

Quimioterapia en cáncer de mama durante el embarazo

Raquel Gerson,* Alberto Serrano,** Fabiola Flores Vázquez,*** Alberto Villalobos****

RESUMEN

El cáncer de mama se asocia con el embarazo en uno de cada mil. La incidencia de este binomio se registra en 0.2 a 3%, y se define como aquel cáncer que se desarrolla y diagnostica durante el embarazo o el primer año posparto. La presencia de dicha enfermedad asociada al embarazo, tradicionalmente ha sido considerada como un factor de mal pronóstico, ya que las mujeres que cursan con esta entidad tienen mayor tamaño tumoral y frecuencia de metástasis en los ganglios axilares, en comparación con mujeres con cáncer de mama sin embarazo. Se calcula que la suma de estos dos procesos incrementa la probabilidad de muerte en 3.26 veces. Múltiples fármacos antitumorales han sido aplicados para tratar esta entidad. Entre ellos: 5-fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida, metotrexate y taxanos. Los cambios fisiológicos que suceden durante el embarazo afectan la distribución y eliminación de estos medicamentos, lo que se traducirá en potencial disminución de su efectividad terapéutica o incremento de su potencial tóxico. La administración de quimioterapia en el embarazo, dependiendo de la edad gestacional, puede ejercer diversos efectos secundarios en el producto, entre ellos: aborto, malformaciones y efectos tardíos. Cuando el médico oncólogo se enfrenta a esta difícil situación, es necesario evaluar cuidadosamente cada caso para poder indicar esta forma de tratamiento, entender con precisión el comportamiento farmacológico de cada elemento a utilizar, comunicar a la madre, su pareja y la familia acerca de los potenciales beneficios del tratamiento y de sus efectos tóxicos para la paciente y el producto. Siempre que sea posible en cada hospital debe existir un comité de ética que ayude al médico, a la paciente y su familia a tomar las mejores decisiones de tratamiento.

Palabras clave: Cáncer de mama, quimioterapia, embarazo.

ABSTRACT

Breast cancer might occur in one of every one thousand pregnancies. This association has an incidence from 0.2 to 3%. It is considered when it develops during pregnancy and in the first year after delivery. Traditionally this association has been considered an adverse prognostic factor, since usually these patients have larger tumor and frequency of positive metastatic axillary nodes, as opposed to those who have breast cancer and are not pregnant. It is estimated that breast cancer associated with pregnancy increased the likelihood of death 3.26 times. Treatment decision is based on the stage of the disease in accordance to that of a non-pregnant woman. Multiple anti-tumoral drugs, such as 5FU, adriamycin, cyclophosphamide, methotrexate, and taxanes have been used for treatment. Physiological changes that occur during pregnancy affect the distribution and elimination of these agents, potentially modifying efficacy and/or toxicity. Depending on the gestational age, administration of chemotherapy could produce secondary effects in the product, abortion, malformation, and delayed effects. It is necessary for oncologists facing this situation to carefully and individually evaluate each case, to fully understand the pharmacological behavior of each drug, and to communicate benefits and risks involved for the mother, her partner, and their families about the effects to the mother and product. Hospitals should include an ethics committee to help physicians, patients, and relatives choose the best therapeutic option.

Key words: Breast cancer, chemotherapy, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

Uno de cada mil embarazos puede asociarse a distintas neoplasias que potencialmente serán tributarias de terapia citotóxica sistémica. Entre dichas neoplasias se encuentra el cáncer del cuello uterino, mama, ovario, así como leucemia, linfomas y sarcomas.¹

Los cambios corporales fisiológicos que se presentan durante el embarazo producen condiciones

* Coordinación de Oncología, Centro Médico ABC.

** Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud (SS).

*** Servicio de Radioterapia, Hospital General de México, SS.

**** Departamento de Hematología, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 29/03/05. Aceptado para publicación: 12/05/05.

Correspondencia: Dr. Alberto Serrano

Torre Médica Donald McKenzie II.

Sur 136 núm. 116—2c. Col. Las Américas, 01120 México, D.F.

Fax: 5272-8430. E-mail: serranoolvera@yahoo.com.mx

especiales que pueden afectar la absorción, la distribución y el efecto terapéutico de los fármacos antitumorales, por lo que dichos cambios deben ser considerados al momento de planear los esquemas de terapia sistémica a utilizar; además, la quimioterapia puede ejercer efectos adversos directamente sobre el producto de la concepción, lo que debe ser valorado antes de indicar dicha modalidad terapéutica.^{1,4}

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL EMBARAZO

Durante 1997, el cáncer de mama en México ocupó el segundo lugar entre las neoplasias de la población en general con 9,050 casos que representan el 10.3%.⁵ Se define a esta entidad como la neoplasia mamaria que se identifica durante el embarazo o el primer año posparto; la incidencia varía de 0.2 a 3%.² Este binomio puede ser observado en uno de cada 3,000 embarazos;^{2,6} en los Estados Unidos de Norteamérica se registran anualmente 3,500 casos entre mujeres de 25 a 40 años.^{6,7}

Los factores pronóstico más importantes en la neoplasia mamaria siguen siendo: el estado ganglionar axilar, tamaño tumoral y el retardo del diagnóstico. Cuando se compara la supervivencia entre mujeres con cáncer, embarazadas y no embarazadas, se observa que la supervivencia a cinco años es 75 y 77% en ausencia de metástasis a los ganglios axilares; mientras que en aquéllas con estado axilar positivo, la supervivencia a cinco años se estima en 25 y 41%, respectivamente.² También, se ha observado que el 69% de las mujeres gestantes presentan con mayor frecuencia tumores mayores de 2 cm y 58% tienen etapas localmente avanzadas; en tanto que en mujeres no gestantes los tumores mayores de 2 cm se detectan en 58% y la fase localmente avanzada en 14%.

Otros factores de utilidad pronóstica reconocida se aplican a este grupo de pacientes, entre ellos el estado de los receptores hormonales, vascularidad tumoral aumentada y expresión positiva del onco-gen HER2/neu.^{2,6}

En un estudio de pacientes con neoplasia mamaria y embarazo se observó que, por sí solo, el em-

barazo representó un pronóstico adverso, con riesgo de muerte 3.26 veces mayor que en mujeres no embarazadas.⁸ Se considera que existen mejores expectativas en quienes se identifica la neoplasia durante el primer trimestre que en el segundo y tercer trimestres del embarazo.⁹

LA QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL EMBARAZO

La quimioterapia para el cáncer de mama asociado al embarazo puede emplearse como adyuvante, es decir, después de haber realizado un tratamiento local definitivo como la cirugía y que por alto riesgo de recurrencia (determinado por la presencia de factores de mal pronóstico) está indicado aplicar la quimioterapia con el fin de eliminar la enfermedad micrometastásica y reducir el riesgo de la recurrencia. La quimioterapia también puede ser administrada con carácter neoadyuvante, es decir, cuando existe enfermedad tumoral mamaria no susceptible de cirugía inicialmente y se prefiere ejercer acción sistémica para conseguir el control de la enfermedad micro y macrometastásica y crear citorreducción química.

Han sido señalados diversos efectos adversos de la quimioterapia sobre el producto, mismos que han creado numerosos tabúes acerca de la quimioterapia usada durante el embarazo. Desde luego, no se pueden soslayar los riesgos del uso de esta terapéutica, pero se les puede reducir cuando se aplican los conocimientos generados de diversos estudios de investigación.

Múltiples agentes antitumorales pueden ser aplicados en la terapia de esta neoplasia. Entre ellos: alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, alcaloides de la vinca y taxanes. Cada uno de estos medicamentos posee vías de absorción eliminación y mecanismos de acción diferentes que pueden ejercer efectos fetales deletéreos, pues interfieren con la división de las células en rápido crecimiento a través de mecanismos directa o indirectamente relacionados con el daño al ácido ribonucleico (ARN), desoxirribonucleico (ADN), síntesis de proteínas, función de los microtúbulos o la apoptosis.¹ Las combinaciones frecuentemente emplea-

das son: ciclofosfamida, 5-fluorouracilo y adriamicina (FAC), ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo (CMF) o el uso de agentes únicos como el paclitaxel o docetaxel.¹⁰

Durante el embarazo existe aumento del volumen plasmático, disminución de las concentraciones de albúmina, aumento de la filtración renal u hepática. Existe, también, incremento progresivo de la cantidad de líquido amniótico y el desarrollo de una barrera a los potenciales estímulos agresores, la placenta. Estos cambios pueden producir dilución de las concentraciones séricas o aumentar la eliminación de los antitumorales, lo cual disminuye su efectividad terapéutica. Los cambios fisiológicos pueden aumentar la fracción libre de los medicamentos o causar retención de los mismos en un tercer espacio, lo cual puede inducir mayores efectos tóxicos adversos. Algunos de los agentes citotóxicos, predominantemente aquéllos con bajo peso molecular y alta solubilidad lipídica, pueden cruzar la barrera placentaria, lo que puede tener implicaciones severas para el feto, dependiendo de la edad gestacional.^{1-4,10}

EDAD GESTACIONAL E INCIDENCIA DE EFECTOS DE LA QUIMIOTERAPIA EN EL PRODUCTO

Todos los fármacos antineoplásicos tienen la capacidad de agredir al producto de la concepción. Los efectos de la quimioterapia sobre el producto son distintos, pero pueden agruparse en tres categorías mayores: aborto, malformaciones y efectos tardíos. Durante el embarazo existen tres fases con diferente riesgo para el feto, ante la administración de la terapia citotóxica sistémica. La primera corresponde a las dos semanas iniciales de la gestación, durante este periodo se lleva a cabo la implantación del huevo fecundado. Administrar quimioterapia en esta fase conlleva un alto riesgo de aborto; la incidencia de aborto espontáneo entre mujeres no tratadas con quimioterapia es cercana al 3%, mientras que entre las que sí reciben quimioterapia se eleva de 10 a 20%.¹⁻⁴

La segunda fase se extiende de la segunda a la octava semanas de gestación cuando se realiza la organogénesis. En esta etapa, la aplicación de

quimioterapia puede inducir diversos efectos teratogénicos. La incidencia de malformaciones fetales asociadas con la administración de quimioterapia en esta etapa ha sido reportada en 12.7%;^{2,7} además, 40% de los productos cursarán con bajo peso al nacer.²

La tercera fase, cuando se realiza el desarrollo y la maduración fetal, empieza desde el tercer mes del embarazo y puede relacionarse con retardo en el crecimiento uterino y bajo peso del producto.¹⁻⁴

Existen otros efectos de la quimioterapia que no se relacionan con la edad gestacional, pero que deben mencionarse. La neutropenia del producto se ha registrado en aquellas pacientes tratadas con antineoplásicos hacia el final del embarazo. El *Toronto Leukemia Study Group* informa que 30% de los niños expuestos *in utero* a quimioterapia tendrán pancitopenia.¹¹ Por otra parte, la inmunosupresión y el riesgo de infecciones, tanto en la madre como en el producto, son potencialmente existentes. También los efectos directos de un mal estado nutricional materno son reflejados en el producto.^{3,4}

Cuando la quimioterapia se aplica durante el embarazo, se han reportado múltiples efectos adversos sobre el producto; sin embargo, estos efectos dependen del medicamento o combinaciones de medicamentos utilizados, de la dosis, así como de la edad gestacional.

Entre los antimetabolitos, principalmente la aminopterina (fármaco en desuso) durante el primer trimestre se ha informado aborto, disostosis craneana, hipertelorismo, alteraciones del oído externo, micrognatia y paladar hendido. Con el uso de otros antimetabolitos no se han documentado efectos severos, aun durante el primer trimestre y son menos frecuentes cuando se aplican a partir del segundo trimestre. El empleo de metotrexate durante las fases tempranas del embarazo ha sido ligado con incremento en la incidencia de abortos; algunos investigadores prefieren no utilizarlo durante el embarazo. Del grupo de los alquilantes, un medicamento que ejerce importantes efectos sobre el feto cuando se usa en el primer trimestre, es el clorambucil, el cual puede producir aplasia renal, paladar hendido y malformaciones óseas. Sobre los antibióticos antitumorales son escasos los daños que pueden inducir al

feto. Sin embargo, con la administración de adriamicina se ha informado de anomalías ecocardiográficas hasta en 65% de niños que han sobrevivido a la leucemia tratados con antraciclinas.² Los efectos de la adriamicina sobre el feto no han sido estudiados. De igual forma, los alcaloides de la vinca pueden producir malformaciones fetales cuando se utilizan en animales de laboratorio; sin embargo, no se han observado cuando se aplican en humanos. Otros grupos de medicamentos, como los taxanos, han sido introducidos recientemente, por lo que aún se requiere de más tiempo para evaluar sus efectos durante la aplicación en el embarazo.

CONCLUSIONES

La quimioterapia aplicada durante el embarazo, sufre modificaciones en la absorción, eliminación y metabolismo. Puede inducir aborto, malformaciones y retardo del crecimiento uterino. Administrar dicha terapia después del segundo trimestre reduce significativamente los riesgos implícitos para el producto. Es estrictamente necesario considerar

la edad gestacional y la fecha de mayor viabilidad fetal para programar el inicio de los tratamientos, así como programar la fecha de parto.

BIBLIOGRAFÍA

1. William SF, Schilsky RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Sem Oncol* 2000; 27: 618-622.
2. Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994; 74: 518-527.
3. Sorosky JI, Stood AK, Buekers TE. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obst Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 591-616.
4. Buekers TE, Lallas TA. Chemotherapy in pregnancy. *Obst Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 323-328.
5. Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Epidemiología, 1997; 15-57.
6. Moore HCF, Foster RS. Breast Cancer and Pregnancy. *Sem Oncol* 2000; 27: 646-653.
7. DiFronzo LA, Oconnell TX. Breast cancer in pregnancy and lactation surgical. *Clin North Am* 1996; 76: 267-78.
8. Guinee VF, Olsson H, Moller T et al. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 1587-1589.
9. Isaacs JH. Cancer of the breast in pregnancy. *Surgical Clin North Am* 1995; 75: 47-51.
10. Sorosky JI, Scott Conner CEH. Breast disease complicating pregnancy. *Obst Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 353-362.
11. Cote C, Menwissen H, Rickering R. Effects on the neonate of prednisone and azathioprine administered to the mother during pregnancy. *J Pediatrics* 1974; 85: 324.