

Revisión de Tema

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 ÁLVAREZ TAPIAS¹, RODRIGO CIFUENTES BORRERO², RODRIGO JOSÉ MOSQUERA LUNA³, EIDER MORENO CORTES⁴, HENRY IDROBO QUINTERO⁵, FRANCESCO ROBERT LAZZARO⁶, RICARDO ÁLVAREZ⁷

Resumen

El embarazo asociado a cáncer de mama (CMAE) es definido como el cáncer de mama que se diagnostica durante el embarazo o dentro de primer año posparto. La incidencia de cáncer de mama durante el embarazo es aproximadamente 1 de cada 3.000 y el cáncer de mama es la segunda neoplasia maligna más común en el embarazo, el cáncer de mama durante el embarazo es una circunstancia compleja por todas las implicaciones que se pueden producir sobre el feto en el tratamiento oncológico. Debe tenerse suficiente información para no retrasar el diagnóstico y tratar de manera adecuada a las pacientes, este debe estar soportado por grupo multidisciplinario. El objetivo de la atención a las mujeres con CMAE es el control local de la enfermedad y la prevención de la metástasis. Hay una escasez de estudios prospectivos en relación con el diagnóstico y el trata-

miento del cáncer de mama durante el embarazo por lo tanto generar conocimiento acerca de las características clínico - patológicas, y tanto el resultado oncológico como perinatal de la paciente es muy importante. Se realizó una revisión de los estudios con mayor evidencia respecto a este tema con el objetivo de generar mayor conocimiento en cuanto a esta patología así optimizar el manejo y reducir el retraso en el diagnóstico de las mujeres con CMAE.

Palabras clave: *Cáncer de mama, Embarazo, Diagnóstico, Hormonas, Quimioterapia.*

Abstract

Pregnancy Associated Breast Cancer (PABC) is defined as breast cancer that is diagnosed during pregnancy or within the first postpartum year. The incidence of breast

¹ Fellow Cirugía de mama, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia. Ginecóloga Obstetra, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia, e-mail: carolinaalvareztapias@gmail.com

² Profesor posgrado en Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre Seccional Cali. Ginecólogo Obstetra, Universidad del Valle, Colombia, PhD en aspecto perinatales de la reproducción humana, Universidad del Salvador de Argentina. e-mail: rcifuentesmd@gmail.com

³ Médico Asistencial, Área hematológica, CNRUU-DESA. Cali, Colombia. Médico Cirujano, Universidad del Cauca, Colombia. e-mail: mosqueraluna@gmail.com

⁴ Médico Asistencial, Centro de investigaciones, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Seccional Cali, Colombia. Médico Cirujano, Universidad Libre Seccional Cali. e-mail: eidermc94@gmail.com

⁵ Profesor, Universidad del Valle, Cali, Colombia. Médico Hematólogo Oncólogo, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. e-mail: henryidroboquintero@gmail.com

⁶ Fellow Cirugía de seno y tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia. Cirugía General, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. e-mail: francesco-robert46@hotmail.com

⁷ Profesor Asistente, Georgia Regents University, Atlanta, Estados Unidos, Director de Investigación en Cancer, Treatment Centers of America, Atlanta. Médico, Universidad de la Plata, Argentina, Oncólogo Clínico de mama, Md Anderson Cáncer Center, Estados Unidos. e-mail: ricardo.Alvarez@ctca-hope.com

Recibido: mayo 25 de 2017

Revisado: junio 28 de 2017

Aceptado: diciembre 11 de 2017

Cómo citar: Álvarez Tapias C, Cifuentes Borrero R, Mosquera Luna RJ, Moreno Cortes E, Idrobo Quintero H, Lazzaro FR, Álvarez RH. Actualización del manejo clínico del cáncer mamario asociado al embarazo. Revisión de la Literatura. *Rev Colomb Salud Libre*. 2017; 12 (2): 50-59.

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 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 PABC.

Keywords: *Breast cancer, Pregnancy, Diagnosis, Hormones, Chemotherapy.*

Introducción

El cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE), es definido como el cáncer de mama que se diagnostica durante el embarazo o dentro del primer año posparto¹. El diagnóstico de CMAE es una circunstancia compleja, por la percepción que se puede tener acerca de las implicaciones en el bienestar del feto cuando se trata de una mujer embarazada con cáncer de mama². Los objetivos del tratamiento en CMAE son control local de la enfermedad y prevención de las metástasis, y para esto se requiere contar con un equipo multidisciplinario.

Epidemiología

La incidencia de CMAE es aproximadamente 1 en 3000 embarazos. Bunker y Peters del Instituto de Cáncer de Ontario, mostraron una incidencia de 3,8% con una prevalencia 2,6% de cáncer de mama en embarazo y en lactancia³. Treves y Holleb estudiaron mujeres menores de 35 años con diagnóstico de cáncer de mama,

un 14% estaban embarazadas al momento del diagnóstico³. Se cree que la incidencia de CMAE aumentará a medida que las mujeres retarden el embarazo⁴. Anderson y colaboradores con registros poblacionales en Suecia de 1.161 casos de CMAE observaron un aumento en la incidencia de CMAE 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, las estadísticas en Estados Unidos han confirmado el número de nacimientos de madres en edades entre 35 a 39 años se incrementó en un 36% entre el periodo de 1991-2001⁵.

Las características patológicas de CMAE 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 linfovascular⁴. La supervivencia no se ve afectada⁵, 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 metástasis².

Factores que asocian a la aparición de cáncer de mama

Influencia de embarazos previos

El embarazo a edad temprana, la multiparidad y la lactancia disminuyen el riesgo de cáncer de mama en algunos subtipos histológicos, cada embarazo adicional protege contra el cáncer de mama aproximadamente entre un 10 - 13%. Datos epidemiológicos de los subtipos moleculares de cáncer de mama muestran que la paridad protege contra el cáncer de mama en el grupo ER+/PR+, contrariamente, ni la paridad ni la edad del primer parto se ve afectada en cuanto a riesgo de cáncer mamario en el subgrupo de mujeres que no expresan receptores hormonales (ER-/PR-)⁶. A pesar de los efectos protectores del embarazo sobre el cáncer de mama, se observa que el embarazo

a término puede incrementar el riesgo a corto plazo de desarrollar cáncer de mama. Existen tres estudios que aciertan estos incrementos en el riesgo.

Entre estos un estudio en 23.890 mujeres Noruegas que presentaron paridad de cinco o menos partos que tendrán diagnóstico de cáncer de mama posterior a la parto, y se observó un efecto protector a largo plazo para cáncer de mama, pero un aumento de riesgo para cáncer de mama a corto plazo, y el pico máximo de riesgo después del parto se presentó a los 6.5 años, este aumento de riesgo no fue evidenciado en menores 25 años, en general, estos efectos realmente se pudieron observar en mujeres de 30 años o más en donde se produjo un pico de aumento transitorio de riesgo que fue acentuado. Un periodo intergenésico corto se relaciona con alto riesgo inicial cáncer de mama, el aumento de la edad materna en el primer y segundo parto influye como factor de riesgo, así como un aumento transitorio de riesgo a los 5 años del segundo parto, siendo esto no evidente después del tercer parto⁷. En un estudio en Suecia con 12.666 pacientes con cáncer de mama, se observó que un solo parto se asocia a alto riesgo a corto plazo de cáncer de mama pero con un descenso no despreciable del riesgo después de 15 años posterior al parto; 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 posterior al parto; cabe destacar que este efecto no se produce en mujeres nulíparas. 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 carcinogénicos⁸. En Dinamarca con 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 inducen una alta tasa de crecimiento de las células que ya son malignas y estimula el crecimiento de nuevos tumores⁹. Estos estudios han mostrado que la edad del primer parto juega un papel muy importante en el desarrollo de cáncer de mama, y que la maternidad a edades cada vez mas tardías implicará una mayor tasa de pacientes con CMAE.

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. Se ha observado un efecto protector menos pronunciado o incluso insignificante de la edad temprana del embarazo cuando están presentes mutaciones BRCA1 - BRCA2⁶. Existen dos estudios que han analizado el rol de estas mutaciones en el desarrollo de CMAE. El primer estudio fue realizado en 18 instituciones de Japón en 172 mujeres con CMAE, observándose una asociación con historia familiar de cáncer de mama, que era tres veces mayor¹⁰. El segundo estudio realizado por Johannssonm y colaboradores mostró que las mutaciones en las gestantes BRCA1 se presentaban con mayor frecuencia con OR 3.9 [IC del 95%: 1.4-10.8] comparado con mutaciones BRCA2 OR 1,9 [0.5- 7.0] estas pueden elevar el riesgo de cáncer mamario en el post-parto. Las mujeres que pertenecen a familias con mutación BRCA1 deben ser vigiladas antes, durante y después del embarazo¹¹. Los riesgos de cáncer de mama asociados a mutación BRCA1 y BRCA2 se modifican por múltiples factores entre estos ambientales, la epigenética puede estar jugando un papel importante en ciertas situaciones como ejemplo de esto, la asociación entre multiparidad y riesgo de cáncer mama. En un estudio 457 mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2 que desarrollaron cáncer de mama y 332 mujeres portadoras que no desarrollaron cáncer de mama, en las mujeres múltiparas portadoras de mutaciones BRCA1 y

BRCA2 se observó un riesgo significativamente menor de desarrollar cáncer de mama (RR 0,54, 95% IC 0,37 - 0,81; $p = 0,002$), este efecto protector se observó sólo entre las portadoras de las mutaciones que eran 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 puede ser utilizada para mejorar la predicción del riesgo en las portadoras de dichas mutaciones¹².

Presentación clínica 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 mama¹³. Conforme las células de la porción glandular proliferan por división mitótica los conductos se ramifican y en sus extremos comienzan a aparecer alvéolos. 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 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 (20%) descarga por el pezón¹⁴. Estos son los signos de alarma en la paciente embarazada y estos deben tener siempre diagnósticos diferenciales. Las mamas siempre deberían ser examinadas en todas las pacientes que asisten a control y con mayor precaución en pacientes con factores de riesgo para cáncer de mama.

Diagnóstico de Cáncer de mama Asociado al Embarazo

El diagnóstico siempre debe contener el triple test consiste en imagenología, examen físico y biopsia. Cuando se realiza diagnóstico de

cáncer de mama debe ir acompañado de inmunohistoquímica que incluye: Her2, receptores hormonales y KI67; adicionalmente exámenes de extensión para realizar una estadificación inicial de la paciente. Dos series clínicas de Toronto demostraron que las mujeres con CMAE tienen 2,5 veces menos probabilidad de tener enfermedad en estadios tempranos, una mayor frecuencia de parto pre-término y bajo peso al nacer, y 4,2 veces mayor riesgo de mortinatos, aunque esto no se ha evidenciado asociado directamente con el cáncer de mama. Las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de presentar enfermedad avanzada por retraso en detección temprana por cambios en la mama debido al efecto hormonal durante el embarazo, retraso en atención médica y dificultades en la detección de tumores¹⁵.

Técnica Imagenológica durante el embarazo

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) con gadolinio y la Tomografía de Emisión de Positrones (PET-SCAN) no son técnicas recomendadas durante el embarazo. Los resultados de estudios bien diseñados sobre la seguridad de 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 incluye Gadopentetato de dimeglumina¹⁶. 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 realice una protección abdominal adecuada¹⁷. Los cambios fisiológicos normales producidos en la mama durante el embarazo y la lactancia hacen que las masas sean más difíciles de detectar con ecografía que con mamografía¹⁸. La mamografía es menos precisa debido a una mayor proliferación del parénquima. Un estudio retrospectivo mostró que la ecografía mamaria, cuando se realiza durante neoadyuvancia, proporciona información so-

bre la respuesta a la quimioterapia y se observa un beneficio con la utilización de la ecografía mamaria en las mujeres embarazadas para seguimiento de respuesta a terapias¹⁹.

Biopsia durante el embarazo

La mayoría de las biopsias de mama en la mujer embarazada resultan benignas; sin embargo, cualquier masa sospechosa debe biopsiarse. El examen estándar para obtener un diagnóstico histológico es una biopsia trucut que se puede hacer de manera segura durante el embarazo con una sensibilidad del 90%, brindando información sobre si existe o no infiltración y características biológicas del tumor cosa que no se logra demostrar con la biopsia realizada por aspiración con aguja fina²⁰⁻²². La gestación y puerperio inducen a cambios fisiológicos hormonales, como resultado induce la hiperproliferación de la mama, por lo que la biopsia por aspiración con aguja fina puede conducir resultados falsos negativos o falsos positivos, por lo cual no se recomienda durante el embarazo¹⁶.

Diagnósticos Diferenciales

Fibroadenoma se origina en el lobulillo mamario que prolifera en respuesta a estímulo estrogénico; el galactocele es poco frecuente en el cual un quiste mamario es ocupado por leche durante la etapa de la lactancia; la hipertrofia gestacional es rara y de etiología no conocida, se presenta un crecimiento paulatino y masivo de la glándula mamaria desde el primer trimestre del embarazo, asociado a dolor, firmeza del parénquima con piel brillante y tensa, pudiendo ulcerarse y necrosarse, esta enfermedad es autolimitada. La mastitis puerperal son procesos infecciosos de la glándula mamaria en el posparto¹⁴.

Estadificación Clínica de pacientes durante el embarazo

Cuando existe sospecha de metástasis a dis-

tancia se debe evaluar hueso, hígado y pulmones²³. Para excluir metástasis pulmonar la radiografía de tórax con protección abdominal se puede realizar de forma segura (0,01 cGy), el ultrasonido hepático es recomendado para valorar compromiso hepático. La incidencia de metástasis ósea es baja en estadios tempranos (3%-7%), por lo tanto, la gammagrafía ósea puede realizarse pos-parto. Cuando las metástasis son altamente sospechosas, se realizar resonancia magnética o una gammagrafía ósea modificada²². Las modificaciones de una gammagrafía ósea en el embarazo incluyen: catéter permanente para drenar el material radiactivo, la mamografía con protección abdominal (exposición fetal 0.4 cGy) para excluir la enfermedad contralateral al momento que se sospeche, tiene bajo riesgo²⁴.

Tratamiento del cáncer de mama durante el embarazo

El tratamiento es multidisciplinario y se asocian tres modalidades terapéuticas que son la piedra angular de tratamiento: Cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Cirugía

Un estudio realizado en mujeres con CMAE no demostró diferencias en supervivencia global cuando se comparó la mastectomía con cirugía conservadora de la mama (cuadrantectomía). El procedimiento quirúrgico mamario puede ser practicado durante los tres trimestres, con menor riesgo después de las 20 semanas de gestación. La cirugía conservadora se debe realizar siempre y cuando se garantice la radioterapia postoperatoria y en este caso postparto²⁵. La biopsia del ganglio centinela se realiza de forma segura durante el embarazo se recomienda usar tecnecio trazador radioactivo 99 en vez de colorante azul²⁴.

Quimioterapia

La FDA ha establecido una lista de 5 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 del MD Anderson con protocolo FAC (5-fluoracilo, doxorubicina, ciclofosfamida) en donde a partir del 2 trimestre de embarazo, se pudo administrar con relativa seguridad. La mayoría de los niños expuestos a la quimioterapia en útero no presentaron problemas significativos en su desarrollo. Por lo tanto, el tratamiento sistémico de elección sigue siendo hasta el momento protocolo FAC²⁶. La media de edad gestacional fue de 37 semanas. La quimioterapia se mantuvo hasta la semana 35 de gestación para evitar complicaciones durante el parto. Todos los recién nacidos fueron vivos y hubo 3 malformaciones congénitas, un neonato con síndrome de Down, otro con reflujo ureteral y el tercero con pie equino²⁶. 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 8 neonatos, complicaciones pulmonares en 5 neonatos, hiperbilirrubinemia en 3 neonatos^{24,27}. El riesgo de malformaciones genéticas durante el primer trimestre de embarazo es 14%-19%; mientras que el riesgo de malformaciones en el segundo y tercer trimestre es de 1.3%²⁸. En la terapia con trastuzumab se han reportado 11 casos de tratamiento en CMAE, siete de estos fueron identificados; cinco desarrollaron oligohidramnios y anhidramnios, dos fetos fueron diagnosticados con disfunción renal. Actualmente su uso durante el embarazo está contraindicado²⁹. El uso de taxanos generalmente se retrasa hasta el parto. Un estudio publicado por Mir y colaboradores identificaron 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. Las guías NCCN 2016 reco-

miendan solo el uso de estos en el contexto de alto riesgo de recurrencia con ganglios positivos considerando siempre riesgo - beneficio³⁰.

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 renal¹⁷. Otros agentes como los antagonistas del ácido fólico como el metotrexate han sido reportados con más frecuencia con anormalidades en el feto cuando se administran en el primer trimestre. Los agentes alquilantes parecen ser menos teratógenos que los antimetabolitos. La terapia hormonal está contraindicada durante el embarazo, los estudios han reportado malformaciones craneofaciales y genitales ambiguos³¹.

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.

Radioterapia y embarazo

Se han 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 puede encontrar 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;

teniendo en cuenta que durante el primer trimestre el útero no se extiende fuera de la pelvis, durante el segundo trimestre de la gestación, 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 radioterapia³⁵. Existen algunas medidas de protección que reducen el riesgo de malformaciones³⁶, la radioterapia se consideraría en el 1 y 2 trimestre de embarazo en pacientes seleccionadas, considerando que el beneficio supera el riesgo^{35,37}. La exposición de radiación <5 rads (5 cGy) no incrementa la incidencia de malformaciones congénitas, aborto o restricción del crecimiento intrauterino³⁸.

Se evidencia una línea exponencial entre dosis - respuesta, el máximo riesgo atribuido a la exposición de un 1 rad es de aproximadamente 0.1-0.01%, incluso cuando se valora el riesgo de oncogénesis este riesgo es mucho más pequeño que los riesgos espontáneos de malformaciones, abortos o enfermedades genéticas, por lo tanto, no hay justificación para la terminación del embarazo en las mujeres expuestas a 5 rads³. A pesar de lo informado la radioterapia durante el embarazo tiene efectos mutágenos y teratógenos evidentes que son particularmente peligrosos en el primer trimestre²⁶. 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 posteriores al nacimiento, como por ejemplo leucemias (0.2% a 0.3%) que se presentan en un intervalo de edad entre 0 a 15 años⁴¹. Pacientes con metástasis cerebrales con

indicación de radioterapias se pueden realizar debido los resultados que estos representan para la mujer y el escaso riesgo para el feto, debido a la lejana localización anatómica⁴².

Terminación del embarazo

No se encontraron pruebas de que un embarazo después del tratamiento del cáncer de mama tenga una influencia negativa en el pronóstico⁴³. Estudios recientes demuestran que la terminación del embarazo no mejora el pronóstico de las pacientes; por otro lado, en aquellas pacientes en los que está indicada la quimioterapia, la terminación del embarazo debe ser considerada según la edad gestacional⁴⁴. Si el diagnóstico de cáncer de mama se hace en el primer trimestre se pueden considerar finalizar el embarazo. Una vez que el embarazo se ha terminado, todo el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de mama puede llevarse a cabo⁴¹. Sin embargo, existen estudios que demuestran que la terminación del embarazo puede disminuir la supervivencia de las pacientes³⁹.

Futuros embarazos después del tratamiento de cáncer mamario

Con el aumento de posibilidades para preservar la fertilidad durante la quimioterapia ha llevado a que cada vez más mujeres deseen embarazarse⁴¹. No se han encontrado diferencias en supervivencia entre aquellas mujeres que se embarazaron posterior al diagnóstico de cáncer de mama comparadas con las que no lo hicieron¹⁵. Nugent y O'Connell (1985)⁴² 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 5 años en el grupo de menor edad^{43,44}. Clark y Reid (1978)⁴⁵ 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 6 meses posteriores al tratamiento presentaron mal pronóstico, con una supervivencia de 54% a los 5 años, en comparación con el 100% a los 5 años para las pacientes con cáncer de mama que se embarazaron entre 2-5 años después del tratamiento^{46, 47}. 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, evidenció que se produce 10 meses o más después del diagnóstico. Un estudio retrospectivo en MD Anderson, demostró que no había diferencias significativas en cuanto a pronóstico^{48,49}.

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. En 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) comparado con otras mujeres con cáncer de mama⁴⁹⁻⁵². Este estudio confirmó que el embarazo después del cáncer de mama no tiene un impacto negativo en el pronóstico³⁹.

Conclusiones

El CMAE no es una entidad común, pero 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 la 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. Debiéndose realizar también una monitorización muy cuidadosa del feto. En general la cirugía conservadora no está contraindicada, pero ésta requiere

acompañarse de radioterapia; por lo tanto es recomendada cerca del parto o posterior a este. La quimioterapia no está contraindicada después del segundo trimestre y se recomienda el 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 terapia más conveniente. Una mayor conciencia de los médicos puede ayudar a reducir el retraso en el diagnóstico y lograrse un adecuado tratamiento de estas mujeres.

Conflictos de interés

Los autores confirman que este artículo no tiene ningún conflicto de interés

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 Apr;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, Kvåle 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 T1, 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(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 Vashi^{1, 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):p. 63-82.
 22. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet.* 2012;379(9815):570-9.
 23. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet.* 2012;379(9815):570-9.1
 24. Cardonick E. Pregnancy-associated breast cancer: Optimal treatment options. *Int J Womens Health.* 2014;6:935-43.
 25. Dominici LS, Kuerer HM BG et al. Wound complications from surgery in pregnancy-associated breast cancer (PABC)1. *Breast Dis.* 2010;31(1-5).
 26. 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.
 27. 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.
 28. Howdeshell KL, Shelby MD, Walker VR, Thayer K a. Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated with Cancer Chemotherapy use during Pregnancy. *NTP Monogr.* 2013;(May).
 29. Litton JK, Theriault RL. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist.* 2010;15(12):1238-47.
 30. 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.
 31. Behrman RH, Homer MJ, Yang WT et al. Mammography and fetal dose. *Radiology.* 2007;243:605(605-6).
 32. Ann ICRP. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Pregnancy and medical radiation: ICRP Publication. *Ann ICRP.* 2000;84. ;30(1-43).
 33. Reefy S Al, Kameshki R. Intracystic papillary breast cancer: a clinical update. *Ecancer.* 2013;7:1-5.
 34. 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).
 35. Martin DD. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(4):591-601.
 36. 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.
 37. 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(SUPPL. 5):266-73.
 38. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: Fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):328-33.
 39. Guidroz J a., Scott-Conner CEH, Weigel RJ. Management of pregnant women with breast cancer. *J Surg Oncol.* 2011;103(4):337-40.
 40. 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.
41. Hoover HC Jr. Breast cancer during pregnancy and lactation. *Surg Clin North Am.* 1990;70(1151-1163).
 42. Nugent, P. and TX, O. Breast cancer and pregnancy. *Archives of Surgery.* 1985;120(11), pp. 1221-1224.
 43. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer M, Panzarella T, Sutcliffe SB, G K. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol.* 1991;9(11):1956-61.
 44. 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.
 45. Clark RM, Reid J. Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1978 Jul 1;4(7):693-8.
 46. Lethaby, A. E., O'Neill, M. A., Mason, B. H., Holdaway, I. M. and Harvey, V. J. (1996), Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. *Int. J. Cancer,* 67: 751-755
 47. 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.
 48. 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.
 49. Dietz, J.R., Partridge, A.H., Gemignani, M.L. et al. Breast Cancer Management Updates: Young and Older, Pregnant, or Male. *Ann Surg Oncol* (2015) 22: 3219.
 50. Theodoros N. Sergentanis, Andreas-Antonios Diamantaras, Christina Perlepe, Prodromos Kanavidis, Alkistis Skalkidou, Eleni Th. Petridou; IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis, *Human Reproduction Update*, Volume 20, Issue 1, 1 January 2014, Pages 106-123
 51. Monteiro DLM, Trajano AJB, Menezes DCS, Silveira NLM, Magalhães AC, Miranda FRD de, et al. Câncer de mama na gravidez e quimioterapia: revisão sistemática. *Rev Assoc Med Bras [Internet].* 2013;59(2):174-80.
 52. Monteiro DLM, Trajano AJB, Menezes DCS, Silveira NLM, Magalhães AC, Miranda FRD de, et al. Câncer de mama na gravidez e quimioterapia: revisão sistemática. *Rev Assoc Med Bras [Internet].* 2013;59(2):174-80.