

96 M. Calderay Domínguez
D. Rubio Marín
M.J. López Rodríguez
I. Martín de Nicolás

Cáncer de mama y embarazo

Servicio de Ginecología. Hospital Ramón y Cajal.
Madrid. España.

Breast cancer and pregnancy

Correspondencia:

Dra. M. Calderay Domínguez.
P.º Imperial, 81, 2.º A.
28005 Madrid. España.
Correo electrónico: milagrosalderay@wanadoo.es

Fecha de recepción: 13/2/02

Aceptado para su publicación: 21/11/02

M. Calderay Domínguez, D. Rubio Marín, M.J. López Rodríguez,
I. Martín de Nicolás. Cáncer de mama y embarazo.

RESUMEN

El cáncer de mama asociado con la gestación se define como aquel que aparece durante la misma o en el primer año posparto. La asociación de cáncer de mama y gestación tiene cada vez más importancia por diferentes motivos: por un lado, el aumento de la incidencia de cáncer de mama en mujeres entre 30 y 40 años, y por otro, el retraso en la maternidad por motivos sociales o profesionales. Los ultrasonidos son la técnica de imagen inicial de elección para el diagnóstico de nódulos de mama en mujeres gestantes. El tratamiento del cáncer de mama asociado con la gestación debe seguir los mismos criterios que en mujeres no gestantes, y debe comenzar inmediatamente después del diagnóstico salvo en gestaciones muy avanzadas. Las mujeres gestantes presentan un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico que las no gestantes debido fundamentalmente a un retardo del diagnóstico, pero a igualdad de edad y estadio la supervivencia es la misma.

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de mama. Gestación.

SUMMARY

Pregnancy-associated breast cancer is defined as breast cancer diagnosed during pregnancy or within one year of delivery. Gestational breast cancer is becoming increasingly important because of the rise in the incidence of breast cancer in women aged between 30 and 40 years old and because women are delaying childbirth for social and professional reasons. Ultrasonography is the initial imaging modality of choice for the diagnosis of breast tumors in pregnant women. The treatment of pregnant women with breast cancer should adhere to the same criteria as those used in their nonpregnant counterparts and should start immediately after diagnosis unless the patient is only a few weeks from full term. Pregnancy-associated breast cancer is regularly associated with more advanced stage at presentation because of diagnostic delay. However, when patient age and tumoral stage are the same, survival in pregnant and non-pregnant women are reported to be equal.

KEY WORDS

Breast cancer. Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama asociado con la gestación es de difícil tratamiento y requiere un abordaje multidisciplinario¹. Se define como aquel que aparece durante la gestación o el primer año posparto²⁻⁶. Es la neoplasia más común que complica la gestación⁷, y representa, junto con el cáncer de cérvix, el 50% de todas las neoplasias diagnosticadas durante la misma.

La incidencia está aumentando en los últimos años, y su frecuencia varía entre un 0,2 y un 3,8%, con un rango de edad de aproximadamente 32-38 años^{1,8}. La asociación de cáncer de mama y gestación tiene cada vez más importancia por varios motivos: por un lado, el aumento de la incidencia de cáncer de mama en mujeres entre 30 y 40 años, y por otro, el retraso en la maternidad por motivos sociales o profesionales²⁻⁵.

Esta situación tiene una serie de peculiaridades tanto diagnósticas como terapéuticas, que permiten realizar consideraciones aparte.

CASO CLÍNICO

Paciente de 37 años de edad, remitida a consultas externas de nuestro servicio por nódulo de mama. Entre los antecedentes personales refería nefrectomía izquierda a los 10 años. Menarquia a los 14 años. Nuligesta.

La paciente refiere nódulo en mama izquierda desde hace un año sin modificaciones. En la exploración clínica presenta un nódulo en el cuadrante superoexterno de la mama izquierda, duro, no adherido a la piel ni a los planos profundos; no hay telorrea ni adenopatías. Mama derecha normal.

La mamografía realizada en nuestro centro pone de manifiesto mastopatía fibroquística bilateral, presentando al nivel de cuadrantes superiores de la mama izquierda una imagen de aumento de densidad con bordes espiculados. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es positiva para carcinoma. CEA: 0,67 ng/ml y MCA: 7 U/ml.

Con el diagnóstico de probable carcinoma de mama, se solicita estudio preoperatorio y la paciente acude a consulta para recoger resultados, refiriendo amenorrea de 8 semanas, con test de embarazo positivo y ecografía que evidencia embrión de 33,9 mm, con movimiento cardíaco positivo. Se plantean

a la paciente las distintas opciones terapéuticas y ella decide continuar con la gestación.

En la semana 9 y 3 días de gestación se programa la cirugía, realizándose biopsia intraoperatoria, que confirma el diagnóstico de carcinoma infiltrante y se realiza, en el mismo acto quirúrgico, mastectomía y linfadenectomía.

La anatomía patológica informa de carcinoma ductal infiltrante de 1,7 × 1,5 cm, bien diferenciado (grado I), que no metastatiza en ninguno de los ganglios aislados. IP: 2,34; RE (+); RPg (-); P53 (-); oncogén erb B2 negativo; índice de proliferación (MIB1) bajo.

La paciente tuvo un parto eutócico a las 39 semanas y 3 días de gestación, con un recién nacido vivo y sano. Tras el parto se instauró tratamiento con hormonoterapia (tamoxifeno, 20 mg/día).

En la actualidad se encuentra en remisión completa tras 4,5 años de seguimiento y se ha realizado la reconstrucción mamaria.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama asociado con la gestación aparece durante la misma o en el primer año posparto²⁻⁶, y desde el punto de vista clínico puede pasar inadvertido, dado el habitual aumento de volumen y densidad de la glándula mamaria propiamente dicha, hechos que ocurren fisiológicamente durante la gestación; así, al término de la misma el flujo sanguíneo mamario puede incrementarse hasta un 180% y el peso de la mama puede incluso duplicarse. Por tanto, es de vital importancia una correcta exploración mamaria en la primera visita obstétrica^{1,7-9}. En nuestro caso clínico esto no ocurrió, ya que la paciente fue diagnosticada radiológica y citológicamente antes de que se produjeran estos cambios.

En el diagnóstico de cáncer de mama en una mujer gestante no hay que olvidar los efectos deletéreos que las radiaciones ionizantes pueden tener sobre el feto, que dependerá a su vez de la dosis recibida y la edad gestacional¹⁰. El Consejo Nacional de Protección Radiológica de los EE.UU. considera que valores de radiación de 5-10 cGy no provocan daños reales en el feto¹¹; así, aunque deberían evitarse siempre que sea posible, durante el primer trimestre, técnicas como la radiografía de tórax y la

98 mamografía no están contraindicadas con adecuada protección abdominal^{1,9}.

La mamografía es una prueba de utilidad relativa durante la gestación debido a los cambios que se producen en la mama durante la misma; así, en la serie del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, en 85 mujeres con cáncer de mama asociado con la gestación, la mamografía tuvo una sensibilidad del 78%⁶. Sin embargo, puede aportar información importante acerca de microcalcificaciones sospechosas, masas o multicentricidad, y está recomendada si se sospecha carcinoma, con la adecuada protección abdominal^{1,6-7,9-10}.

La técnica de imagen inicial de elección en mujeres gestantes son los ultrasonidos, ya que es segura e inocua, y además permite diferenciar las lesiones quísticas de las sólidas^{1,9,12,13}.

La resonancia magnética nuclear (RMN) permite el diagnóstico de las lesiones mamarias en mujeres gestantes, así como detectar la presencia o no de invasión de la pared torácica y la existencia de metástasis. Es una técnica segura e inocua, pero tiene el inconveniente de su baja especificidad, la larga duración del examen y el elevado coste¹⁰.

La PAAF es menos específica que en la mujer no gestante⁹, y se asocia con un aumento de los falsos positivos y negativos, debido a los cambios que se producen en la mama durante la gestación. Sin embargo, un reciente estudio de Gupta¹ demuestra que la PAAF puede ser muy segura para el diagnóstico de lesiones mamarias en pacientes gestantes. En este estudio se realizaron 331 PAAF en mujeres gestantes y lactantes entre 19 y 40 años, desde la semana 8 a la 30, posparto o durante la lactancia. Ninguna de las mujeres con PAAF benigna desarrolló cáncer de mama durante los 2 años siguientes. La PAAF reduce el número de biopsias invasoras y reduce el retardo diagnóstico en pacientes con cáncer de mama asociado con la gestación¹.

La biopsia mamaria con anestesia local, abierta o con trócar, es segura en cualquier momento de la gestación, y se debe realizar en cualquier tumoración sospechosa. Su dificultad puede ser algo mayor por la hipervascularización y el edema del tejido mamario⁹. La biopsia con aguja gruesa también puede ser utilizada para el diagnóstico histológico de las lesiones en mujeres gestantes. En el MD Anderson Cancer Center prefieren, cuando es posible, la biopsia guiada por la imagen¹.

El tratamiento del cáncer de mama asociado con la gestación no debería ser retrasado por la gestación, y debe seguir los mismos criterios que en mujeres no gestantes, con algunas modificaciones para proteger al feto¹. El tratamiento de primera elección continúa siendo la cirugía, y la mastectomía radical es la técnica utilizada por la mayoría de los autores, por la necesidad de posponer la radioterapia hasta después del parto. La anestesia general, con adecuada posición materna, oxigenación y monitorización fetal, es segura^{2,7,8}. En cuanto a la cirugía conservadora, es un aspecto en discusión: si el cáncer se diagnostica en el tercer trimestre se podría realizar tumorectomía y linfadenectomía seguida de quimioterapia y administrar la radioterapia después del parto⁹; en cambio, otros autores amplían esta posibilidad también al segundo trimestre³.

La radioterapia, como bien es sabido, comporta un riesgo evidente para el feto, ya que dosis de 10 cGy durante el primer trimestre se asocian con malformaciones en un porcentaje elevado de casos^{6,14}. La dosis estándar de radiación de la mama es de aproximadamente 5.000 cGy; con esta dosis el feto recibiría una dosis de 10 cGy en el primer trimestre y de 200 cGy al final de la gestación^{1,11}. Aunque la radioterapia en el cáncer de mama durante la gestación está recogida en la bibliografía (Ngu et al, Antypas et al¹¹, para quienes la gestación no es una contraindicación absoluta), este tratamiento durante la gestación no está ampliamente aceptado¹.

Muchas mujeres con cáncer de mama y gestación son candidatas a quimioterapia, aunque recomendar el tratamiento a estas mujeres es una decisión difícil, que requiere la participación de varios especialistas. Por otro lado, existen pocos estudios bien controlados sobre los efectos de la quimioterapia en el desarrollo del feto, y la información se deriva de pequeñas series¹⁵. Los efectos sobre el desarrollo fetal dependerán de la dosis, la edad gestacional, y el tipo y la combinación de quimioterápicos, así como de su duración. La mayoría de los autores opinan que la placenta actuaría como barrera de estos fármacos una vez pasado el primer trimestre⁸, pudiendo utilizar agentes alquilantes y antibióticos antitumorales durante el segundo y el tercer trimestre. Los taxanos y el metotrexato deben evitarse durante la gestación^{1,2,6,15}.

En un estudio prospectivo, Berry et al⁷ encontraron que las mujeres gestantes con cáncer de mama

podrían ser tratadas con quimioterapia durante el segundo y el tercer trimestre con mínimas complicaciones. En este estudio se administró FAC (ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracilo) a 24 mujeres con cáncer de mama durante el segundo y el tercer trimestre a las mismas dosis que en pacientes no gestantes con cáncer de mama. No se observó ninguna malformación congénita o déficit aparente posparto tras la exposición, y la única complicación atribuible a la quimioterapia ocurrió tras un parto pretérmino 2 días después de la última dosis. El recién nacido tuvo una leucopenia transitoria sin complicaciones infecciosas.

Durante el tratamiento con quimioterápicos se debe controlar el crecimiento fetal cada 3-4 semanas, y realizar un perfil biofísico desde la semana 28 hasta el término; también se debe tener en cuenta el tiempo que transcurre entre el último ciclo y el parto, debiendo transcurrir como mínimo 2 semanas con el fin de minimizar el riesgo de neutropenia en el recién nacido^{2,6,15,16}. Hay autores que amplían este intervalo a 3 semanas^{1,9}.

Los tumores asociados con la gestación son generalmente receptores negativos y, por tanto, no responden a terapia hormonal, y no existen suficientes estudios sobre el uso de tamoxifeno e inhibidores de la aromatasas en mujeres gestantes. El tamoxifeno se ha considerado inapropiado debido a su posible efecto teratogénico^{1,2,6,8}. Isaacs et al¹⁷ presentan el caso de una mujer con cáncer de mama metastásico que decidió continuar con la gestación, tratada con tamoxifeno como única terapia sistémica, sin que aparecieran malformaciones significativas en el recién nacido. El uso de este fármaco es complicado pero no se asocia necesariamente con mal pronóstico fetal, y debería tenerse en cuenta como opción terapéutica en algunos casos seleccionados.

Tradicionalmente se creía que en toda mujer gestante con cáncer de mama, el aborto terapéutico seguido de ooforectomía era una medida necesaria; sin embargo, esta opinión empezó a cambiar tras el trabajo de Holleb y Farrow en 1962¹. Incluso Clark, en 1989¹, llegó a la conclusión de que el aborto terapéutico se asociaba con una disminución de la supervivencia; así, no está indicado de forma sistemáti-

ca, ya que no se ha demostrado que mejore la evolución de la enfermedad^{1,6,7,9}; únicamente se recomienda en caso de enfermedad avanzada diagnosticada durante el primer trimestre⁸ o cuando existe daño fetal secundario al tratamiento, en los casos en los que la paciente desconoce el embarazo^{2,8}. En cualquier caso, se trata de una decisión de la paciente y de su pareja, teniendo en cuenta las posibilidades de tratamiento y las expectativas de vida.

En cuanto al pronóstico, existe una creencia generalizada de que el cáncer de mama asociado con la gestación tiene peor pronóstico que si se produce de forma aislada, y existe un debate de si la asociación con la gestación es un factor pronóstico independiente o no. La inmensa mayoría de los estudios concluyen que las mujeres gestantes presentan un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico que las no gestantes, debido fundamentalmente a un retardo del diagnóstico^{2,6,8}, pero a igualdad de edad y estadio la supervivencia es la misma^{2,6-8,18,19}. En un reciente análisis multivariante de Bonnier et al²⁰ sobre 154 pacientes con cáncer de mama asociado con la gestación se encontró que la gestación es un factor pronóstico negativo e independiente. En este estudio, las mujeres con cáncer de mama asociado con la gestación tenían un peor resultado que el grupo control de mujeres no gestantes; esta diferencia no parecía estar en relación con el estadio más avanzado de las mujeres gestantes en el momento del diagnóstico, sino que se especuló con que las hormonas circulantes durante la gestación posiblemente constituirían un mecanismo biológico diferente en mujeres jóvenes.

CONCLUSIONES

El curso del cáncer de mama asociado con la gestación no parece que empeore por la continuación de la gestación^{6,7,18}. Por otro lado, el tratamiento de estas pacientes debe seguir los mismos principios que en la mujer no gestante de edad similar^{2,8}.

Tampoco se ha comprobado que el cáncer de mama asociado con la gestación tenga un peor pronóstico, sino que a igualdad de estadio y edad existe la misma supervivencia^{2,6-8,18,19}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keleher A, Theriault R, Gwyn K, Hunt K, Stelling C, Singletary E, et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg* 2002;194:54-64.
2. Gemignani M, Petrek J, Borgen P. Breast cancer and pregnancy. *Surg Clin North Am* 1999;79:1157-67.
3. Bernik SF, Bernik TR, Whooley BP, Wallack MK. Carcinoma of the breast during pregnancy: a review and update on treatment options. *Surg Oncol* 1998;7:45-9.
4. Kuerer HM, Cunningham JD, Brower ST, Tartter PI. Breast carcinoma associated with pregnancy and lactation. *Surg Oncol* 1997;6:93-8.
5. Dimitrov G, Iovchev I. Breast cancer and pregnancy. *Khirurgia Sofia* 1997;50:39-41.
6. Moore H, Foster R. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 2000;27:646-53.
7. Berry D, Theriault R, Holmes F, Parisi V, Booser D, Singletary E, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;17:855-61.
8. Saunders C. Breast cancer and pregnancy. In: Tobias J, Houghton J, Henderson O, editors. *New horizons in research and treatment*, 2001; p. 316-25.
9. Cubillo A, Cornide M, González Barón M. Cáncer de mama y embarazo. *Conceptos actuales. Med Clin (Barc)* 2000;115:65-9.
10. Nicklas A, Baker M. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27:623-32.
11. Fening E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001;27:1-7.
12. Samuels TH, Liu FF, Yaffe M, Haider M. Gestational breast cancer. *Can Assoc Radiol J* 1998;49:172-80.
13. Dequanter D, Herteris D, Veys I, Nogeret JM. Breast cancer and pregnancy. Review of the literature. *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29:9-14.
14. Greskovich J, Macklis R. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol* 2000;27:633-45.
15. Williams S, Schilsky R. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol* 2000;27:618-22.
16. Gemignani M, Petrek J. Breast cancer during pregnancy: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Adv Surg* 2000;34:273-83.
17. Issacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy-case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001;80:405-8.
18. Kroman N, Jensen M, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen H. Should women advised against pregnancy after breast cancer treatment? *Lancet* 1997;350:319-22.
19. Shivvers SA, Miller DS. Preinvasive and invasive breast and cancer prior to or during pregnancy. *Clin Perinatol* 1997;24:369-89.
20. Bonnier P, Romain S, Dillhuydy JM, Bonichon F, Julien JP, Charpin C, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case control study. *Int J Cancer* 1997;72:720-7.