

Cáncer de Mama durante el Embarazo y la Lactancia

Drs. Ricardo San Martín T, Soledad Torres C, Augusto León R, José Miguel Reyes V, Jorge Gutiérrez C, Juan Carlos Acevedo B. Centro Integral de la Mama. Departamento de Oncología, Clínica Las Condes

Resumen

La asociación de cáncer de mama y embarazo es un evento infrecuente, con una incidencia estimada de 1 en 3.000 a 1 en 10.000 partos. Entre el 0,2% al 3,8% del total de cánceres de mama coinciden con el embarazo o la lactancia, pero en el grupo de mujeres menores de 40 años esta asociación puede ser mucho más frecuente.

Los métodos utilizados en programas de detección precoz, diagnóstico y etapificación del cáncer de mama no son siempre aplicables durante el embarazo. Con frecuencia, la tardanza en el diagnóstico puede contribuir a etapas más avanzadas al momento del diagnóstico. El manejo de la paciente embarazada con cáncer de mama es también diferente, ya que involucra evaluar y contraponer los posibles riesgos fetales a los beneficios maternos. Al comparar, etapa por etapa, este grupo particular de pacientes con mujeres no embarazadas con cáncer de mama, el pronóstico es similar.

Los objetivos de este artículo son la revisión de la literatura publicada y destacar los aspectos más importantes de la epidemiología, el diagnóstico, la etapificación, el tratamiento y el pronóstico del cáncer de mama en la mujer embarazada o en lactancia.

Introducción

Aproximadamente 400.000 mujeres mueren en el mundo cada año por cáncer de mama (1). En Chile, en el período comprendido entre 1997 y 2000 se notificaron 3.283 cánceres de mama en el sistema público de salud, de los cuales el 31 % ocurrió en mujeres menores de 50 años de edad (2), lo que concuerda con otros estudios publicados (1,3,4,9,10). En nuestro país el cáncer de mama corresponde a la tercera causa de muerte por cáncer en las mujeres. En 1998 se registraron 982 muertes por cáncer de mama, lo cual determina una tasa de mortalidad de 13 por 100.000 mujeres(2).

La definición tradicional de cáncer de mama y gestación utilizada en la literatura, es el diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo o hasta un año del parto o aborto. Dado que cada vez más mujeres posponen la maternidad para la cuarta y quinta décadas de la vida, período en el cual se incrementa la incidencia de cáncer de mama, se estima que aumentará aún más su ocurrencia en mujeres embarazadas y en lactancia(5,6).

Aunque el cáncer de mama es el segundo cáncer que con mayor frecuencia se presenta en mujeres embarazadas en el mundo, después del cáncer de cuello uterino,

diversos autores estiman que aún es un evento infrecuente cuya incidencia varía entre 1 en 3.000 a 1 en 10.000 embarazos (3,4). Una publicación que recopiló la información de 32 estudios de pacientes con cáncer de mama asociado a embarazo, realizados entre 1937 y 1982, concluyó que el 0,2% al 3,8% de todos los cánceres de mama coinciden con embarazo o lactancia (4). En el grupo de mujeres jóvenes, en el cual el cáncer de mama tiene muy baja incidencia, la asociación con embarazo o lactancia es más frecuente, como se demuestra en 2 estudios de casos que evalúan mujeres menores de 30 años con cáncer de mama, uno del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* de Nueva York (7) y otro del *MD Anderson Cancer Center* de Houston (8), donde el 9,7% y 25,6% de los cánceres de mama, respectivamente, ocurrieron en mujeres embarazadas o en lactancia.

Diagnóstico

La mujer embarazada con cáncer de mama presenta habitualmente un tumor palpable o un aumento focal de la consistencia de la mama (9). Los cambios fisiológicos que ocurren en la mama por la influencia hormonal, como la hiperplasia lobular y galactostasis, especialmente evidentes durante la lactancia, tienden a ocultar las masas mamarias, lo que comúnmente contribuye al atraso en el diagnóstico en este grupo de pacientes. Varios estudios han demostrado una demora de tres a seis meses en el diagnóstico de cáncer de mama en mujeres embarazadas o en lactancia, por lo que se responsabiliza a este factor del estadio más avanzado que caracteriza al cáncer de mama en la embarazada (10-13).

La interpretación de los hallazgos del examen físico de la mama es más difícil a medida que progresa el embarazo. Un examen basal detallado antes del embarazo, y una mamografía en caso de estar indicada según sea la edad y factores de riesgo de la paciente, es de gran ayuda. Si esto no es posible, la primera visita obstétrica es una buena oportunidad para detectar anomalías, ya que en el primer trimestre del embarazo han ocurrido pocos cambios en la glándula mamaria, lo que facilita su evaluación.

Considerando que el 80% de las biopsias mamarias realizadas durante el embarazo resultan ser lesiones benignas, el hallazgo de un tumor de mama, o un aumento focal de la consistencia de ésta, requieren de seguimiento a corto plazo, dada la posibilidad que se trate de tejido mamario hipertrófico; si éste persiste luego de 2 a 4 semanas se debe realizar mayor estudio (1,12,13).

Mamografía

La efectividad de la mamografía en el diagnóstico del cáncer mamario durante el embarazo es controversial. Algunos estudios retrospectivos han encontrado tasas de falsos negativos entre el 22% y el 75%, lo que se ha atribuido al aumento del contenido hídrico de la mama, incremento de la vascularización, hipertrofia glandular, contenido lácteo en conductillos y disminución relativa del tejido adiposo, todo lo cual contribuye al aumento de la densidad del parénquima (14,15).

Existe debate acerca de la utilidad y rendimiento de la mamografía en la embarazada, sin embargo el procedimiento puede ser realizado en forma segura con el uso de protección abdominal y puede aportar importante información para el diagnóstico (16,17).

La evidencia actual sugiere que no hay aumento del riesgo para el feto en cuanto a malformación congénita, aborto o restricción del crecimiento por radiación ionizante a dosis menores de 5 rads (31). La dosis recibida por el útero, con dos proyecciones por lado, equivale aproximadamente a 0,002 mRad por cada mama (0,004 mRad para ambas mamas). La radiación de fondo natural a la que se expone el feto es 2 mRad cada semana. Así, la exposición potencial a la radiación de un feto por una mamografía es 5.000 veces menor que la exposición semanal procedente de la radiación natural

habitual (17).

Ultrasonido

No está contraindicado durante el embarazo y permite el diagnóstico diferencial entre tumores sólidos y quísticos. Su utilidad en el diagnóstico diferencial entre tumores sólidos benignos y malignos en mujeres gestantes ha sido evaluada sólo en estudios pequeños, por lo que la información debe ser interpretada con cautela. A pesar de esto, el ultrasonido mamario parece tener un lugar importante en la evaluación inicial de la embarazada con tumor mamario (14-17).

Resonancia Magnética (RM)

No se han publicado estudios que evalúen la utilidad de la RM en el diagnóstico de tumores de mama en mujeres embarazadas o en lactancia. La RM se ha utilizado para el diagnóstico de anomalías fetales en el período prenatal, y en los estudios publicados, aunque no existe aún seguimiento a largo plazo, no se han descrito efectos adversos en el feto(18,19).

Biopsia

Independientemente del resultado obtenido con la mamografía o el ultrasonido, un tumor mamario clínicamente sospechoso en una mujer gestante debe ser estudiado histológicamente para un diagnóstico definitivo. El diagnóstico diferencial de un tumor de mama durante el embarazo debe ser realizado con el método menos invasivo y de mayor rendimiento, lo cual puede variar según sea la experiencia y recursos disponibles en cada grupo de trabajo (17).

Varios estudios extranjeros han demostrado la utilidad de la punción aspirativa con aguja fina, para estudio citológico, en el diagnóstico del cáncer de mama asociado a embarazo y lactancia (20-22), pero destacan que su interpretación adecuada requiere de un patólogo entrenado. Sin embargo, en nuestro medio no hay estudios que validen esta técnica, por lo que nuestro grupo no la recomienda. Se debe tener presente que un estudio citológico sólo es útil cuando el resultado es positivo para células neoplásicas. Los resultados negativos no descartan el diagnóstico de cáncer y requieren mayor estudio.

La biopsia percutánea tiene buen rendimiento y permite el diagnóstico de invasión. Si es necesario, es posible realizar biopsias incisionales o excisionales con seguridad durante el embarazo (23-25).

El temor a las complicaciones que la biopsia mamaria pueda producir en la paciente embarazada o en lactancia puede inducir a posponerla, pero varios autores concuerdan que los infrecuentes casos descritos de fístulas lácteas no son motivo para evitar realizarla. Otras complicaciones no son más frecuentes que en los controles (10,16,17,23,25). Un estudio de Petrek (10) que incluye a 63 pacientes con cáncer de mama y embarazo sugiere una conducta evasiva de los clínicos a realizar biopsias durante el embarazo o la lactancia. En este estudio, menos del 20% de los cánceres fueron diagnosticados durante el embarazo y casi el 50% de los tumores detectados durante el embarazo fueron estudiados en las 12 semanas siguientes al parto. El gran tamaño de los cánceres, 3,5 cm en promedio, en aquellas pacientes cuyo diagnóstico fue hecho recién en el período postparto, sugiere que probablemente ya existía un tumor palpable durante el embarazo, el cual debió ser estudiado. De ahí la importancia de un examen clínico acucioso, particularmente en la embarazada.

Etapificación

En mujeres con cáncer de mama, estén o no embarazadas al momento del diagnóstico,

se utiliza el sistema TNM para etapificar la enfermedad, para planificar el tratamiento y para establecer el pronóstico. Existen varios estudios retrospectivos en que se observa que las mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo o lactancia presentan, al momento del diagnóstico, una etapa más avanzada, mayor tamaño del tumor y aparentemente una mayor frecuencia de compromiso axilar y enfermedad metastásica, por lo que la presencia de metástasis debe ser descartada, especialmente en hueso, pulmón e hígado, sitios más frecuentemente afectados (7,26,27).

Según Jacob y Stringer (28), el 28% de las mujeres embarazadas con cáncer de mama presenta una enfermedad en etapa I, el 30% en etapa II y el 41 % en etapas III y IV. Además, entre el 61% y 89% de las mujeres embarazadas tienen compromiso axilar, notoriamente más elevado que el 40 a 50% encontrado en las mujeres no embarazadas (29).

En la etapificación se requiere de medidas especiales para proteger al feto. No existe contraindicación para realizar radiografía de tórax en pacientes embarazadas, pero debe efectuarse con protección abdominal adecuada (1,16,30). Puede existir dificultad para la evaluación de las bases pulmonares en embarazos avanzados, cuando el útero grávido comprime el diafragma. El ultrasonido abdominal para evaluar metástasis hepáticas es seguro. La TAC abdominopélvica y la cintigrafía están contraindicadas durante el embarazo, por el riesgo de exposición fetal a la radiación y deben ser diferidas hasta el puerperio. La RM puede ser utilizada durante la gestación en caso de requerir mayor evaluación de las vísceras abdominales y de la columna torácica y lumbosacra (17-19).

Marcadores Biológicos

Pocos estudios han evaluado los aspectos patológicos del cáncer de mama en la paciente embarazada y comparado a los hallazgos en la mujer no gestante.

Receptores hormonales

Los primeros estudios encontraron que la mujer embarazada con cáncer de mama tiene, con mayor frecuencia, tumores que carecen de receptores de estrógenos y progesterona, observando hasta un 65% de negatividad para ambos receptores hormonales, comparadas con el grupo control de mujeres no embarazadas (26,27,31).

En todos estos estudios, la presencia de receptores hormonales en el tumor fue evaluada utilizando el método bioquímico de unión al ligando. Actualmente se sabe que esta técnica es de menor utilidad durante el embarazo. Un mecanismo por el cual ocurrirían falsos negativos durante el embarazo se debe al aumento en la concentración plasmática de estrógeno y progesterona, lo que causa internación de los receptores hormonales al punto de ser indetectables. Además, el rendimiento de este método depende de la disponibilidad del receptor, y es posible que todos los sitios activos del receptor estén ocupados como consecuencia del alza de los niveles hormonales.

En el único estudio publicado a la fecha, que ha utilizado la técnica de inmunohistoquímica (32), se encontró que la mayoría de los cánceres de mama en embarazadas son positivos para los receptores hormonales.

Factores genéticos

Con respecto a la expresión de HER2/neu en cáncer de mama y embarazo, el 58% de los casos presenta tinción positiva, comparado con el 16% de los controles (32).

El efecto de las mutaciones de BRCA 1 y BRCA2 sobre la incidencia del cáncer de mama en la embarazada no es claro, ya que se dispone de poca información. Hay dos publicaciones (33,34) donde se encontró un predominio significativo de mutaciones de

estos genes en mujeres embarazadas con cáncer de mama, con un 88%, en comparación al 20% del grupo control.

Manejo perinatal y tratamiento

El objetivo principal es el control de la enfermedad local y sistémica, como en toda mujer con cáncer de mama. Las estrategias terapéuticas son similares, pero se deben considerar las repercusiones que el tratamiento puede tener en el feto y en el embarazo.

Cirugía

El tratamiento quirúrgico no se debe demorar a causa del embarazo. La mastectomía con disección axilar se puede realizar con mínimo riesgo para el feto y la gestación (35,36,43). De un registro de 5.405 cirugías realizadas en mujeres embarazadas, por distintas causas (35), se concluyó que la incidencia de abortos espontáneos, malformaciones congénitas y óbito fetal no aumentaron en comparación a la población general. Sin embargo, se observó un incremento de recién nacidos de bajo peso, lo cual se atribuye a la prematurez determinada por la interrupción anticipada del embarazo. También hubo aumento de la mortalidad neonatal precoz, donde la mayoría de los casos corresponden a prematuros extremos. Ningún tipo específico de anestesia o técnica quirúrgica se asoció a resultados perinatales adversos en este estudio.

Duncan (37) tampoco encontró aumento de las malformaciones fetales en un estudio que involucró a 2.565 mujeres embarazadas que fueron sometidas a cirugía y comparadas con un grupo control de mujeres embarazadas.

La cirugía conservadora de la mama es técnicamente posible de realizar en la paciente embarazada. Sin embargo, la radioterapia requerida para completar el tratamiento local está absolutamente contraindicada durante el embarazo, por el riesgo que implica para el feto la exposición a la radiación, ya que la dispersión abdominal es considerable incluso con protección (30).

Aunque no existe aún seguimiento a largo plazo, se acepta que la cirugía conservadora es una alternativa de tratamiento en pacientes embarazadas en el tercer trimestre del embarazo, que presenten lesiones susceptibles de este tipo de cirugía, en quienes la radioterapia se puede posponer hasta inmediatamente después del parto.

En el caso de pacientes embarazadas con indicación de quimioterapia neoadyuvante, ésta puede ser administrada durante la gestación a partir del segundo trimestre. Luego, es posible realizar la cirugía conservadora, ya sea durante el embarazo o bien después del parto.

En ambas situaciones se logra obtener una edad gestacional mayor al momento del parto, con lo que disminuyen los riesgos neonatales relacionados con la prematurez, y se posibilita el manejo conservador, efectuando la radioterapia una vez resuelto el embarazo.

En un estudio de cohortes prospectivo del MD Anderson Cancer Center (31) publicado en 1999, de 24 embarazadas con cáncer de mama, fue posible tratar con cirugía conservadora a 2 pacientes, a las cuales se las irradió durante el puerperio.

Tratamiento sistémico

Las indicaciones de terapia sistémica en la mujer embarazada con cáncer de mama son iguales a las de la paciente no gestante. Existe poca información respecto a la farmacocinética de los diferentes agentes citotóxicos en forma individual en la embarazada. La mayor parte de los fármacos antineoplásicos se clasifican en la

categoría D, que son aquellos en los cuales hay evidencia de riesgo fetal, si bien se piensa que los beneficios superan los riesgos (38,39).

Durante el embarazo existen cambios fisiológicos que incluyen modificaciones de la función renal y hepática, aumento del volumen plasmático, hemodilución, entre muchos otros, que influyen la farmacología de las drogas antineoplásicas (39). No existen estudios prospectivos que hallan descrito la concentración de citotóxicos in útero o en tejido fetal. Aunque la barrera trofoblástica regula la penetración de los fármacos, se ha informado de un caso de óbito fetal con concentraciones tisulares mensurables de antraciclinas, cuya madre había recibido doxorubicina poco tiempo antes del parto (40).

Terapia sistémica en el primer trimestre

En una revisión (39) de 139 embarazadas que recibieron quimioterapia durante el primer trimestre por diversas neoplasias se encontró un 17% de malformaciones fetales, en comparación con 1,3% de 150 embarazadas que fueron tratadas durante el segundo y tercer trimestres.

En otro estudio (41) de 217 embarazadas tratadas con quimioterapia entre 1983 y 1995 por diversas neoplasias, 20 recién nacidos (9,2%) tuvieron anomalías congénitas, ocurrieron 15 (6,9%) abortos espontáneos y 4 (1,8%) óbitos fetales. La mayoría de estos resultados adversos ocurrieron en mujeres que recibieron quimioterapia durante el primer trimestre.

Basados en la evidencia disponible, se concluye que el periodo de exposición a la quimioterapia es crítico, con mayor riesgo durante la organogénesis, donde se estima que la tasa de malformaciones mayores es de 10 a 17%, por lo que no debe utilizarse en este periodo (39-42).

Terapia sistémica en segundo y tercer trimestre

Existe en la literatura sólo un estudio prospectivo de cohortes en pacientes embarazadas con cáncer de mama que recibieron quimioterapia durante el segundo y/o tercer trimestre, en donde no ocurrió ninguna malformación congénita, mortinatos o abortos espontáneos (31). Las 24 mujeres de este estudio fueron tratadas con 5-FU 1.000 mg/m² endovenoso, Adriamicina 50 mg/m² en infusión continua por 72 horas y Ciclofosfamida 500 mg/m² ev, por un promedio de 4 ciclos. Los autores concluyeron que la quimioterapia puede ser administrada durante el segundo y tercer trimestres del embarazo con mínimas complicaciones para el feto y la madre. Las complicaciones maternas registradas anteparto fueron un caso de diarrea y fiebre de origen no precisado que se resolvió con medidas generales y sintomáticas, y una paciente con el antecedente de trombosis venosa profunda en una pierna quien desarrolló otro episodio en la misma extremidad y que fue hospitalizada para manejo anticoagulante con heparina. La edad gestacional al momento del parto, en promedio, fue de 38 semanas. De los recién nacidos, sólo uno presentó restricción del crecimiento intrauterino, registrando un peso inferior al percentil 10 para la edad gestacional, y uno presentó leucopenia transitoria sin complicaciones infecciosas. Este feto fue expuesto a quimioterapia dos días antes del parto.

La restricción del crecimiento intrauterino, probablemente se deba al efecto de las drogas antimetabólicas en los tejidos trofoblástico y fetales (11,40-42). No existen estudios publicados con el uso de Taxanos durante el embarazo, por lo cual actualmente no se recomienda su uso.

Muchas de las drogas citotóxicas, especialmente los agentes alquilantes, son excretados en la leche materna, por lo que las mujeres que reciben quimioterapia deben evitar el amamantamiento mientras dure el tratamiento. Se debe tener cuidado también con los antieméticos utilizados durante el embarazo en mujeres que están con quimioterapia ya que su perfil de seguridad es limitado (38).

Terapia hormonal

Ebert (41) informó de un feto expuesto a Tamoxifeno durante toda la gestación, el cual resultó en un parto de pretérmino a las 26 semanas con síndrome de Goldenhar, caracterizado por hipoplasia facial, displasia óculo-auricular-vertebral y retardo mental. El uso de moduladores selectivos de los receptores estrogénicos e inhibidores de la aromatasa no están recomendados, ya que pueden interferir con los cambios hormonales del embarazo normal.

Radioterapia

La radiación local requerida para completar el tratamiento conservador está contraindicada durante el embarazo, por los riesgos que implica la exposición fetal (30). Una dosis terapéutica de 5000 cGy en la mama puede resultar en una exposición fetal de 10 a 15 cGy durante el primer trimestre y a 200 cGy en el tercer trimestre, esto por la mayor proximidad del feto al campo de radiación a medida que el embarazo progresa (43).

Datos obtenidos de la detonación atómica de Hiroshima-Nagasaki demuestran que una dosis aérea de 1 a 9 cGy durante las semanas 6 a 11 del embarazo tienen como consecuencia una incidencia del 11% de microcefalia y retardo mental, comparada con un 4% en el grupo control (44,45). Además, en los niños expuestos a radiaciones ionizantes in útero, existe un aumento del riesgo de desarrollar leucemia en la infancia (46).

Interrupción del embarazo

Aunque en el pasado se pensaba que la interrupción del embarazo mejoraba la sobrevida en mujeres embarazadas con cáncer de mama, la evidencia disponible actualmente demuestra que el embarazo no ejerce un efecto adverso en el pronóstico, por lo que el aborto terapéutico no mejora la evolución de las pacientes (47,48). En un estudio con 24 embarazadas con cáncer de mama tratadas con mastectomía radical, la sobrevida no mejoró en aquellas pacientes que habían abortado (47). Es más, algunos estudios incluso han sugerido que las mujeres sometidas a interrupción del embarazo pueden tener un deterioro del pronóstico y disminución de la sobrevida, comparadas con aquellas que continuaron su gestación (49,50).

Control prenatal

La paciente embarazada con cáncer de mama requiere de control prenatal multidisciplinario, lo que implica la participación de un equipo médico especializado en salud materno fetal.

El ultrasonido debe ser utilizado para determinar edad gestacional, elemento de gran importancia para determinar la fecha de parto, lo cual permite planificar un tratamiento adecuado y es de gran utilidad para la evaluación anatómica fetal y del crecimiento intrauterino. En algunos casos puede ser necesaria la amniocentesis para estudio del líquido amniótico y determinar la madurez pulmonar fetal, especialmente si se considera interrumpir el embarazo antes del término (51).

Parto en embarazada con cáncer de mama

Es difícil obtener conclusiones basados en los estudios existentes, ya que todos, excepto uno (31), son retrospectivos, pero el hallazgo más constante en embarazadas con cáncer de mama es el bajo peso de nacimiento y el parto prematuro, por la tendencia a interrumpir anticipadamente el embarazo con el objeto de iniciar el tratamiento posterior al parto. La edad gestacional promedio al momento del parto fue de 34,7 semanas en la serie de Giacalone (42) y de 38 semanas en la cohorte de Berry

(31). Además, se observa la ocurrencia de algunos casos de restricción del crecimiento fetal (31,41,42).

Toda vez que exista indicación de extracción fetal prematuramente, y las condiciones maternas y fetales permitan el uso de corticoides 48 horas antes del parto, éstos deben ser siempre administrados, ya que se ha demostrado su utilidad entre las 24 y 34 semanas de gestación en la prevención de complicaciones neonatales como síndrome de membrana hialina, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y displasia broncopulmonar (51).

Seguimiento a largo plazo de los recién nacidos

Existen pocas publicaciones sobre los efectos que a largo plazo puede tener la exposición *in útero* de la quimioterapia materna en cuanto al estado físico y desarrollo mental de los niños expuestos.

Berry (31) no informó de ninguna alteración del desarrollo. De 50 recién nacidos pertenecientes a mujeres embarazadas que recibieron quimioterapia por leucemia aguda, hubo crecimiento y desarrollo normal y ninguna evidencia de neoplasia en ninguno de los 7 niños que tuvieron seguimiento prolongado por 17 años (52). En otro estudio, Giacalone (42) encontró que 16 niños expuestos *in útero* a quimioterapia tuvieron un desarrollo normal. Li y cols (53) encontraron sólo 2 neoplasias infantiles en un grupo de 146 mujeres tratadas durante 286 embarazos.

Avilez y cols (54) estudiaron 20 niños expuestos a quimioterapia *in útero* en pacientes con leucemia. Se registró 1 mortinato de causa desconocida, 1 falleció a los 21 días de vida por sepsis atribuida a leucopenia secundaria a la quimioterapia y 1 falleció a los 3 meses por gastroenteritis aguda. En los 17 restantes hubo seguimiento por 22 años, no registrándose secuelas a largo plazo. En este estudio los niños fueron seguidos con examen físico y hemograma cada 3 meses en los primeros 2 años de vida y cada 6 meses hasta los 22 años. Se realizó evaluación neurológica y pruebas formales de inteligencia en dos oportunidades, con intervalo de 3 años.

Basados en estos estudios, se puede concluir, con prudencia, que la exposición *in útero* a quimioterapia como parte del manejo del cáncer en la embarazada, parece no afectar el desarrollo normal a largo plazo de los niños expuestos.

Seguimiento de la paciente

Las pacientes con antecedente de cáncer de mama durante el embarazo deben ser controladas según el protocolo de seguimiento publicado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (55) y el *National Comprehensive Cancer Network* (56) para mujeres tratadas por cáncer de mama.

Pronóstico

Numerosos estudios de casos y controles han sugerido que cuando las pacientes son pareadas por edad y estadio de presentación, no existe diferencias significativas en la sobrevida entre pacientes embarazadas con cáncer de mama y mujeres no embarazadas con cáncer de mama (9,10,26,27,48,58) (Tabla 1).

Embarazo posterior a un cáncer de mama

Alrededor del 10% de las mujeres tratadas por cáncer de mama se embarazan posteriormente y el 70% de éstas lo hace durante los 5 años siguientes (59,60).

Existe sólo un estudio que sugiere que el embarazo posterior al tratamiento de un cáncer de mama afecta adversamente la supervivencia (61). La mayoría de los estudios

han concluido que las mujeres que se embarazan después de un tratamiento exitoso para cáncer de mama no presentan un deterioro en la sobrevida (47,62,63) y existe otro recién publicado (64) del *International Breast Cancer Study Group* que muestra que el pronóstico puede ser incluso mejor, al menos en etapas tempranas, al compararlas con un grupo control de mujeres que no se embarazan. Además, no hay datos que sugieran que la lactancia afecte adversamente el pronóstico de un cáncer de mama tratado.

TABLA 1
ESTUDIOS RETROSPECTIVOS PUBLICADOS DE SEGUIMIENTOS Y SOBREVIDA *

Autor	Años País	n	% emb axila + / % no emb axila +	(%) de sobrevida a 5/10 años			
				Emb axila -	No emb axila -	Emb axila +	No emb axila +
King (9)	1950-80 EUA	63	62/-	82/71	-	36/36	-
Petrek (10)	1960-80 EUA	63	62/39	82/77	82/75	47/25	59/41
Ishida (26)	1970-88 Japón	192	58/46	-/85	-/93	-/37	-/62
Bonnier (27)	1960-93 Francia	154	56/54	63/-	77/-	31/-	63/-
Nugent (48)	1970-80 EUA	19	74/37	100/-	70/-	50/-	48/-
Ribeiro(58)	1941-83 Inglaterra	121	72/-	79/-	-	-	-

* Información involucra a 18 instituciones de salud e incluye pacientes con cáncer de mama en el período de lactancia dentro de los 2 años posteriores al parto.

emb= embarazada

axila + = presencia de linfadenopatías axilares.

no emb= no embarazada.

axila - = ausencia de linfadenopatías axilares.

En las mujeres tratadas adecuadamente por un cáncer de mama las recomendaciones para futuros embarazos se basan en diversos factores, entre los cuales el más importante es la posibilidad de recidiva. Según diferentes autore (1,16) es razonable aconsejar un plazo de 2 a 3 años, ya que se estima que aproximadamente el 80% de las recidivas ocurren en un período de 2 a 5 años luego del tratamiento, pero el peor pronóstico se observa en las pacientes que recidivan dentro del primer año, en quienes el riesgo de enfermedad diseminada es 6 veces superior en comparación a mujeres sin recidiva (65,66).

Podemos concluir que la evidencia actual indica que no existe contraindicación para que las mujeres tratadas por un cáncer de mama se embaracen, después de un período mínimo de 2 años desde finalizado el tratamiento y de haber descartado reactivación de la enfermedad.

Referencias

1. Petrek J, Moore A. *Breast cancer treatment in pregnant or postpartum women and subsequent pregnancy in breast cancer survivors*. Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne O. *Diseases of the breast, second edition, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 691-702.*
2. Instituto Nacional de Estadísticas. Ministerio de Salud de Chile. Programa de Pesquisa y Control del Cáncer de Mama. *Boletín Técnico. Reunión 24 y 25 agosto, 2000.*

3. Reis L, Hankey B, Miller B, et al. *Cancer statistics Review 1973-1988*. Bethesda, Md, National Cancer Institute, NIH publication 91-2789, III.39, 1991.
4. Wallack M, Wolf J Jr, Bedwinek J, et al. *Gestational carcinoma of the female breast*. *Curr Probl Cancer* 1983; 7:1-58.
5. Anderson B, Petrek J, Byrd D, et al. *Pregnancy influences breast cancer stage at diagnosis in women 30 years of age and younger*. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 204-11.
6. Noyes R, Spanos W, Montague E. *Breast cancer in women aged 30 and under*. *Cancer* 1982; 49: 1302-7.
7. Kelsey J, Berkowitz G. *Breast cancer epidemiology*. *Cancer Res* 1988; 48: 5615-23.
8. Ventura S. *First births to older mothers, 1970-1986*. *Am J Public Health* 1989; 79: 1675-7.
9. King R, Welch J, Martin J Jr, et al. *Carcinoma of the breast associated with pregnancy*. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 228-32.
10. Petrek J, Dukoff R, Rogatko A. *Prognosis of pregnancy-associated breast cancer*. *Cancer* 1991; 67: 869-72.
11. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. *Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 781-7.
12. Byrd B Jr, Bayer D, Robertson J, et al. *Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation*. *Ann Surg* 1962; 155: 940-7.
13. Bunker M, Peters M. *Breast cancer associated with pregnancy and lactation*. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 85: 312-9.
14. Liberman L, Giess C, Dershaw DD, et al. *Imaging of pregnancy-associated breast cancer*. *Radiology* 1994; 191: 245-8.
15. Samuels T, Liu F, Yaffe M, et al. *Gestational breast cancer*. *Can Assoc Radiol J* 1998; 49: 172-80.
16. Cunningham F, MacDonald P, Gant N, Leveno K, Gilstrap L. *Williams Obstetrics, 19th edition Connecticut, Appleton & Lange, 1993: 1245-8*.
17. Kopans D. *La mama alterada: embarazo, lactancia, biopsia, mastectomía, radiación y prótesis*. Kopans D. *La mama en imagen. Segunda edición*. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, 1999: 445-96.
18. Mattison D, Angtuaco T. *Magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis*. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 353-89.
19. Kirkinen P, Partanen K, Vainio P, et al. *MRI in obstetrics: A supplementary method for ultrasonography*. *Ann Med* 1996; 28: 131-6.
20. Bottles K, Taylor R. *Diagnosis of breast masses in pregnant and lactating women by aspiration cytology*. *Obstet Gynecol* 1985; 66(suppl): 76-8.
21. Gupta R. *The diagnostic impact of aspiration cytodiagnosis of breast masses in association with pregnancy and lactation with an emphasis on clinical decision making*.

The Breast Journal 1997; 3: 131-4.

22. Novotny D, Maygarden S, Shermer R, et al. Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. *Acta cytol* 1991; 35: 676.

23. Schackmuth E, Harlow C, Norton L. Milk fistula: A complication after core breast biopsy. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 961-2.

24. Collins J, Liao S, Wile A. Surgical management of breast masses in pregnant women. *J Reprod Med* 1995; 40: 785-8.

25. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology* 2001; 15: 39-51.

26. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: Analysis of casecontrol study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 1143-9.

27. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy J, et al. Influence of pregnancy in the outcome of breast cancer: A case-control study. *Int J Cancer* 1997; 72: 720-7.

28. Jacob J, Stringer C. Diagnosis and management of cancer during pregnancy. *Semin Perinatol* 1990; 14: 79.

29. Hoover H Jr. Breast cancer during pregnancy and lactation. *Surg Clin N Amer* 1990; 70: 1151.

30. Brent R. The effect of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves and ultrasound: Counseling the pregnant and no pregnant about these risk,s. *Semin Oncol* 1989; 16: 347-68.

31 . Berry D, Theriault R, Holmes F, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standarized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855-61.

32. Elledge R, Ciocca D, Langome G, et al. Estrogen receptor, progesteron receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71: 2499506.

33. Johansson O, Loman N, Borg A, et al. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers. *Lancet* 1998; 352: 1359-60.

34. Shen T, Vortmeyer A, Zhuang Z, et al. High frequency of allelic loss of BRCA2 gene in pregnancy-associated breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1686-7.

35. Mazze R, Callen B. Reproductive out-come after anesthesia and operation during pregnancy: A registry of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1178-85.

36. Gianopoulos J. Establishing criteria for anesthesia and other precautions for surgery during pregnancy. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 33-45.

37. Duncan P, Pope W, Cohen M, et al. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986; 64: 790-4.

38. Food and Drug Administration Drug Bulletin: Pregnancy categories for prescription drugs. September 1979.

39. Doll D, Ringenberg S, Yarbrow J. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol*

1989; 16: 337-46.

40. Karp G, von Oeyen P, Ualone F, et al. Doxorubicin in pregnancy: Possible transplacental passage. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 773-7.

41. Ebert U. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 207-20.

42. Giacalone P, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Cancer* 1999; 86: 2266-72.

43. Petrek J. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994; 74: 518-27.

44. Miller R, Mulvihill J. Small head size after atomic radiation. *Teratology* 1976; 14: 355-8.

45. Kilmer B. Prenatal irradiation: a major concern for the developing brain. *Int J Radiat Biol* 1998; 73: 423.

46. Doll D. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997; 70: 130.

47. HoLLeb A, Farrow J. The relation of carcinoma of the breast and pregnancy in 283 patient. *Surg Gynecol Obstet* 1962; 115: 65-71.

48. Nugent P, O'Connell T. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 1985; 120: 1221-24.

49. Clark R, Chua T. Breast cancer and pregnancy: The ultimate challenge. *Clin Oncol* 1989; 1: 11-8.

50. Deemarsky L, Neishtadt E. Breast cancer and pregnancy. *Breast* 1981; 7: 17-21.

51. Cunningham F, MacDonald P, Gant N, Leceno K, Gilstrap L. *Williams Obstetrics, 19th edition Connecticut, Appleton & Lange, 1993.*

52. Reynoso E, Shepherd F, Messner H, et al. Acute leukemia during pregnancy: The Toronto Leukemia Study Group experience with long term follow up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1098-106.

53. Li F, Fine W, Jaffe N et al. Offspring of patients treated for cancer in childhood. *J Natl Cancer Inst* 1979; 62: 1193.

54. Avilez A, Niz J. Long term follow up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. *Med Pediatr Oncol* 1988; 16: 3-6.

55. American Society of clinical Oncology. Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2149-56.

56. NCCN Breast Cancer Practice Guidelines Panel. Update: NCCN Practice guidelines for the Treatment of Breast Cancer. *Oncology* 1999; 13(11A): 187-212.

57. Ezzat A, Raja M, Berry J, et al. Impact of pregnancy on non-metastatic breast cancer: A case control study. *Clin Oncol* 1996; 8: 367-70.

58. Ribeiro G, Jones D, Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg* 1986; 73: 607.

59. Harvey J, Rosen P, Ashikari R et al. The effect of pregnancy on the prognosis of carcinoma of the breast following radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153: 723.

60. Hornstein E, Skornick Y, Rosin R. The management of breast carcinoma in pregnancy and lactation. *J Surg Oncol* 1982; 21: 179.

61. Tretli S, Kvalheim G, Thoresen S, et al. Survival of breast cancer patients diagnosed during pregnancy or lactation. *Br J Cancer* 1988; 58: 382-4.

62. Sutton R, Buzdar A, Hortobagyi G. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65: 847-50.

63. Velentgas P, Daling J, Malone K, et al. Pregnancy after breast carcinoma: Outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999; 85: 2424-32.

64. Gelber S, Castiglione M. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1671-5.

65. Voogd A. Local Recurrence after Breast Conservation. *Cancer* 1999; 85(2): 437-46.

66. Macmillan R. Local recurrence after breastconserving surgery for breast cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 149-55.