



Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



EDITORIAL

Embarazo tras cáncer de mama: Evidencia científica en el Siglo XXI

Pregnancy after breast cancer: Scientific evidence in the XXI century

En nuestra sociedad, el retraso en la edad de la primera gestación, unido al hecho de que se está registrando un aumento relativo del cáncer de mama en una franja de edad más joven, hace que muchas mujeres que han padecido un cáncer de mama se planteen la posibilidad de un embarazo con posterioridad. Lamentablemente a veces, cuando consultan con facultativos e incluso con supuestos "expertos" en cáncer de mama, no siempre reciben la información adecuada, que en ocasiones es radicalmente contraria a los datos proporcionados por la evidencia científica.

Estudios retrospectivos (los únicos posibles) muestran que aproximadamente entre un 3 - 6% de mujeres que han padecido un cáncer de mama en edad fértil dan a luz tras un intervalo de al menos diez meses tras el diagnóstico. Es decir, conciben tras haber sido diagnosticadas y tratadas de su cáncer de mama¹⁻⁴. Generalmente dichos estudios están realizados sobre bases poblacionales que cuentan con un adecuado registro de tumores, de modo que no es sorprendente que varios de los más importantes provengan de países escandinavos. La realización de estudios a partir de registros poblacionales presenta ciertos inconvenientes, de entre los cuales quizás el más importante referido a nuestro caso, sea la imposibilidad de incluir aquellas gestaciones que no han concluido con el nacimiento de un feto maduro, que generalmente es el único dato disponible. No obstante, existen algunos estudios que han seguido a las gestantes de manera prospectiva, de modo que se pueden extraer de ellos conclusiones no solo referentes al pronóstico de las madres, sino de la propia gestación y el producto de la misma.

El mayor estudio realizado hasta la fecha para evaluar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama que concibieron tras la enfermedad, proviene del Grupo Cooperativo Danés y se inició en 1977. La revisión de resultados más reciente se ha publicado en 2008¹. En total fueron seguidas 371 (3.6%) mujeres de entre una población de

10.236 pacientes con cáncer de mama con una edad de 45 años o inferior, que se embarazaron después de finalizar su tratamiento oncológico. Un análisis multivariante, que incluyó edad, tamaño tumoral, estado ganglionar y la historia obstétrica de la paciente previa al diagnóstico de cáncer, encontró que las mujeres que completaron un embarazo a término tuvieron un riesgo significativamente menor de morir que el resto (RR: 0.73; IC: 0.54-0.99). El resultado no se modificó estratificando por las demás variables. Teniendo en cuenta el relativamente bajo nivel de evidencia extraíble de un estudio de estas características, los autores únicamente se atreven a afirmar que sus resultados "sugieren que el embarazo tras cáncer de mama no parece empeorar el pronóstico de las pacientes". Lo llamativo es que los resultados del grupo danés se reproducen de manera reiterada en prácticamente todo el resto de estudios similares llevados a cabo²⁻⁴.

Así, también recientemente, un estudio australiano de similares características², que incluyó a 2.539 pacientes con cáncer de mama y edades comprendidas entre los 15 y los 44 años, de las cuales se embarazaron 123 (5%) tras el diagnóstico, llega a conclusiones prácticamente idénticas, con interesantes matices añadidos al estratificar a las pacientes por el intervalo respetado entre el diagnóstico de cáncer y el momento de la gestación. Aplicando un modelo multivariable de Cox, al igual que en el estudio anteriormente citado, el embarazo posterior al cáncer de mama se asoció de manera significativa con una mayor supervivencia de las pacientes (RR: 0.59; $p=0.03$), produciéndose esta mejora del pronóstico fundamentalmente a expensas de las mujeres que concibieron tras un intervalo de al menos 24 meses (RR: 0.48; IC 0.27 - 0.83; $p=0.009$). Para los demás intervalos, incluyendo a muchas pacientes que se embarazaron en los primeros seis meses tras la cirugía, durante el tratamiento adyuvante con quimioterapia, se registró igualmente una mejora del pronóstico que no alcanzó la significación estadística.

Otros dos trabajos, el del International Breast Cancer Study Group (IBCSG) de 2001⁴ y el multicéntrico americano de Mueller y cols.³, con un número parecido de casos y empleando una metodología estadística análoga, obtienen el mismo resultado intuitivamente anómalo en cuanto al efecto aparentemente "protector" del embarazo posterior al tratamiento. Estos dos últimos trabajos añadieron además una vuelta de tuerca supletoria al análisis estadístico, al asignar a cada caso de estudio dos controles de idénticas características en cuanto a histología y TNM, y de 7 a 12 casos de idénticas características clínicas, respectivamente. La única discrepancia ocasional en el trabajo del IBCSG se produjo en la edad de las pacientes, que fue generalmente menor en el caso de las pacientes que se embarazaron para iguales características del tumor. Sin embargo, este dato, de favorecer a alguien, favorecería a las pacientes del grupo control, ya que la edad joven es de por sí un factor de riesgo. Igualmente, cuando no se pudo encontrar un control que duplicara exactamente los factores de riesgo del caso de estudio, los autores optaron por uno con menor riesgo intrínseco (menos ganglios invadidos, etc.). De nuevo, el sesgo introducido por esta circunstancia favorecería en todo caso al pronóstico de las pacientes del grupo control. Nuevamente, los autores son cautos al extraer sus conclusiones de todos estos resultados y solamente se atreven a afirmar que el embarazo, aparentemente no empeora el pronóstico de las pacientes sin más. Ciertamente, es difícil de digerir a priori que el embarazo pueda ejercer, de algún modo, un efecto protector sobre las pacientes con cáncer de mama, y se ha intentado encontrar una explicación alternativa a este fenómeno, no por reiteradamente observado menos paradójico. La más generalmente aceptada es la conocida como "healthy mother syndrome", y que vendría a decir que aquellas pacientes que optan por embarazarse tras su diagnóstico de cáncer son las que intrínsecamente tienen un mejor pronóstico, por estar más sanas que los controles. Los estudios poblacionales tan solo nos proporcionan el punto de partida y el estado final de las pacientes en el momento de cerrar el análisis, no su estado de salud en el momento de producirse la gestación (tanto de las embarazadas como de los controles). Es plausible por tanto, que las embarazadas sean mayoritariamente las más sanas de entre todas aquellas que partieron de idénticas condiciones clínicas. Sin embargo, la asignación de múltiples controles debería reducir dicho sesgo y no se puede excluir por tanto de manera categórica, la posibilidad de que el embarazo, efectivamente y de una manera aún desconocida para nosotros, confiera un cierto grado de protección a las pacientes y que mejore su pronóstico. Por increíble que pueda parecer, existen ya datos científicos sólidos que avalan dicha hipótesis, y provenientes además, de nuestro propio país. María Vivanco y su grupo del CIC-Biogune, de Bilbao, han demostrado que los estrógenos reducen el "pool" de células madre, indiferenciadas y resistentes a la quimioterapia, es decir altamente malignas, en cánceres de mama experimentales, convirtiéndolas en células diferenciadas de tipo luminal, y por tanto mucho menos agresivas, manejables mediante manipulación hormonal^{5,6}. Ya trabajos de nuestro propio grupo, que la Dra. Vivanco cita generosamente en los suyos, habían demostrado que un elevado nivel de estrógenos circulantes se asociaba con características biológicas de los tumores que denotaban una menor agresividad de los

mismos^{7,8}. Nosotros lo único que pudimos hacer era constatar este hecho en principio paradójico, para el que los actuales trabajos de Vivanco y cols. por primera vez ofrecen una explicación. Por tanto, y en resumen, la exposición prolongada a estrógenos de cánceres de mama experimentales hace que disminuya la población de sus células más "peligrosas", convirtiéndolas en células más diferenciadas y por tanto menos agresivas, y esto explica por primera vez nuestra observación clínica previa de que una elevada tasa de estrógenos circulantes se asocia con la presencia de tumores biológicamente menos agresivos. Todo ello en conjunto, vendría a explicar finalmente por qué el embarazo durante el cual la tasa de estrógenos circulantes es máxima, se asociaría con un pronóstico probablemente mejor que el registrado en pacientes portadoras de tumores de las mismas características no embarazadas. La guinda final a todo este pastel la ha venido a poner un recentísimo trabajo multicéntrico europeo, en el que nuevamente han participado investigadores de nuestro propio país, y que refiere los datos de seguimiento de pacientes que se embarazaron tras haber padecido un cáncer de mama con receptores hormonales positivos, es decir, el que en principio más riesgo correría de ser estimulado por los estrógenos, según el simplista esquema imperante en el siglo pasado. Pues bien, nuevamente las pacientes embarazadas tuvieron un pronóstico significativamente mejor que las del grupo control de no embarazadas, y su pronóstico fue independiente del estado hormonal⁹.

En conclusión, con la evidencia científica disponible a estas alturas del siglo XXI, y que además, por una vez es absolutamente unánime, no solo se debe transmitir a las pacientes con cáncer de mama que un embarazo posterior no va a modificar su pronóstico, sino que es altamente probable que incluso lo mejore.

Bibliografía

1. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersen B, Danish Breast Cancer Cooperative Group. Pregnancy after treatment of breast cancer – a population-based study on behalf of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol.* 2008;47: 545–9.
2. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population-based study. *BMJ.* 2007;334:194.
3. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer.* 2003;98:1131–40.
4. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, International Breast Cancer Study Group. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19: 1671–5.
5. Simoes BM, Piva M, Iriondo O, Comaills V, López-Ruiz JA, Zabalza I, et al. Effects of estrogen on the proportion of stem cells in the breast. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129: 23–35.
6. Simoes BM, Vivanco MD. Cancer stem cells in the human mammary gland and regulation of their differentiation by estrogen. *Future Oncol.* 2011;7:995–1006.
7. Hernández L, Núñez-Villar MJ, Martínez-Arribas F, Pollán M, Schneider J. Circulating hormone levels in breast cancer patients. Correlation with serum tumor markers and the clinical and biological features of the tumors. *Anticancer Res.* 2005;25: 451–4.

8. Schneider J, Martín-Gutiérrez S, Tresguerres JA, García-Velasco JA. Circulating estradiol defines the tumor phenotype in menopausal breast cancer patients. *Maturitas*. 2009;64:43–5.
9. Azim Jr HA, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, et al. Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Oncol*. 2012 [Epub ahead of print].

José Schneider
*Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital
Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de
Cantabria, Santander, España*
Correo electrónico: jose.schneider@urjc.es