o en tumores de más de medio centímetro independiente de la afectación axilar. En los tumores localmente avanzados e inflamatorios la quimioterapia se utiliza como tratamiento estándar inicial.

Múltiple autores han demostrado que la utilización de fármacos de utilidad antineoplásica durante el primer trimestre de la gestación puede provocar teratogenia, aborto y efectos yatrógenos dependiendo del preparado. En el periodo de organogénesis, este es de la 5.^a a la 10.^a semana, predominan los fenómenos de teratogenia, apareciendo malformaciones mayores de 5-6 veces superior a la esperable, asimismo durante el periodo fetal, que incluye de la semanas 11 hasta el término de la gestación, disminuye la frecuencia de malformaciones excepto las del Sistema Nervioso Central y las gonadales.

Aunque no se debe de considerar efecto teratogénico, se ha demostrado mayor incidencia de restricción de crecimiento intrauterino simétrico, asociado al empleo de quimioterapia, así como amenaza de parto prematuro y prematuridad.

En lo que respecta a los distintos tipos de drogas sabemos que 5FU, ciclofosfamida y doxorrubicina son bastante seguras durante el 2.^º y 3.^{er} trimestre. Otro de los medicamentos utilizados como el metrotexate parece que tampoco tiene un gran efecto teratógeno cuando se utiliza en estas fechas, se ha demostrado interacción de su metabolismo con el tercer espacio que supone el líquido amniótico.

También se ha sugerido que los taxanos (docetaxel y platinato) administrados durante el 2.^º-3.^º trimestre no han producido efectos secundarios sobre el feto. La administración de quimioterapia debe interrumpirse tres semanas antes del parto para evitar las complicaciones de neutropenia y trombopenia inducidas por estas drogas tanto en la madre como el feto. Además, por su excreción por la leche materna, deberá contraindicarse la lactancia²⁻⁴.

En la mayoría de las publicaciones existe consenso en que la quimioterapia sistémica está contraindicada en el primer trimestre del embarazo dado el riesgo de malformaciones fetales hasta en el 20% de los fetos o neonatos. El riesgo de malformación fetal y alteración de la organogénesis con el uso de quimioterapia (QT) durante el primer trimestre es alto (10% con agente único y 20% con combinaciones)⁵.

Después del primer trimestre parece seguro utilizar esquemas con antraciclinas, no se ha encontrado alteraciones del aprendizaje, enfermedad hematológica ni inmunológica en el recién nacido, tampoco hay datos suficientes para considerar cardiotoxicidad fetal, aunque no existen estudios de seguimiento de largo plazo, de desarrollo neurológico y de enfermedades malignas en niños que fueron sometidos a QT *in utero* y aunque no hay evidencia suficiente de efectos tardíos, la mayor serie publicada no reveló alteraciones del neurodesarrollo⁶⁻⁸. En diversas series la prematuridad puede llegar a ser tan alta como el 40 o 50%, Se han descrito casos de efectos cardíacos neonatales después de exposición *in utero* a antraciclinas, y existen varios casos de muertes fetales *in utero* después de exposición a estas drogas, dentro de los que podemos mencionar a la idarrubicina o epirubicina.

Estos datos hacen que se prefiera administrar la doxorubicina frente a estas. Se recomienda vigilar siempre con ecocardiografía fetal.

Finalmente comentaremos que el uso de metotrexato está contraindicado durante todo el embarazo, en consenso general, ya que el uso de este antimetabolito se asocia con alta incidencia de teratogenicidad, aunque los reportes se refieren principalmente a su uso durante el primer trimestre, dichos efectos se deben a la eliminación retardada del líquido amniótico y potenciales efectos abortivos y teratogénicos. Se concluye que las antraciclinas son significativamente más tóxicas cuando se administran durante el primer trimestre y que el riesgo de toxicidad fetal severa aumenta 30 veces cuando se supera la dosis de doxorrubicina de $70 \text{ mg/m}^2 \times \text{ ciclo}$; no incidió en la toxicidad la duración de la exposición.⁹⁻¹¹

Podemos concluir que la quimioterapia sistémica no deberá contraindicarse, aunque su uso durante el primer trimestre de la gestación estará autorizado por el grupo médico después de una evaluación de riesgo beneficio.

La quimioterapia durante el segundo y tercer trimestre puede ser administrada con mínimo riesgo para el feto, teniendo presente que existe una mayor probabilidad de RCIU y parto prematuro.

Se recomienda no administrar después de las 35 semanas de embarazo por riesgo de mielosupresión fetal en el neonato, sepsis y trombocitopenia, ni durante la lactancia. Otro medicamento de uso común en pacientes portadoras de cáncer mamario es el uso de tamoxifeno, esta sustancia se considera una terapia hormonal por ser un antiestrógeno, este puede provocar anomalías genitales sobre el feto. La molécula presenta similitud con el dietiletilestrol y esto presenta a largo plazo en el feto efectos similares a los provocados por este compuesto, es decir, carcinoma cervical de células claras y carcinoma de células claras de la vagina, incluso 20 años después de su ingesta, por ser una alternativa en el tratamiento, se deberá usar una vez concluido el embarazo, Los fetos expuestos deben ser vigilados en forma continua. Por esta razón y a pesar de que sólo existe en la literatura un solo caso bien documentado de anomalía genital relacionado a la ingesta de tamoxifeno (Krishnansu, 1997), las pacientes deben ser advertidas

de los riesgos potenciales. El uso de antiestrógenos está contraindicado por 2 razones: el tamoxifeno se ha asociado a anomalías fetales y no hay prueba que permita demostrar que su uso en el embarazo mejore el pronóstico materno.¹²

Conflictos de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gerson R, Serrano A, Flores VF, Villalobos A. Quimioterapia en cáncer durante el embarazo. *Anales Medicos*. 2006;61:29-32.
2. Zemeckis D, Lishner M. Review of fetal effects of cancer chemotherapeutic agents. En: Koren G, Lishner M, editores. *Cancer in pregnancy. Maternal and fetal risks*. Cambridge: Cambridge University press; 1996. p. 168-80.
3. Berry DL, Theriault RL. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol*. 1999;17:855-65.
4. Buekers TE, Lallas TE. Chemotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998;25:323-9.
5. García MM, López GG, Pina IL, Lizarraga S. Cáncer de mama durante el embarazo. *Rev Med Univ Navarra*. 2008;52:18-24.
6. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast*. 2004;13:446-51.
7. Barthelmes L, Davidson LA, Gaffney C, Gateley CA. Pregnancy and breast cancer. *BMJ*. 2008;330:1375-8.
8. Bauerfeind I, Bauerfeind M, Strauss A, Untch M. Review: breast cancer and pregnancy. *Eur Clinics Obstet Gynaecol*. 2005;1:95-101.
9. Barnes DM, Newman LA. Pregnancy-associated breast cancer: a literature review. *Surg Clin North Am*. 2007;87:417-30, x.
10. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer-a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med*. 2006;3:e336.
11. Dow KH. Pregnancy and breast cancer. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2000;29:634-40.
12. Original Text Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, et al. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet*. 1997;350:20-4.