

Abordaje diagnóstico-terapéutico del cáncer de mama asociado con embarazo. Actualización 2010

José Francisco Gallegos-Hernández

Resumen

Definido como la presencia de cáncer de la glándula mamaria durante el periodo de gestación y hasta un año después de la resolución del embarazo, el cáncer de mama asociado con el embarazo representa dilemas, controversias y contradicciones éticas en su abordaje diagnóstico-terapéutico; son temas de controversia el pronóstico, el método diagnóstico y la interrupción del embarazo. El objetivo de esta comunicación es mostrar las recomendaciones en el diagnóstico-tratamiento en estas pacientes, con base en evidencia, y discutir temas controvertidos como el papel del mapeo linfático, estudios preterapéuticos y momentos ideales del tratamiento. Aunque poco frecuente, se considera que su prevalencia se incrementará lentamente, no solo porque la neoplasia en sí misma tiene una frecuencia cada día mayor sino porque en las sociedades occidentales las mujeres se embarazan por primera vez a edades mayores, cuando el cáncer mamario es más frecuente. Al igual que en la población general, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres embarazadas y cuando se diagnostica surgen interrogantes que en ocasiones no tienen respuesta basada en evidencia científica; en numerosas ocasiones, las decisiones terapéuticas se toman con base en el conocimiento obtenido en el tratamiento del cáncer mamario en la mujer no embarazada. Aplicar rutinariamente la nueva tecnología diagnóstico-terapéutica teniendo la seguridad de no afectar al binomio madre-hijo es una decisión difícil de tomar. El principal objetivo del tratamiento de una mujer embarazada con cáncer de mama es obtener el estándar del resultado oncológico y preservar la integridad del producto.

Palabras clave: Cáncer de mama, embarazo.

Abstract

Breast cancer associated with pregnancy (defined as the presence of breast cancer during gestation extending until a year after the resolution of the pregnancy) represents controversial ethical dilemmas and contradictions in its diagnostic and therapeutic approach. Diagnostic methods and the role of pregnancy interruption are controversial subjects for prognosis. Our objective was to discuss the recommendations for diagnosis and treatment for these patients using evidence-based medicine and to discuss controversial subjects such as the role of lymphatic mapping, pre-therapeutic studies and appropriate treatment schedule. Fortunately, the prevalence of breast cancer during pregnancy is low. It is generally considered, however, that this prevalence will slowly increase because of two factors: 1) breast cancer is showing an increasing prevalence and 2) in Western societies the age when a woman becomes pregnant for the first time has increased, also associated with the age when breast cancer shows a higher frequency. As in the general population, breast cancer is the most frequent neoplasm in pregnant women. When diagnostic questions arise that sometimes do not have an answer based on scientific evidence, therapeutic decisions are often made based on knowledge acquired in breast cancer treatment of nonpregnant women. To routinely apply new diagnostic/therapeutic technologies with the safety of protecting the pregnancy is a difficult decision to make. In the end, the main objective of treatment of a pregnant woman with breast cancer is to maintain the standard of the desired oncological results while preserving the integrity of the fetus.

Key words: Breast cancer, pregnancy.

Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México.

Correspondencia:

José Francisco Gallegos-Hernández.
Hospital Ángeles Lomas, consultorio 435,
Vialidad de la Barranca s/n, Huixquilucan, Estado de México.
Tel.: (55) 5246 9723; (55) 5246 9759.
E-mail: gal61@prodigy.net.mx; govame@gmail.com

Recibido para publicación: 15-12-2008

Aceptado para publicación: 11-09-2009

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer y su prevalencia se ha incrementado en la última década, aunque probablemente debido a la asociación de la utilización de tamoxifeno y los programas de pesquisa, la mortalidad ha disminuido en los países que la llevan a cabo.¹ En México, ambas tendencias son similares al resto del mundo: la frecuencia se ha incrementado a partir de la década de

1990² y la mortalidad, aunque ascendente desde la década de 1980, ha permanecido estable a partir de 1995. Esto no es homogéneo para todo el país; en los estados del norte (Coahuila, Nuevo León, Baja California y Chihuahua) y en el Distrito Federal, la tasa de mortalidad está por arriba de la media nacional.³

En las mujeres embarazadas, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada, aunque según algunos informes es la segunda después del cáncer cervicouterino.^{3,4} Representa un escenario complejo para la paciente, su familia y el grupo médico a cargo del tratamiento, e implica la toma de decisiones, muchas de ellas con base en extrapolación de los conocimientos obtenidos con los protocolos terapéuticos en pacientes no embarazadas o con base en revisiones de la literatura, estudios retrospectivos, experiencia personal o informes de casos, sin evidencia clínica tipo I.

El objetivo fundamental del tratamiento de una mujer embarazada en la que se ha diagnosticado cáncer de mama es obtener el estándar de los resultados oncológicos, al mismo tiempo que se preserva la integridad del producto.

Definición

El cáncer de mama asociado con embarazo (CMAE) se define como el diagnosticado durante el periodo de gestación o en el primer año posterior a la resolución del embarazo.⁵

Prevalencia

Debido a la escasa prevalencia de CMAE, el enfoque diagnóstico-terapéutico de esta entidad se ha basado durante mucho tiempo en conocimientos empíricos. En la literatura son escasos los estudios prospectivos y, además, es difícil tener una amplia experiencia personal.

El CMAE es poco frecuente, aproximadamente uno en 3000 embarazos; la prevalencia varía con la edad; solo 0.2 a 3.8% de las mujeres con cáncer de mama menores de 50 años son diagnosticadas en el periodo de gestación o un año después del parto; en menores de 30 años se presenta en 10 a 20%.^{1,6,7}

El riesgo de cáncer de mama se incrementa en mujeres que retrasan su primer embarazo, lo cual refleja el pico de mayor incidencia en mujeres mayores de 35 años de edad;⁸ en México son dos los grupos etarios más afectados: 24 a 44 años y 60 a 65 años de edad.^{2,7} La tendencia actual de las mujeres a retrasar su primer embarazo permite suponer una mayor prevalencia en los próximos años.^{9,10}

El objetivo de la presente revisión es exponer al lector interesado en el tema cuál es el abordaje diagnóstico-

terapéutico recomendado en la actualidad para pacientes con CMAE, según la evidencia existente en la literatura.

El pronóstico de las mujeres embarazadas con cáncer de mama ha sido tema de controversia desde 1943, cuando fue publicada la serie del *Hospital Columbian-Presbyterian*, donde se concluyó que el mal pronóstico no justificaba la cirugía radical, concepto que perduró por más de 20 años, hasta 1967, cuando Haagensen señaló que si bien el pronóstico no era tan bueno como en la mujer no embarazada, la gestación por sí misma no era una contraindicación absoluta para la cirugía. La serie del Memorial¹⁰ concluye que es la etapa avanzada en la que se diagnostica la neoplasia, y no el embarazo, la causa del mal pronóstico. En la actualidad, aunque todavía es tema de controversia, se considera que si bien el diagnóstico de cáncer suele ser más tardío en la embarazada y que el retraso del tratamiento es en promedio de siete meses, el pronóstico etapa por etapa es similar al de la mujer no embarazada.^{11,12}

Se han implicado diversos factores en la producción de un medio potencialmente favorable para el desarrollo del cáncer de mama durante el embarazo; estos factores podrían hacer a la glándula mamaria más susceptible a carcinógenos y a los efectos inmunosupresores.^{11,12}

Retraso en el diagnóstico

Los cambios fisiológicos de la mama en el embarazo dificultan la exploración y la detección oportunas, las mujeres con CMAE son diagnosticadas en etapa más tardía, con rango de retraso entre cinco y siete meses; aunque la visita prenatal es una gran oportunidad para la detección, tanto la paciente como el médico ponen menos interés en la exploración mamaria.

Las causas más frecuentes por las que el diagnóstico de CMAE se retrasa son múltiples y atribuibles al médico y a la paciente:^{13,14}

- Falta de pesquisa dado que el CMAE se presenta en pacientes con un rango de edad en el que la pesquisa aún no está indicada, el diagnóstico se efectúa hasta que la neoplasia se hace evidente clínicamente.
- Falta de autoexploración.
- Dificultad para la exploración médica debido a la hipervascularidad, nodularidad y congestión mamaria.
- Confusión de un nódulo mamario con mastitis, sobre todo en el periodo de lactancia.
- Resistencia del médico y la paciente a efectuar una biopsia ante la sospecha clínica, por el “riesgo” que el embarazo representa.

- Atribuir a la inflamación una masa mamaria asociada con el embarazo.
- Falta de exploración mamaria adecuada durante las visitas obstétricas.
- Falta de seguimiento adecuado y decisión de “vigilar” los tumores mamaros hasta la resolución del embarazo.

El retraso en el diagnóstico impacta en la evolución de la paciente: solo un mes de retraso diagnóstico implica incremento en la frecuencia de metástasis ganglionares axilares de 0.9 a 1.8%. El retraso en el diagnóstico es al menos una causa de encontrar tumores de mayor tamaño y mayor número de metástasis axilares en mujeres embarazadas.¹⁵

Signos y síntomas

La mayor parte de CMAE se presenta con un tumor indoloro en la mama, detectado en 90% por la paciente. En ocasiones, el bebé rechaza el seno al que posteriormente se le diagnostica cáncer (“signo del rechazo a la leche”).¹⁶

Descarga por el pezón

Es un evento común al final del embarazo y requiere un diagnóstico diferencial adecuado. Los estudios clásicos de Kline y Lash^{16,17} demostraron que durante el tercer trimestre del embarazo se forman pequeñas proliferaciones intraductales y descamación de células epiteliales, similares a las producidas por el papiloma intraductal; el traumatismo de estas excrescencias puede condicionar una ligera hemorragia, por lo que la descarga sanguinolenta en el tercer trimestre del embarazo y puerperio inmediato no es necesariamente un signo de alarma como en la mujer no embarazada. La citología de esta descarga no siempre es útil, ya que los cambios citológicos pueden confundirse con células neoplásicas. Se recomienda efectuar citología si la descarga persiste dos meses después del parto.

El lavado ductal con citología y, sobre todo, la ductoscopia han permitido identificar aproximadamente 5% de pacientes con células neoplásicas en las que la única manifestación era la descarga por el pezón; permiten, además, descartar con mayor facilidad la causa más común de descarga, el papiloma intraductal, y con ello disminuir el número de biopsias.¹⁸⁻²¹

Método diagnóstico

Mastografía

Tradicionalmente la mastografía en el embarazo ha sido considerada poco útil^{22,23} por el incremento de densidad mamaria; la mayoría de los autores prefiere no efectuarla por el riesgo de radiación al producto. Para determinar la utilidad de la mastografía es necesario responder a dos preguntas:

- ¿La dosis de radiación que recibe el producto es perjudicial? La dosis calculada que recibe el producto en una mastografía con dos proyecciones y protección abdominal es de 200 a 500 mrad, dosis mínima. Considerando la radiación al sitio blanco y la que se expande fuera de él, la dosis recibida por el útero es de 0.4 mrad.²⁴ No han sido informados efectos secundarios en el producto. La sensibilidad de la mastografía cambia con el embarazo y la tasa de falsos negativos es de 5%, lo cual debe tenerse en cuenta cuando existe sospecha clínica.
- ¿La sensibilidad y especificidad de la mastografía durante el embarazo son suficientemente altas para indicarla? Los estudios de Liberman e Ischida^{23,25} informan que entre 68 y 74% de las mastografías en pacientes con CMAE presentan algún tipo de anormalidad que permite establecer el diagnóstico correcto en comparación con 80% de las no embarazadas.

La mastografía ayuda a confirmar una anormalidad clínica y descarta bilateralidad o multicentralidad. La mastografía digital ofrece sensibilidad mayor a pesar de los cambios de densidad de la mama durante la gestación; 90% de las pacientes con cáncer de mama y embarazo tiene BIRADS 3-4 con mastografías actuales de calidad. Sin duda es un método diagnóstico que debe ser incluido en la evaluación de toda paciente con sospecha de neoplasia mamaria;²⁶ al igual que en la mujer no embarazada, la ausencia de signos mastográficos no excluye malignidad. En síntesis, el diagnóstico mastográfico de un nódulo mamario en una mujer menor de 40 años es similar esté o no embarazada.

Ultrasonido

Tradicionalmente se ha pensado que el ultrasonido es el estudio de imagen de primera elección en mujeres menores de 30 años debido a los supuestos efectos que la radiación emitida por la mastografía produce, además de que en la

mujer joven la hiperdensidad dificulta la valoración mastográfica. El ultrasonido suele ser el primer estudio en estas pacientes y permite distinguir entre un complejo quístico y una masa sólida, y entre lesiones benignas y malignas, con sensibilidad de 93 a 98%.²⁷ Durante el embarazo, los cambios fisiológicos no solo cambian el aspecto mastográfico sino la ecotextura del parénquima. La proliferación del tejido glandular y el desplazamiento de la grasa resultan en debilidad de la intensidad de la señal, lo que produce ecos homogéneos en toda la mama o aspecto “nevado”. Es controvertido si estos cambios disminuyen la sensibilidad.²⁸ Se recomienda que sea el primer estudio imagenológico en la embarazada y con base en su resultado decidir otro.^{29,30} El ultrasonido permite, además, realizar biopsia guiada, aproximación diagnóstica inicial excelente.

Biopsia de un nódulo mamario durante el embarazo y lactancia

El objetivo durante el diagnóstico es establecer la histología de la lesión con el método menos invasivo. La BAAF (biopsia por aspiración con aguja fina) es el de elección; el citopatólogo debe estar informado que la muestra corresponde a una mujer embarazada, ya que los cambios fisiológicos pueden confundirse fácilmente con carcinoma (células con núcleo y nucleolo prominente, crecimiento nuclear, dispersión celular y fondo necrótico).⁶ Con la BAAF es posible diferenciar entre una lesión benigna del embarazo y una maligna o con marcadas atipias que requieran una biopsia, abierta o de mínima invasión con aguja de corte (tru-cut) o aspiración (Mamotomme® o Vaccora®), lo que disminuye el retraso en el diagnóstico.

Recomendaciones para una biopsia abierta

Aunque se puede efectuar con anestesia local o general, se recomienda la primera; se debe tomar en cuenta la mayor posibilidad de sangrado de la glándula mamaria durante el embarazo.

Se recomienda suspender momentáneamente la lactancia, lo cual no solo disminuye el riesgo de fístula láctea sino que disminuye la vascularidad del seno y facilita el procedimiento. Si la paciente desea seguir amamantando se le debe advertir sobre el riesgo de fístula láctea, la cual es más frecuente cuando la biopsia es de la región central de la mama. El seno que será sometido a biopsia debe ser “exprimido u ordeñado” en la mañana de la cirugía con el objeto de vaciarlo y disminuir complicaciones.³¹ La lactancia se puede reiniciar pocos días después. La fístula láctea ocurre más frecuentemente cuando la biopsia es central o

profunda y por lo general desaparece por sí sola al detener la lactancia.

Se requiere una hemostasia cuidadosa, evitar espacios muertos y drenaje adecuado, ya que la dilatación de los conductos y el medio de cultivo que la leche representa facilitan las infecciones de la herida quirúrgica, lo que implica la necesidad de antibióticos y el cese definitivo de la alimentación en el seno materno.

Aunque el cáncer de mama inflamatorio no es más frecuente que en la mujer no embarazada,⁷ se recomienda la biopsia ante cualquier absceso mamario que requiera drenaje quirúrgico.

Diagnóstico diferencial

Durante el embarazo y la lactancia, las lesiones benignas son las más frecuentes. Entre ellas se destacan el galactoceles, los adenomas lácteos o tumor del embarazo, los adenomas tubulares, los fibroadenomas, los abscesos y la mastitis.

El ultrasonido es fundamental en el diagnóstico diferencial de estas lesiones. Pueden seguirse dos criterios ultrasonográficos con valor predictivo negativo de 99.5%:

1. *Criterios de Stavros:*²⁷ ausencia de signos ultrasonográficos de neoplasia, ecogenicidad intensa, cápsula elíptica y no más de tres lobulaciones con cápsula ecogénicamente delgada.
2. *Criterios de Lister:*²⁸ lesión con márgenes bien definidos, ecotextura homogénea y eje transversal mayor que vertical.

Estudios de extensión

Los estudios de extensión dependen de la etapa clínica. La exposición del producto a la radiación durante la radiografía de tórax es mínima, de tal manera que ésta puede realizarse en forma rutinaria; la serie ósea metastásica y el gammagrama óseo deben evitarse por el riesgo de exposición del producto a radiaciones. De sospecharse metástasis óseas se prefiere el gammagrama óseo con tecnecio-99 para la vigilancia. Cuando se realiza se recomienda hidratación importante antes y durante el gammagrama para eliminar el isótopo más fácilmente, así como colocación de una sonda Foley durante el estudio y 12 horas después para evitar la acumulación del isótopo en la pelvis. De esta forma, la dosis de radiación que recibe el producto disminuye de 194 a 76 mrem. La exploración hepática se

efectúa con ultrasonido o resonancia magnética. La tomografía está contraindicada.

Resonancia magnética

La resonancia magnética con gadolinio tiene alta sensibilidad, mayor que la mastografía, para identificar carcinomas invasores en mamas con alta densidad; sin embargo, el gadolinio atraviesa la barrera placentaria, por lo que su uso está proscrito en el embarazo.³²

Interrupción del embarazo

Entre los decenios de 1950 y 1960 no existía una terapia sistémica adecuada contra el cáncer; se creía que la estimulación hormonal facilitaba el desarrollo tumoral y que el pronóstico era peor con el embarazo, por lo que rutinariamente se indicaba aborto terapéutico en pacientes con CMAE.³³ Posteriormente, diversas series demostraron que el aborto terapéutico no solo no mejoraba el pronóstico de las pacientes con CMAE sino que lo empeoraba.⁶

El conocimiento de que la mayor parte de los CMAE son negativos a la determinación de receptores estrogénicos y progestacionales^{6,9} derrumbó la teoría de la necesidad de interrumpir el embarazo, con una posible excepción en los raros casos de neoplasias muy agresivas con receptores estrogénicos y progestacionales positivos diagnosticadas al inicio de la gestación. En la serie de Ishida,²⁵ 93% de las pacientes fue sometido a aborto terapéutico; el único beneficio fue proporcionar el tratamiento con quimio y radioterapia sin considerar el producto; no se pudo demostrar beneficio en la supervivencia global.

La interpretación de por qué el aborto favorece la progresión neoplásica es difícil y controvertida; sin embargo, la mayoría de los autores ha informado disminución en la supervivencia si el embarazo se interrumpe. Existe la hipótesis, basada en hallazgos con experimentos animales, que en la fase inicial del embarazo existe proliferación y diferenciación incompleta del tejido mamario, lo que contribuye a la iniciación y proliferación tumoral. Posteriormente hay diferenciación celular y en algunos modelos disminución de la carcinogénesis o regresión inconstante de tumores ya establecidos; así, la interrupción del embarazo podría ser deletérea debido a que se presenta la fase de proliferación y pobre diferenciación pero no se alcanza la fase de maduración tisular. Además, ha sido demostrado epidemiológicamente que las mujeres con antecedente de abortos inducidos tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.³⁴

Debido a que el embarazo por sí mismo no tiene ningún efecto en el curso de la enfermedad, la interrupción del

mismo no mejora la evolución de la paciente con cáncer de mama. El aborto terapéutico podría considerarse sólo cuando se deba tratar en forma urgente una enfermedad metastásica o ante tumores agresivos con receptores positivos.

El concepto de Byrd publicado en 1962 parece seguir siendo válido: “frente a la alternativa de eliminar el embarazo, tenemos la evidencia de que es el cáncer el que debe ser eliminado”.⁶

En síntesis, no existe evidencia de que el aborto influya de alguna manera en la evolución de una paciente con cáncer de mama.

Estadificación

El sistema tumor, ganglio, metástasis (*tumor, node, metastasis*, TNM) propuesto por el *American Joint Committee on Cancer*³⁵ es el sistema oficial y mundialmente aceptado para la estadificación del cáncer de mama. Los lineamientos terapéuticos siguen esta estadificación. La histología más frecuente (80%) es el adenocarcinoma ductal infiltrante.

Tratamiento

En general, la estrategia terapéutica es similar en la mujer embarazada y en la no embarazada; es importante considerar algunos aspectos que pueden ayudar a decidir el mejor tratamiento y que se deben tomar en cuenta para la protección del producto. Al igual que en todo tratamiento es muy importante contar con una carta de consentimiento informado.

Tratamiento conservador de la mama

La lumpectomía o segmentectomía mamaria (resección del tumor con margen quirúrgico suficiente conservando areola y pezón) y la mastectomía radical modificada son cirugías oncológicamente equivalentes; junto con la disección radical de axila pueden ser efectuadas con seguridad durante el embarazo.^{36,37} Sin embargo, si la glándula se conserva debe recibir radioterapia, contraindicada en el embarazo por riesgo de lesiones en el producto; si se desea la conservación de la mama, las alternativas terapéuticas son dos:³⁸

1. Cirugía conservadora en el segundo o tercer trimestre seguida de radioterapia posparto.
2. Quimioterapia neoadyuvante, si se está en el segundo trimestre, seguida de cirugía conservadora y radioterapia posparto.

Se sugiere mastectomía cuando el diagnóstico se efectúa en el primer trimestre.

Es importante considerar a cada paciente en forma individual; aunque en el primer trimestre se identifique que la paciente es candidata a quimioterapia sistémica, ésta debe ser administrada posterior a la cirugía y a partir del segundo trimestre, de tal manera que al iniciar la radioterapia esté resuelto el embarazo o la edad gestacional permita la interrupción con seguridad para el producto. En pacientes selectas, en las que se hace el diagnóstico de cáncer de mama en los primeros días del primer trimestre y con menos de 12 semanas de gestación, se puede discutir la posibilidad de interrupción del embarazo sin que ello implique necesariamente un procedimiento terapéutico.³⁸

Mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela

La disección ganglionar de los niveles I y II de la axila es el tratamiento estándar de las pacientes con cáncer de mama, incluso en las que no presentan ganglios palpables en el momento del diagnóstico. El mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela ha permitido estadificar la axila con la misma seguridad que la disección axilar, pero sin la morbilidad de ésta, y seleccionar a las pacientes con metástasis ocultas candidatas a disección axilar. Si bien actualmente es considerado un método rutinario de estadificación, con el mismo valor que la disección radical de axila,³⁹ su aplicabilidad en mujeres embarazadas todavía es tema de controversia.

El mapeo linfático se efectúa en forma estandarizada con colorante y radionúclidos. Aunque los colorantes más utilizados son el azul de isosulfán y, en nuestro país, el azul patente V,⁴⁰ no han sido probados en animales de experimentación para descartar que sean tóxicos durante la gestación y son considerados medicamentos tipo C (las pruebas en animales han mostrado toxicidad en el producto pero no hay estudios en mujeres, o no existen estudios en animales ni en mujeres) por la *Food and Drugs Administration*, la cual recomienda la utilización de estos productos tomando en cuenta el riesgo/beneficio para el binomio. Sin embargo, tampoco han sido informados efectos adversos cuando han sido utilizados en mujeres gestantes.^{41,42}

Son varios los radionúclidos empleados en el mapeo, los más comunes son el sulfuro coloidal y el nanocoloide o coloide de renio; se considera que el procedimiento es seguro durante el embarazo cuando se utilizan dosis de 500 a 600 μCi , aunque la evidencia no es nivel I. Al medir la dosis absorbida medida en epigastrio, región umbilical e hipogastrio, durante la linfogammagrafía se observa que los niveles de exposición fetal están por debajo de 50 μCi .

La dosis total recibida durante la inyección de 0.5 mCi de radiocoloide es de 250 μCi , similar a la recibida durante una mastografía (0.4 mSv), dosis ínfima que prácticamente queda contenida en el sitio de inyección y en el ganglio centinela, ambos escindidos durante el procedimiento. La dosis máxima recibida por el producto (0.4 mSv) representa menos de 3% de la dosis mensual permitida por la Comisión de Regulación Nuclear y menos de 0.3% del límite máximo de exposición ocupacional permitido durante el embarazo (5 mSv); por lo que el embarazo no es contraindicación absoluta para el mapeo linfático.^{43,44}

Se ha mencionado que durante el embarazo, la red linfática mamaria podría estar alterada y la tasa de falsos negativos podría incrementarse; esto no ha sido probado y los resultados del procedimiento no difieren al de la mujer no embarazada. De tal manera que el mapeo linfático puede ser considerado una alternativa válida para la estadificación ganglionar axilar; probablemente el mayor riesgo para el producto lo represente la anestesia y no el mapeo.^{43,45}

Tratamiento sistémico

Se tiene poca experiencia con la administración de quimioterapia en el CMAE; la mayor parte de la información proviene de otras neoplasias, principalmente hematológicas. Es sabido que todos los fármacos quimioterapéuticos son teratogénos y mutágenos y su administración puede causar retraso en el desarrollo del producto, malformaciones fetales y muerte *in utero* dependiendo de la edad gestacional y del agente administrado. Se ha informado que la quimioterapia en el primer trimestre incrementa la posibilidad de malformaciones fetales hasta en 20% en comparación con 3% informado en la población general.^{6,46} Además, existen efectos potenciales en la futura fertilidad del producto, mutaciones recesivas y retraso en el desarrollo neurológico, que no han sido estudiados a fondo.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden alterar la farmacocinética de los citotóxicos. Existe incremento de la filtración glomerular, del flujo renal y de la depuración de creatinina que podrían incrementar el rango de excreción del fármaco.

El líquido amniótico podría actuar como un tercer espacio disminuyendo la excreción y consecuentemente aumentando la toxicidad por acumulación. Aunque no existen pruebas de que los citotóxicos crucen la barrera placentaria, se presume que así sucede. Durante el primer trimestre, los efectos son teratogénos y durante el segundo y tercer trimestre se reflejan en la disminución del desarrollo del producto. El efecto más frecuentemente informado es el bajo peso al nacer y en algunas series hay mayor incidencia de productos prematuros.⁴⁶

Diversos informes fundamentan el concepto de que la quimioterapia administrada antes de la implantación no tiene efecto en el desarrollo del feto, pues el blastocisto es resistente a los teratógenos en las dos primeras semanas de vida. El periodo de mayor teratogenicidad es de la semana 3 a la 8 (semana 5 a 10 de edad gestacional); finalmente, con excepción del cerebro y las gónadas, la organogénesis termina en la semana 13 y el efecto teratógeno desaparece.⁴⁷

La mayor parte de los datos de toxicidad fetal proviene de animales de experimentación. Se sabe que los antagonistas de folato, como el metotrexato, producen alta incidencia de abortos y anomalías fetales durante el primer trimestre; otros, como la ciclofosfamida, el 5-fluorouracilo y el cisplatino, son teratógenos en el primer trimestre, pero no causan daño durante el segundo y tercer trimestres. Los anteriores medicamentos son considerados tipo D (existe evidencia de riesgo fetal pero el beneficio que causa el medicamento justifica su utilización en enfermedades en las que otros medicamentos no son útiles) por la *Food and Drugs Administration*. Además de los efectos teratógenos, los citotóxicos pueden condicionar otras complicaciones como septicemia y sangrado durante el parto; por tanto, se recomienda que el parto o cesárea se efectúen fuera del nadir de la quimioterapia. Los citotóxicos administrados poco antes del parto no son eliminados por el producto.

Se debe evitar la quimioterapia en el primer trimestre; si esto no es posible, el metotrexato está contraindicado. La quimioterapia no tiene efectos teratógenos a partir de la semana 13 de gestación ni causa complicaciones durante el parto.^{46,48}

En síntesis, aunque existen informes de quimioterapia administrada en el primer trimestre sin efectos adversos para el producto, se recomienda evitarla en este periodo; de lo contrario, los esquemas FAC o FEC son los indicados. Si bien se sabe que los taxanos pueden ser utilizados con seguridad durante el embarazo, no existen datos confirmatorios al respecto, por lo que las guías internacionales³⁸ precisan que la utilización de taxanos no puede sustentarse con los datos disponibles en la actualidad.

Haciendo los ajustes pertinentes de la dosis por el incremento de peso, la quimioterapia puede utilizarse con seguridad a partir del segundo trimestre de la gestación; no se recomienda esperar hasta el puerperio para iniciarla. Si se requiere administración de citotóxicos durante la lactancia, ésta debe suspenderse definitivamente debido a que los antineoplásicos alcanzan niveles elevados de concentración en la leche.

Los efectos más sutiles de la quimioterapia a largo plazo, como retraso en el desarrollo psicomotor, carcinogénesis, malformaciones subclínicas y mutaciones recesivas, no han sido del todo estudiados.⁶

Tampoco se dispone de información suficiente que sustente el uso de trastuzumab ni se conocen sus efectos potencial-

mente tóxicos; han sido informados casos de oligohidramnios reversibles. Generalmente cuando es necesario administrarlo, el embarazo se ha resuelto.

Aunque la mayoría de las mujeres embarazadas tienen receptores estrogénicos y progestacionales negativos, algunas podrían requerir hormonoterapia con *tamoxifeno*. Su uso durante la gestación está contraindicado; está asociado a sangrado transvaginal, aborto espontáneo, muerte *in utero* y malformaciones del producto; además, puede incrementar la frecuencia de cáncer ginecológico en productos femeninos. En mujeres que requieren tamoxifeno, éste debe de ser iniciado hasta el puerperio.⁴⁹

Radioterapia

El producto es extraordinariamente sensible a la radioterapia, sobre todo en el primer trimestre; las dosis letales para el feto pueden no ser perceptibles para la madre. En el periodo previo a la implantación hay un efecto de todo o nada (ninguna lesión o aborto) y en el periodo de mayor sensibilidad (10 a 38 días), las dosis de 10 a 40 cGy pueden causar daño visceral o somático, microcefalia, anencefalia, daño ocular, espina bífida y pie equino varo, incluso con dosis tan bajas como 4 cGy. Además, tiene el potencial de producir mutaciones recesivas que pueden expresarse hasta la tercera generación (leucemia o enfermedad de Hodgkin).⁶

Se calcula que 5000 cGy de radiación externa a la mama exponen al producto a 10 a 15 cGy en el primer trimestre y todavía más (cientos de cGy) en el tercer trimestre, debido a los cambios anatómicos de la madre. Asimismo, como buena parte de la irradiación proviene del propio cuerpo de la madre, la protección abdominal es poco útil.^{6,14} La dosis que el producto recibe depende de la dosis total, la distancia del feto a la fuente, el tamaño del campo, la energía utilizada y el periodo de gestación.

Por lo anterior se recomienda que la radioterapia se inicie en el puerperio. Las pacientes candidatas a cirugía conservadora que requieran obligadamente radioterapia deben ser cuidadosamente seleccionadas de modo que se evite tanto la radioterapia durante la gestación como un retraso mayor a ocho semanas en el inicio del tratamiento.⁹

La figura 1 muestra un flujograma con las recomendaciones de tratamiento de acuerdo con el trimestre de embarazo durante el cual es diagnosticado el carcinoma mamario.

Metástasis intrauterinas

Las metástasis al producto son un mito; no existen informes al respecto, ni siquiera en neoplasias con gran capacidad de diseminación sistémica.

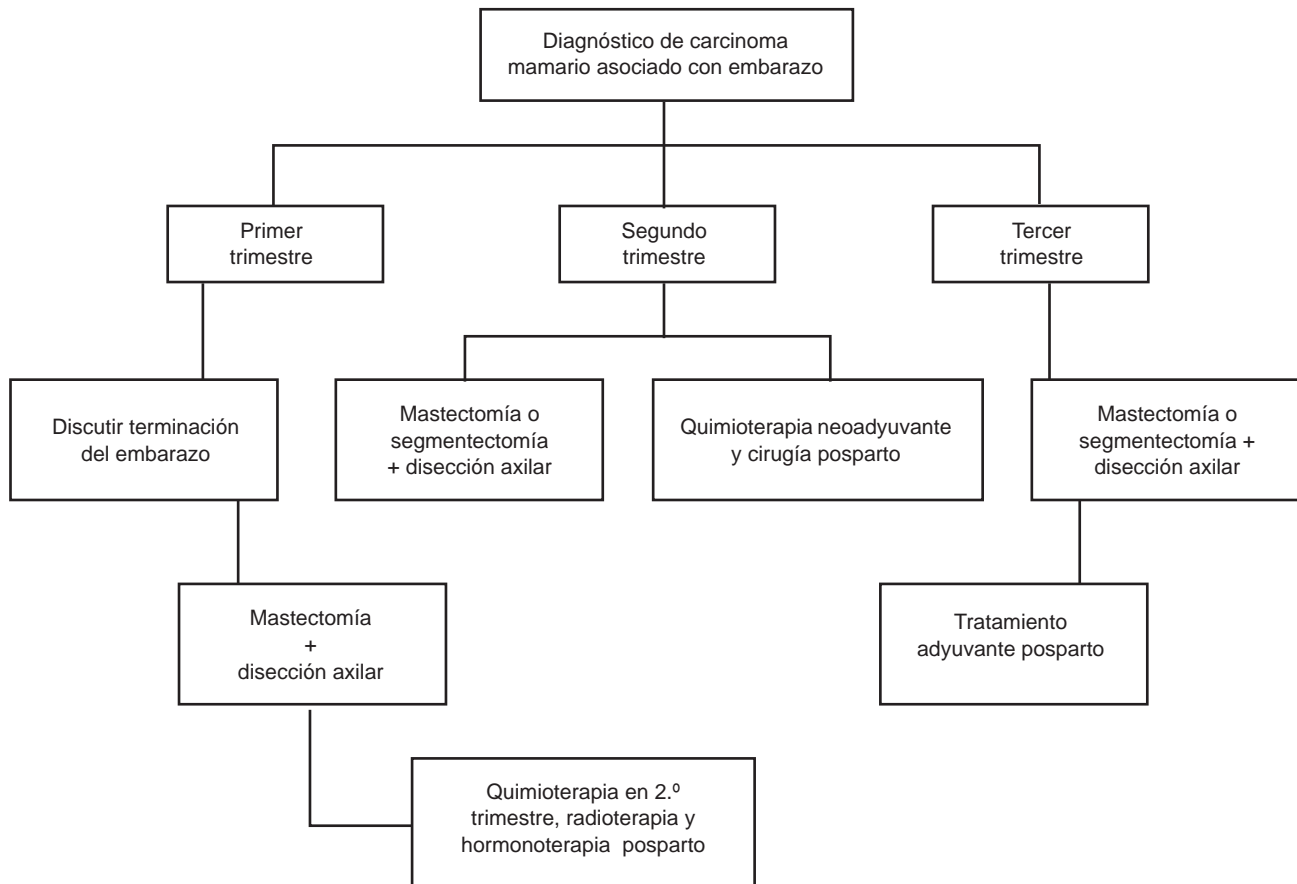


Figura 1. Flujograma que muestra el tratamiento recomendado según el trimestre de embarazo en el que el cáncer de mama es diagnosticado.

Se han informado metástasis a la placenta, la más frecuente por melanoma, pero es un fenómeno raro; existen aproximadamente 54 casos informados. El cáncer de mama representa 13% y aunque suele acompañarse de otras metástasis, puede ser el único sitio. Por tanto, la placenta de estas pacientes debe ser estudiada. Como ya se mencionó, las metástasis al producto no han sido informadas.

Pronóstico

Históricamente se ha mencionado al embarazo como un factor de pronóstico adverso en pacientes con cáncer de mama; sin embargo, existe abundante información^{6,9,10,12,50} que contradice lo anterior y atribuye el mal pronóstico a un diagnóstico tardío (etapas más avanzadas en pacientes embarazadas) y no al embarazo en sí mismo. Estudios multicéntricos, multifactoriales y de casos y controles, como el

de Bonnier,⁵¹ informan menor control y peor supervivencia etapa por etapa en pacientes embarazadas comparadas con las no gestantes, y sugieren la necesidad de nuevas terapias sistémicas.

El tema aún es controvertido y la escasa prevalencia del CMAE dificulta todavía más la obtención de conclusiones en cuanto al pronóstico. Parece que los tumores más grandes y el mayor número de ganglios metastásicos son más frecuentes en las mujeres embarazadas en comparación con las no embarazadas. Además, los sesgos en el diseño de protocolos, como la edad y una dosis de quimioterapia menor a la habitual para no afectar al producto, podrían influir en el pronóstico.

Aún no se sabe si el CMAE tiene peor pronóstico por el diagnóstico tardío, por la biología propia del tumor o por la edad de la paciente.⁶ Un embarazo después de que el cáncer de mama ha sido tratado tampoco es un factor pronóstico adverso para la vida.

Diferencias en pacientes no embarazadas y embarazadas con cáncer de mama⁴⁵

1. Las mujeres con predisposición genética al cáncer de mama son más frecuentes entre las embarazadas:
 - a) La historia familiar de cáncer de mama es más frecuente en las embarazadas.
 - b) Las mutaciones del BRCA2 son más frecuentes entre las embarazadas.
 - c) Las mujeres con mutaciones en BRCA1 han mostrado mayor posibilidad de presentar cáncer de mama durante el embarazo.
 - d) En mujeres con mutaciones en BRCA2 no solo el efecto protector de la multiparidad se pierde, sino que la multiparidad en sí misma implica mayor riesgo para padecer cáncer de mama; este riesgo se incrementa más en los dos siguientes años posteriores a un embarazo.
 - e) El embarazo por sí mismo incrementa el riesgo de cáncer de mama en el grupo de pacientes con riesgo elevado por historia familiar de cáncer mamario y portadoras de BRCA2 hasta en 70%.
2. Receptores estrogénicos y progestacionales: con menor frecuencia son positivos en mujeres embarazadas, aproximadamente 25%.
3. Expresión de Her2-neu: factor conocido como de mal pronóstico en mujeres no embarazadas y que se expresa en aproximadamente 40% de ellas; su expresión es más frecuente en mujeres embarazadas (58%), aunque su valor pronóstico no ha sido probado.
4. Etapa: en las mujeres embarazadas el diagnóstico de cáncer de mama suele hacerse en etapas más avanzadas y la frecuencia de ganglios metastáticos axilares es mayor. Probablemente sea la causa del mal pronóstico.

Conclusiones

La evidencia científica actual muestra que el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama depende de los factores conocidos, principalmente la etapa, y no de su asociación con el embarazo; el diagnóstico, sin embargo suele ser en etapas locorregionalmente avanzadas, probablemente por no pensar en esta posibilidad.

El tratamiento debe estar encaminado a obtener el control oncológico sin causar daño al producto. Se deben hacer esfuerzos para identificar pacientes con riesgo y en etapas iniciales, principalmente durante las consultas obstétricas.

Referencias

1. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral UV. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet* 2000;355:1822.
2. Cabrera-Gaytán DA, De la Rosa-Montaña BM, Kuri-Morales PA. Cáncer de mama en México: perfil epidemiológico a partir de los sistemas de información y vigilancia epidemiológica, 1998-2006. *Gac Mex Oncol* 2008;7:161-168.
3. Aguayo-Alcaraz G, Jiménez-Pérez LM, Celis-De la Rosa A, Canales-Muñoz JL. Mortalidad por cáncer de mama. Tendencia y distribución geográfica, 1981-2001. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46:367-374.
4. Antonelli, NM, Dotters, DJ, Katz, VL, Kuller JA. Cancer in pregnancy: a review of the literature. I. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51:125.
5. Woo JC, Yu, T, Hurd, TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003;138:91-98.
6. Scott-Conner CEH, Jochimsen PR, Sorosky JI. Breast cancer in pregnancy. In: *Roses DF, ed. Breast Cancer*. New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 688.
7. León-Villalba JC, López-Graniel CM, Lara-Medina F, Calderón GED, Chanona-Vilchis G, Solorza-Luna G. Cáncer y embarazo: experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Inst Nac Cancerol* 1999;45:144-152.
8. Ventura, SJ. First births to older mothers, 1970-86. *Am J Public Health* 1989;79:1675-1677.
9. Theriault RL. Breast cancer during pregnancy. In: *Singleton ES, Robb GL, eds. Advanced Therapy of Breast Disease*. Hamilton: Decker; 2000. p. 344.
10. Steiner RA. Gynecologic neoplasms in pregnancy. *Terapeutische Umschau* 1999;56:616.
11. Holleb AI, Farrow JH. The relation of carcinoma of the breast and pregnancy in 283 patients. *Surg Gynecol Obstet* 1962;115:65.
12. Gemignani ML, Petreck JA, Borgen PI. Breast cancer and pregnancy. *Surg Clin North Am* 1999;79:1157.
13. Fuentes-Alburo A, Chávez-McGregor R, Ramírez-Ugalde MT, De la Garza-Salazar JG. Early detection of breast cancer: who is responsible? 23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:250.
14. Chiechi LM, Lobascio A, Loizzi P. Breast cancer in pregnancy. Resistance to screening. *Minerva Ginecol* 1998;50:301.
15. Nettleton J, Long, J, Kuban, D, Wu R, Shaeffer, El-Mahdi A. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol* 1996;87:414-418.
16. Kline TS, Lash S. Nipple secretion in pregnancy: a cytologic and histologic study. *Am J Clin Pathol* 1962;37:626.
17. Kline TS, Lash S. The bleeding nipple of pregnancy and postpartum. A cytologic and histologic study. *Acta Cytol* 1984;8:336.
18. Dietz JR, Kim JA, Dawson A. Phase 1 clinical trial of mammary ductoscopy in patients with pathologic nipple discharge. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:357.
19. Dooley WC. Ductal lavage, nipple aspiration and ductoscopy for breast cancer diagnosis. *Curr Oncol Rep* 2003;5:63-65.
20. Tondre J, Nejad M, Casano A, Mills D, Love S. Technical enhancements to breast ductal lavage. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2734-2738.
21. Kapenhas-Valdes E, Feldman SM, Cohen JM, Boolbol SK. Mammary ductoscopy for evaluation of nipple discharge. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2720-2727.

22. Bass JE, Huynh PT. Imaging of the breast in pregnancy and lactation. In: Singletary ES, Robb GL eds. *Advanced Therapy of Breast Disease*. Hamilton: Decker; 2000. p. 344.
23. Liberman L, Geiss C, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology* 1994;191:245-248.
24. Kopans DB. Mammography and radiation risk. In: Janower ML, Linton OW, eds. *Radiation Risk: A Primer*. Reston, VA: American College of Radiology; 1996. pp. 21-22.
25. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, Sakamoto G, Makita M, Tominaga T. 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;83:1143-1149.
26. Yang, WT, Dryden, MJ, Gwyn, K, Whitman GJ, Theriault R. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006;239:52-60.
27. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995;196:123-134.
28. Lister D, Evans AJ, Burrell HC, Blamey RW, Wilson AR, Pinder SE, et al. The accuracy of breast ultrasound in the evaluation of clinically benign discrete, symptomatic breast lumps. *Clin Radiol* 1998;53:490-492.
29. Ahn BY, Kim, HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES, et al. Pregnancy and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2003;22:491-497.
30. Samuels TH, Liu FF, Yaffe M, Haider M. Gestational breast cancer. *Can Assoc Radiol J* 1998;49:172-180.
31. Marchant DJ. Breast cancer in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:993-997.
32. Talele AC, Slanetz, PJ, Edmister, WB, Yeh ED, Kopans DB. The lactating breast: MRI findings and literature review. *Breast J* 2003;9:237-240.
33. Cheek JH. Survey of current opinions concerning carcinoma of the breast occurring during pregnancy. *Arch Surg* 1953;66(5):664-672.
34. Daling JR, Malone KE, Voigt L, White E, Weiss NS. Risk of breast cancer among young women: relationship to induced abortion. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1584-1592.
35. Behars OH, Henson DE, Hutter RVP and the American Joint Committee on Cancer. *Manual for Staging of Breast Cancer*, 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1988. pp. 255-282.
36. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002;131:108-110.
37. Kuerer HM, Cunningham JD, Brower ST, Tartter PI. Breast carcinoma associated with pregnancy and lactation. *Surg Oncol* 1997;6:93-98.
38. National Comprehensive Cancer Network. Practice guidelines in oncology. V1.2009. Guidelines for the treatment of breast cancer during pregnancy. *Pregl*.
39. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:543-556.
40. Gallegos-Hernández JF, Chávez-García MA. Utilidad del mapeo linfático con inyección subareolar de colorante azul patente V, en la etiología del cáncer de mama. *Rev Invest Clin* 2003;55:407-411.
41. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008;14:250-254.
42. Mondí MM, Cuenca RE, Olila DW, Stewart JH 4th, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14:218-221.
43. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there really? *World J Surg Oncol* 2007;29:5-10.
44. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, St Germain J, Zanzonico PB, Divgi CR. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47:1202-1208.
45. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G, Smeets A, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:232-236.
46. Berry DL, Theriault RL, Holmes, Booser DJ, Singletary SE, Buzdar AU, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;17:855-861.
47. Blatt J, Mulvihill JJ, Ziegler JL, Young RC, Poplack DG. Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980;69:828-832.
48. Hudis CA, Norton L. Adjuvant therapy for breast cancer. In: Singletary ES, Robb GL, eds. *Advanced Therapy of Breast Disease*. Hamilton: Decker; 2000; p. 257.
49. Cullins, SL, Pridjian, G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994;271:1905.
50. Loprinzi CH. Clinical issues regarding breast cancer and pregnancy. In: Wise L, Johnson H, eds. *Breast Cancer. Controversies in Management*. New York: Futura; 1994. p. 255
51. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, Bonichon F, Julien JP, Charpin C, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammairie Study Group. Int J Cancer* 1997;72:720-722.