

Embarazo y cáncer de mama

Nicolás Ramírez-Torres,* Juan Asbun-Bojalil,** Marcelino Hernández-Valencia***

Resumen

Introducción: la asociación de cáncer de mama y embarazo no es común. El objetivo de esta investigación fue evaluar el embarazo, edad joven, etapa, tratamiento, pronóstico y mortalidad de las mujeres con cáncer de mama durante el embarazo.

Material y métodos: análisis retrospectivo de marzo 1992 a febrero 2009, se incluyeron 16 pacientes con cáncer de mama y embarazo. Se analizó: presentación clinicopatológica del tumor, tratamiento oncológico, evolución del embarazo. Del recién nacido se analizó: Apgar y peso. Se evaluó la mortalidad por grupo de edad y por intervalo de tiempo entre último embarazo y diagnóstico posterior de cáncer de mama y embarazo.

Resultados: características clínicohistológicas predominantes: etapa III (81.2%), T3-T4 (75%), N+ (93.7%), carcinoma ductal invasor (87.5%), grado histológico 2-3 (93.7%), receptor de estrogéno positivo (43.7%), receptor de progesterona positivo (25%), y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano positivo (31.2%).

Se aplicaron 27 ciclos de quimioterapia con: 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, no hubo efectos adversos severos en las madres ni en los neonatos. El tiempo promedio de recurrencia de la enfermedad fue de 18.8 meses (límites 6-62 meses). La tasa de mortalidad en menores de 35 años fue 31.3% ($p = 0.358$). De las 16 pacientes, 7 habían muerto, y 9 estaban vivas sin evidencia de enfermedad.

Conclusiones: la etapa avanzada y número de ganglios afectados fueron más importantes que la edad, como los predictores de mal pronóstico para la recidiva y mortalidad de las pacientes jóvenes con cáncer de mama y embarazo.

Palabras clave: mujer embarazada, cáncer de mama.

Abstract

Introduction: association of breast cancer and pregnancy is not common. The objective of this investigation was to evaluate the pregnancy, young age, stage, treatment, prognosis and mortality of women with breast cancer during pregnancy.

Methods: retrospective analysis from March 1992 to February 2009, 16 patients were included with breast cancer and pregnancy. They were analyzed: histological characteristic of tumor, therapeutic response of the oncological treatment, evolution of the pregnancy. From of baby born: Apgar and weight. The woman's mortality with breast cancer during pregnancy was evaluated for age group and for interval of time between late pregnancy and diagnosis posterior of breast cancer and pregnancy.

Results: characteristic predominant clinicohistological: stage III (81.2%), T3-T4 (75%), N+ 93.7%, invasive ductal carcinoma (87.5%), histological grade 2-3 (93.7%), receptor estrogen positive (43.7%); RP positive (25%); HER-2/neu positive (31.2%). 27 chemotherapy cycles were applied with 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide during the second or third trimester of the pregnancy, there were not severe adverse effects for the mothers and the baby born exposed to chemotherapy. The mean time to disease recurrence was 18.8 months (range, 6-62 months). The rate of mortality for specific age (< 35 years) was of 31.3% ($p = 0.358$). From the 16 patients, 7 have died and 9 were live without evidence of disease.

Conclusions: the advanced stage and the number of affected axillary lymph node more than the age was predictors of worse prognostic influencing the relapse and mortality of the young patients with breast cancer and pregnancy.

Key words: pregnant woman, breast cancer.

* Servicio de Ginecología Oncológica. UMAE del Hospital de Gineco-Obstetricia 3. Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social, México (IMSS), D.F.

** Sección de Estudios de Posgrado. Escuela Superior de Medicina. Instituto Politécnico Nacional (IPN). México, D.F.

*** Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Diabetes y Metabolismo. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, D.F.

Correspondencia:

Nicolás Ramírez Torres
Servicio de Ginecología Oncológica, Hospital de Gineco-Obstetricia 3, Centro Médico
Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, D.F. México.
Tel.: (55) 5724 5900 Ext.: 23726
Correo electrónico: nicolasestudio14@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 23-08-2012

Aceptado para publicación: 23-11-2012

Introducción

La incidencia del cáncer de mama en las mujeres jóvenes menores de 40 años sin embarazo, es 8 a 12%, y a medida que avanza la edad es el cáncer más frecuente en la mujer.¹ La frecuencia global de todos los tumores mamarios malignos que coinciden con embarazo es 0.2-3.8%.^{2,3} La incidencia europea de cáncer de mama durante el embarazo muestra una tendencia ascendente, en 1963 se reportó 16 por 100,000 embarazos y en 2002 de 37.5 por 100,000 embarazos; y esto puede deberse a que la mujer retrasa la maternidad,⁴ con una mediana de 26 y de 27.4 años de edad en 1982 y 2002 respectivamente⁵ y en europa es de mas de 30 años de edad.^{3,6}

El cáncer de mama en jóvenes es considerado un factor independiente de mal pronóstico para la supervivencia.^{7,8}

Existe controversia respecto al comportamiento clínico y etiológico del cáncer de mama durante embarazo en mujeres jóvenes, comparado con las de mayor edad⁸⁻¹⁰ y si el embarazo puede ser un factor predisponente para el desarrollo agresivo del cáncer o solo es coincidencia.¹¹

En nuestro medio se diagnostica tardíamente el cáncer de mama^{12,13} por diversos factores, y algunos son: emplear una metodología diagnóstica errónea y porque no se piensa que el cáncer de mama durante el embarazo se presente en la mujer joven. El propósito de este estudio es reportar la experiencia de 16 años en la atención de las mujeres con cáncer de mama durante el embarazo y evaluar: la edad joven como factor pronóstico, presentación clinicopatológica, tratamiento oncológico, pronóstico, mortalidad y evolución del embarazo.

Material y métodos

Estudio observacional, retrospectivo y analítico. Se evaluaron 16 mujeres con cáncer de mama y embarazo tratadas en el servicio de Ginecología Oncológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3. Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se registraron: la edad joven como factor pronóstico, presentación clinicopatológica, tratamiento oncológico, mortalidad y evolución del embarazo.

Se definió el cáncer de mama en la mujer joven “como la aparición de un tumor maligno mamario en la mujer con edad menor a 40 años”.¹⁴ La asociación de cáncer de mama y embarazo se define como “la aparición de un tumor maligno mamario durante la gestación o en el primer año posparto”.¹¹

Al grupo de estudio se le realizó: historia clínica completa; examen mamario y pélvico cada mes de la gestación; el análisis de laboratorio (biometría hemática completa, química sanguínea y pruebas de función hepática) se realizó previo a cada ciclo de quimioterapia. De acuerdo a la etapa clínica del cáncer y edad gestacional se realizó: ultrasonido hepático, radiografía de tórax y serie ósea radiográfica; las piezas quirúrgicas fueron examinadas por los patólogos del hospital y el perfil inmunohistoquímico de los tumores se realizó en todos los casos. Para el análisis de todas las pacientes se unificó el criterio de la etapa de acuerdo a las guías del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC 2002).

Se estableció un tratamiento multimodal estandarizado que consistió en quimioterapia neoadyuvante para la etapa III, seguida de cirugía y radioterapia, además se empleó quimioterapia adyuvante posterior al embarazo para todos los casos.

La quimioterapia neoadyuvante se estableció con 5-fluorouracilo 500 mg/m², epirrubicina 90 mg/m² y ciclofosfamida

500 mg/m² por infusión continua intravenosa (IV), día 1, cada 4 semanas y un número fijo de 4 ciclos; en la quimioterapia adyuvante se emplearon esquemas principalmente con antraciclinas (5-fluorouracilo 500 mg/m², epirrubicina 90 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m².) y otros de menor uso.

La cirugía de elección para los tumores resecables fue una mastectomía radical modificada tipo Madden. La radioterapia consistió en dar 50 Gy en 25 fracciones con un incremento para un total de 65 Gy.

Los cuidados obstétricos para estas pacientes de alto riesgo se empleó vigilancia fetal cada 3-4 semanas con ultrasonido pélvico para evaluar el correcto desarrollo fetal a partir del diagnóstico de cáncer y embarazo. La prueba de estrés fetal se realizó entre la semana 28 y la semana de terminado el embarazo. La interrupción de cada embarazo fue por indicación obstétrica.

Análisis estadístico

Los siguientes datos fueron comparados por grupo de edad en la mujer joven con cáncer de mama durante el embarazo: características demográficas, paridad reciente previo al diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo, tamaño del tumor, ganglios linfáticos afectados, tipo y grado histológico, etapa clínica, receptor de estrogéno, receptor de progesterona, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2/neu), recidiva sistémica, evolución del embarazo y supervivencia materna. Del recién nacido: puntuación Apgar, estado de salud y peso inmediato postparto.

Los datos no paramétricos se reportaron como frecuencias y porcentajes, las variables cuantitativas discretas como mediana. La prueba exacta de Fisher se utilizó para evaluar diferencias en las cohortes por grupo de edad con relación a los factores clínicos, patológicos, receptores hormonales, historia de embarazo reciente y de mortalidad. La supervivencia global materna y supervivencia libre de enfermedad son reportadas.

La tasa de mortalidad fue evaluada por grupo de edad (< 35 vs > 35 años) y por grupo de embarazo reciente (< 2 vs > 2 años) previo al diagnóstico de cáncer de mama subsecuente en este caso cáncer de mama durante el embarazo. Un valor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo. Los datos y el análisis estadísticos se realizaron en Excel.

Resultados

Perfil clínico. Los datos demográficos-obstétricos relacionados con la quimioterapia se muestran en el cuadro I. Los

Cuadro I. Características demográficas y obstétricas en la mujer embarazada con cáncer de mama

Características demográficas y antecedentes	n	%
Mujeres embarazadas	16	100
Edad materna tardía (> 29 años)	7	43.7
Antecedente de cáncer de mama con familiar de primer grado	3	18.7
Intervalo de tiempo (< 2 años) entre último parto y diagnóstico de cáncer de mama y embarazo	8	50.0
Características obstétricas relacionadas con la quimioterapia	Mediana	Rango
Edad materna (años) al momento del diagnóstico	35	28 - 39
Edad gestacional (semanas) al momento del diagnóstico	18	8 - 36
Edad gestacional (semanas) al momento del inicio de la quimioterapia	21	20 - 30
Edad gestacional (semanas) al momento del parto o cesárea	38	31 - 40

datos clínicos que motivaron la consulta fue el tumor palpable (100%) y las adenopatías axilares (93.7%).

La distribución por etapa clínica fue la siguiente, 18.7% correspondieron a etapa II (1 con EIIA, 2 con EIIB) y el 81.2% de los casos a etapa III (9 con EIIIA, 4 con EIIIB). El tumor se localizó por igual en ambas mamas y predominó en el cuadrante superoexterno en 50% de los casos. El retraso del diagnóstico en las pacientes con cáncer de mama durante el embarazo ocurrió en más de dos terceras partes de los casos con un retraso mediano de siete meses, siendo común el diagnóstico de una etapa avanzada.

Los factores clínicos y de patología no tuvieron diferencia significativa en la distribución entre las dos cohortes por edad con respecto: al tamaño del tumor, ganglios axilares afectados, tipo histológico, grado histológico, invasión linfovascular, etapa y HER-2/neu.

En cambio, los receptores de estrógenos positivos ($p = 0.049$) y los receptores de progesterona positivos ($p = 0.019$), predominaron en el grupo de edad > 35 años (cuadro II).

Cirugía. La mastectomía radical modificada se realizó en 8 casos en el posparto, y en 2 casos durante el embarazo sin alteración en el desarrollo de los fetos. La cirugía conservadora se realizó en tres casos. La radioterapia se aplicó en 62.5% de los casos finalizado el embarazo. No hubo muertes por estos procedimientos.

Quimioterapia. El tratamiento con agentes citostáticos se inició durante el embarazo y en el posparto en 56.2% y 37.5% de los casos respectivamente. Un total de 49 ciclos de quimioterapia neoadyuvante fueron administrados, de los cuales 27 ciclos se aplicaron durante el segundo y o tercer trimestre del embarazo. La quimioterapia neoadyuvante estandarizada se aplicó en 68.7% de los casos con esquema de 5-fluorouracilo 500 mg/m², epirubicina 90 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m² de 4 ciclos. La quimio-

terapia adyuvante fue administrada durante el embarazo y en el posparto en 12.5% y 81.2% de los casos respectivamente con predominio del uso de antraciclinas en 75% de los casos (11 con epirubicina, 1 con doxorubicina). El tamoxifeno fue administrado en 7 pacientes con receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona positivos, o ambos positivos. El tratamiento multimodal (cirugía+radio terapia+quimioterapia) se empleó en 43.7% de los casos. Ver tratamiento oncológico en cuadro III.

Gestación. El diagnóstico se estableció en 7 casos (43.7%) en el primer trimestre, 5 casos (31.2%) en el segundo trimestre, 3 casos (18.7%) en el tercer trimestre y 1 caso (6.2%) durante el periodo de lactancia. Durante el control prenatal se presentó un caso con retraso de crecimiento intrauterino, no hubo eventos de preeclampsia o de oligohidramnios.

Características obstétricas relacionadas con la quimioterapia. La edad gestacional mediana al momento de la interrupción del embarazo fue de 38 semanas (rango 31-40); las mujeres embarazadas que recibieron quimioterapia durante el segundo y o tercer trimestre tuvieron un embarazo de término en 66.6% de los casos. No hubo consecuencias adversas graves para las madres y los neonatos (n = 9) expuestos a quimioterapia (cuadro IV).

Resultados maternos. La gestación de término fue posible en 11 casos y en un caso de pretérmino; las cesáreas y los partos eutócicos fueron realizados en 10 y 3 casos respectivamente. Se presentaron 3 abortos espontáneos y una muerte materna con interrupción del embarazo por progresión de la enfermedad a distancia. (Cuadro IV).

Resultados del neonato. El peso mediano de los neonatos de término y pretérmino fue de 2,975 g (límites 2,050-3,675) y 1,137 g (límites 950-1,325) respectivamente; los recién nacidos no presentaron malformaciones aparentes ni alteraciones fisiológicas; dos casos presentaron estrés respi-

Cuadro II. Características clinicopatológicas entre la mujer joven (< 35 años) y la de mayor edad en la mujer embarazada con cáncer de mama

Variable de estudio	< 35 años n = 9 No. (%)	> 35 años n = 7 No. (%)	Total n = 16 No. (%)	Valor de <i>p</i>
Edad				
< 30 años	2 (22.2)			
< 35 años	7 (77.7)			
> 36 años		7 (100)	16 (100)	
Tamaño del tumor				
< 2 cm	2 (22.6)	2 (28.5)	4 (25.0)	
> 2 cm	7 (77.3)	5 (71.4)	12 (75.0)	0.771
Ganglio linfático axilar				
0 ganglios	0 (0.0)	1 (14.1)	1 (6.2)	
1-3 ganglios	4 (44.4)	3 (42.9)	7 (43.7)	0.614
> 4 ganglios	5 (55.5)	3 (42.9)	8 (50.0)	
Tipo histológico				
Ductal	9 (99.9)	5 (71.5)	14 (87.5)	
Lobular	0 (0.0)	1 (14.2)	1 (6.2)	0.175
Medular	0 (0.0)	1 (14.2)	1 (6.2)	
Grado histológico SBR				
1	0 (0.0)	1 (14.2)	1 (6.2)	0.241
2 -3	9 (99.9)	6 (85.8)	15 (93.7)	
Invasión linfovascular				
Ausente	5 (55.5)	5 (71.4)	10 (62.5)	
Presente	4 (44.4)	2 (28.5)	6 (37.4)	0.515
Etapa				
II	1 (11.1)	2 (28.5)	3 (18.7)	
III	8 (88.8)	5 (71.5)	13 (81.2)	0.374
RE				
Negativo	7 (77.7)	2 (28.5)	9 (56.2)	
Positivo	2 (22.2)	5 (71.4)	7 (43.7)	0.049
RP				
Negativo	9 (99.9)	3 (42.8)	12 (75.0)	
Positivo	0 (0.0)	4 (57.1)	4 (25.0)	0.019
Her-2/neu				
Negativo	6 (66.6)	5 (71.4)	11 (68.7)	
Positivo	3 (33.3)	2 (28.5)	5 (31.2)	0.838

RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona

ratorio que motivaron su ingreso a Cuidados Intensivos del Neonato, un caso estuvo hospitalizado durante un mes con egreso satisfactorio, el otro falleció a los dos días poscesárea por peso bajo extremo y prematuridad (cuadro IV).

Seguimiento. Este se estableció en dos períodos no consecutivos, el primero a partir del 1 de marzo de 1992 al 31 de diciembre de 2000 y el segundo a partir del 1 de abril de 2001 al 28 de febrero de 2009.

Al momento de corte de este estudio ocurrieron siete muertes por progresión de la enfermedad y 9 pacientes permanecían vivas sin enfermedad neoplásica (cuadro V).

La principal limitación de este estudio fue el tamaño de muestra con un número pequeño de casos; las muertes observadas resultaron con pobre fuerza estadística, especialmente para establecer diferencias entre subgrupos. La fortaleza del estudio radica en nuestros datos demográficos,

Cuadro III. Cáncer de mama y embarazo: tratamiento oncológico y supervivencia materna

Caso	Edad	Etapa	Cirugía	Qt. Neoad	Rt CMC	Qt. Adyuvante	Sitio de RD	SG meses	SLE meses	Estado Actual
* 1	36	IIIA	Tum	4FEC	Sí	4FEC	No	79	61	Viva sin tumor
* 2	35	IIIA	MRMr	4FEC	Sí	4FEC	No	85	57	Viva sin tumor
* 3	39	IIIA	MRMi	--	No	6FEC	No	90	81	Viva sin tumor
* 4	38	IIB	MRMi	--	No	4FEC	O-P	40	18	MAT
* 5	36	IIIB	MRMr	4FAC	Sí	4FAC	No	72	40	Viva sin tumor
* 6	34	IIIA	Bx ins	4FEC	Sí	4FEC	O-P	57	12	MAT
* 7	36	IIA	Tum	4FEC	Sí	4MMM	No	74	66	Viva sin tumor
* 8	35	IIIA	Bx ins	3FEC+2D	No	--	SNC	15	0	MAT
* 9	29	IIIA	MRMr	4FEC	No	7MMM	Pulmón	19	6	MAT
**10	28	IIIA	Bx ins	4FEC	No	4FEC	O-P	27	7	MAT
**11	35	IIIA	MRMi	--	Sí	6FEC	No	82	74	Viva sin tumor
**12	35	IIIB	MRMr	4FEC	No	4FEC	Pulmón	23	8	MAT
**13	39	IIIB	MRMr	4FEC	No	4FEC	O-P	89	62	MAT
**14	32	IIB	MRMi	--	Sí	6FEC	No	76	68	Viva sin tumor
**15	36	IIIB	Tum	4FEC	Sí	4FEC	No	56	46	Viva sin tumor
**16	34	IIIA	MRMr	4FEC	Sí	4D	No	55	49	Viva sin tumor

Qt Neoad= quimioterapia neoadyuvante, Rt= radioterapia, CMC= ciclo mamario completo, RD= recidiva a distancia, O-P: óseo-pulmón; SG= supervivencia global, SLE= supervivencia libre de enfermedad, MRMi= mastectomía radical modificada, inicial, Tum=tumorectomía, Bx ins= biopsia inscional, MRMr= mastectomía radical modificada de rescate, FEC= 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida, FAC= 5-fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida, MMM= mitoxantrona, metrotexate, mitomicina, D= docetaxel. MAT= muerta con actividad tumoral, *Primer grupo, **segundo grupo.

clínicos e histológicos obtenidos del expediente de las pacientes por tener una terapéutica oncológica estandarizada, un periodo de seguimiento prolongado y la experiencia médica especializada (Oncológica y Obstétrica) acumulada de una misma institución que son factores relevantes para el análisis de la mujer con cáncer de mama durante el embarazo.

Discusión

La incidencia anual de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años no ha disminuido, y el número absoluto de mujeres con cáncer esta aumentando;¹⁵ al coincidir con la edad materna tardía hace que sea uno de los tumores malignos más frecuentes asociado a embarazo.^{8,16} La muerte materna ocurre en un tercio de las mujeres durante la gestación,¹⁷ este estudio presento una muerte materna (6.2%).

La etiopatogenia del cáncer es la misma en mujeres jóvenes o de mayor edad,¹⁵ sin embargo, el cáncer de mama en las mujeres jóvenes pareciera que el tumor tiene un com-

portamiento biológicamente agresivo^{7,14,18} con predominio de factores de mal pronóstico, esto lo hace tributario de quimioterapia sistémica.¹⁹

La bibliografía reporta que la edad joven (< 35 años) es un factor independiente de mal pronóstico en cáncer de mama que repercute en la recidiva y la supervivencia, siendo independiente de otros factores clínicos, histopatológicos y biológicos,^{7,8,14,18,20,21} aunque existe controversia al respecto.²²

El diagnóstico de la etapa avanzada del cáncer de mama en mujeres menores de 30 años ha permanecido sin cambios en las últimas décadas,^{8,15,21} pero la supervivencia libre de recurrencia ha mejorado relativamente con el uso de la quimioterapia,^{8,15} ya que esta produce cambios en la proliferación y apoptosis que ocurren en el cáncer mamario durante los tratamientos oncológicos.²³

Varios estudios de casos y controles señalan que no hay diferencia en la frecuencia, localización y presentación clínico-histopatológica del cáncer de mama en la mujer joven embarazada, comparado con las mujeres con cáncer y sin embarazo de la misma edad,^{9,10,24-27} los cambios en la his-

Cuadro IV. Cáncer de mama y embarazo: evolución del embarazo y supervivencia de los neonatos

Caso	Edad	Embarazo previo	Dx: CMDE (sdg)	Total sdg	Resultado embarazo	Peso del neonato al nacer (g)	Apgar inicial	Condición neonatal	Quimioterapia durante el embarazo
* 1	36	G2	36	38	T-V	2,350	7-8	Sana	--
* 2	35	G1	28	37	T-C	2,900	8-9	Sano	QtN. 3er trim
* 3	39	G2	8	11	A	-	-	-	--
* 4	38	G5	9	13	A	-	-	-	--
* 5	36	G2	35	38	T-V	2,950	8-9	Sana	--
* 6	34	G0	34	37	T-C	3,000	8-9	Sano	--
* 7	36	G2	8	38	T-C	2,900	8-9	Sana	QtA. 2º trim
* 8	35	G3	18	31	P-C	950	3-4	Muerto	QtN. 2º trim
* 9	29	G1	28	38	T-C	2,050	8-9	Sano	QtN 3er trim
**10	28	G1	18	34	P-V	1,325	7-8	Sano UCIN	QtN. 2º trim
**11	35	G1	11	38	T-C	2,550	8-9	Sana	QtN. 2º trim
**12	35	G0	17	38	T-C	3,050	8-9	Sano	QtN. 2º trim
**13	39	G0	Lactancia	37	T-C	2,975	8-9	Sana	--
**14	32	G1	12	38	T-C	3,000	8-9	Sana	QtA. 2º trim
**15	36	G2	8	40	T-C	3,675	8-9	Sano	QtN. 2º trim
**16	34	G2	8	10	A	-	-	-	--

CMDE= cáncer de mama durante el embarazo, Dx: diagnóstico, sdg= semana de gestación, T= término, P= pretérmino, V= vaginal, C=cesárea, UCIN= unidad de cuidados intensivos neonatal, QtN.= quimioterapia neoadyuvante, QtA= quimioterapia adyuvante, trim= trimestre

Cuadro V. Supervivencia de las pacientes con cáncer de mama durante el embarazo

Grupo de estudio	Supervivencia global mediana	Supervivencia libre de enfermedad mediana
		40 meses (rango 0-81)
Primer grupo	72 meses (rango 15-90)	49 meses (rango 7-74)
	56 meses (rango 23-89)	

tología del cáncer de mama pueden estar relacionados a la edad joven.^{8,14,20} La incidencia de cáncer de mama inflamatorio es similar en ambos grupos de 1.5% a 4.2%.²⁸

La mujer con cáncer de mama durante el embarazo a menudo se diagnostica en etapa II y III (65-90%)^{8,10,12,13,24-27,29} comparado con 45-66% en el grupo de controles (cáncer sin embarazo).^{24,25,27} Por lo que el retardo del diagnóstico^{10,11,26,28}

y del tratamiento³⁰ en la mujer con cáncer de mama durante el embarazo, tiene mayor riesgo de presentar enfermedad avanzada, esto incrementa la probabilidad de riesgo de 2.5 veces de metástasis^{24,30} y muerte.

Nuestro análisis general de las recidivas sistémicas mostró que ocurrieron con mayor frecuencia (31.3%) en el grupo de mujeres menores de 35 años con más de 4 ganglios afectados o con etapa avanzada, y estas se presentaron en los primeros dos años postratamiento en 78.6% de los casos, lo que repercutió en la supervivencia de la mujer con cáncer de mama durante el embarazo. El tiempo promedio para la recurrencia de la enfermedad fue de 18.8 meses (rango: 6-62 meses). De las 16 pacientes, 7 han muerto y 9 estaban vivas sin evidencia de enfermedad.

Numerosos estudios señalan porcentajes altos de metástasis ganglionares axilares (53 a 90%) en la mujer con cáncer de mama durante el embarazo que se observan en la etapa avanzada y regional,^{10,11,24-29} frente a 38-65% de las mujeres con cáncer de mama no gestantes;²⁴⁻²⁷ estos datos clínicos no han cambiado en mucho desde los 1960's a la fecha.^{8,15,28}

La histología predominante es el carcinoma ductal invasor (75-93%),^{10,11,25-29} del 40 al 84% de los casos son tumores pobremente diferenciados.^{3,10,13,26,28,29,31} La presencia de invasión linfovascular ocurre del 31 al 88% de los casos.^{3,10,24-26,29,31}

Los receptores de estrogénos de las mujeres jóvenes con cáncer de mama durante el embarazo son negativos aproximadamente en el 70% en comparación con el grupo control (40-66%).^{10,25-27,31} Un tercio de los casos con cáncer de mama y embarazo son triple negativo (receptores estrógenos -, receptores progesterona-, HER2/neu-),^{10,26} pero no todos refieren que exista diferencia significativa en los receptores de estrógeno de los tumores de la mujer embarazada y no embarazada.³²

Algunos estudios han analizado la sobreexpresión de la proteína HER-2/neu, la frecuencia es muy variable de 28% a 58%.^{3,10,31,32} Ante la discrepancia en los resultados se debe seguir evaluando estos marcadores de inmunohistoquímica en las pacientes jóvenes con cáncer de mama durante el embarazo.

Pocos estudios reportan la expresión anormal del gen supresor tumoral p53 en la mujer embarazada (48-60%)^{10,31,32} y una tasa alta de proliferación de Ki-67 (52-60%).¹⁰

Varios estudios^{25,33} concluyen que las mujeres portadoras de la mutación del BRCA1 y BRCA2 son más propensas a desarrollar cáncer de mama antes de los 40 años de edad y durante el embarazo comparado con las portadoras nulíparas. Las pacientes con historia familiar de cáncer de mama tienen tres veces más posibilidad de tener cáncer de mama durante el embarazo.²⁵

El embarazo no determina las características biológicas del tumor,^{3,10} y la alta frecuencia de factores pronósticos adversos del tumor son reflejo de la edad joven (< 40 años). Esta aparente diferencia en el pronóstico adverso puede estar relacionada con la biología agresiva del cáncer de mama en las mujeres más jóvenes.^{14,18,20,21}

La evaluación de este estudio mostró mayor frecuencia de factores de mal pronóstico al diagnosticar a la mujer con cáncer de mama durante el embarazo con T, N y etapa avanzada (tamaño del tumor grande, ganglios axilares afectados, mayor grado histológico, baja expresión de receptores de estrogenos y de receptores de progesterona. No hubo casos con respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante.

No hay evidencia epidemiológica, clínica o pronóstica de que el embarazo influya sobre la evolución del cáncer de mama^{3,9,10,28} o que la terminación del embarazo mejore el pronóstico,^{28,34} por estas razones no está indicado la interrupción del embarazo como opción terapéutica.

Pocos estudios indican que el embarazo es un factor pronóstico independiente del estadio de la enfermedad, señalando un peor pronóstico y un riesgo superior de morir en

el grupo de pacientes con cáncer de mama durante el embarazo, comparado con el grupo de mujeres con cáncer no gestantes.^{6,26,27,35}

La etapa avanzada del cáncer de mama durante el embarazo por lo general cursa con mal pronóstico debido al diagnóstico tardío²⁵⁻²⁷ pero no explica del todo el pobre pronóstico en la mujer con cáncer y embarazo, varios postulados son señalados: la presencia de clones de cáncer de mama ya existentes bajo la influencia del medio hormonal del embarazo puedan recibir un estímulo y alterar su curso;³⁶⁻³⁸ los cambios hormonales e inmunosupresivos del embarazo puedan influir en la promoción y crecimiento del cáncer de mama agresivo³⁷⁻³⁹ y modificar la respuesta al tratamiento; el proceso de cambios de remodelación del tejido mamario en el posparto,^{37,38} y las características biohistológicas desfavorables del cáncer de mama en la mujer joven,^{7,10,14,20,21,25-27} pueden favorecer un crecimiento rápido e invasor del tumor permitiendo la diseminación temprana y muerte, quizás todos estos factores contribuyen en el efecto de un pobre pronóstico en la mujer joven con cáncer de mama durante el embarazo.

Históricamente la asociación de cáncer de mama y embarazo se correlacionó con pronóstico malo y supervivencia corta a 5 años de 0 a 23%.⁴⁰ Los reportes relacionados con el uso de la quimioterapia señalan mejores resultados en la supervivencia a 5 años con ganglios negativos (60- 90%), comparado con ganglios positivos (13-52%).^{8,11,25,28,41}

La supervivencia para las pacientes con cáncer de mama durante el embarazo generalmente se considera pobre, sin embargo muchos autores han reportado que la supervivencia a 5 años, etapa por etapa, parece ser equivalente en mujeres embarazadas y no embarazadas con cáncer.^{9-11,24,25,28,29,41}

La supervivencia de nuestras pacientes ha sido prometedora. El reporte de este estudio señala: 55.5% (5/9) de las pacientes tratadas durante el 2º y 3er trimestre y 57.1% (4/7) de las pacientes del grupo tratado en el posparto han sobrevivido 5 años, indicando que el embarazo *per se* no es un factor independiente que impacte sobre la evolución del cáncer de mama, la evidencia muestra que los factores de mal pronóstico del cáncer de mama en la mujer joven son los que influyen en la supervivencia.

Varios estudios han informado que las mujeres jóvenes con cáncer de mama tienen mayor riesgo de morir a causa de su enfermedad si han tenido un parto 2 años antes del diagnóstico de cáncer de mama y una disminución en la tasa de supervivencia.^{39,42,43} Por lo que las mujeres con diagnóstico con cáncer de mama pocos años después del parto se asocian con un pronóstico malo, por tener un riesgo de morir elevado, ajustado (1.09 a 2.7 veces),^{39,42,43} comparado con una mejor tasa de supervivencia en la mujer nulípara o la mujer que tuvo su embarazo con más de 5 años entre el nacimiento y el diagnóstico posterior de cáncer.^{44,45}

El riesgo se incrementa sobretodo cuando se asocia con la edad materna tardía del primer parto (> 30 años) y con la edad materna tardía del último nacimiento (después de 30 años) probablemente por que reflejan lo reciente de su nacimiento.⁴³

En este estudio, el intervalo de tiempo más corto (menor de 2 años) entre último embarazo y diagnóstico posterior de cáncer de mama durante el embarazo en las pacientes jóvenes ocurrió en 50% de los casos. Al correlacionar embarazo reciente y mortalidad hubo asociación significativa ($p = 0.041$), lo cual fue un predictor independiente de mortalidad. La mortalidad en las mujeres con cáncer de mama durante el embarazo predominó en el grupo de embarazo reciente de menos de 2 años (37.5%), comparado con el grupo embarazo reciente mayor a 2 años (6.3%) previo al diagnóstico de cáncer de mama subsecuente en este caso cáncer de mama durante el embarazo.

La edad joven tiene un perfil biohistopatológico significativo diferente a la mujer de mayor edad premenopáusica que se refleja en la supervivencia, por lo que el riesgo relativo de morir (1.8-3.5 veces) por edad contribuye independientemente en las mujeres premenopáusicas (menores 35 años) y permaneció como fuerte predictor de recaída de 2.2 veces con relación a las mujeres de mayor edad.^{9,20}

Cuando el diagnóstico de cáncer se hizo durante el embarazo, el riesgo de morir^{6,26,27,35} es significativamente mayor (RR 3.26 [IC 95%: 1.81-5.87], $p = 0.0004$)⁴² frente al grupo de mujeres que nunca habían estado embarazadas.

El reporte de este estudio no mostró asociación significativa ($p = 0.358$) entre la mortalidad y estrato por edad, aunque la mortalidad predominó en el grupo de mujeres < 35 años (31.3%) comparado con el grupo de mayor edad (12.5%) en la mujer con cáncer de mama durante el embarazo.

La mujer joven con cáncer de mama cuando coincide con su embarazo representa un problema clínico complejo para tomar decisiones terapéuticas importantes;^{28,29} sin embargo, se debe seguir los mismos principios terapéuticos que en la mujer con cáncer sin embarazo y de edad semejante de acuerdo a las guías estandarizadas.^{3,19,28}

La quimioterapia se puede iniciar después del primer trimestre del embarazo y los esquemas con antraciclinas aplicados son relativamente seguros como lo establecen varios estudios.^{3,28,29} Las antraciclinas son más seguras en comparación a los agentes alquilantes y antimetabolitos,⁴⁶ se recomienda no aplicar al menos 3-4 semanas previos al parto o después de la semana 35 de gestación porque puede ocurrir el parto espontáneo,^{3,24} aunque cada caso se debe individualizar.

El cáncer de mama durante el embarazo con tratamiento adecuado no se asocia con riesgo de muerte o pobre su-

pervivencia. La aplicación de la quimioterapia es segura a partir del segundo trimestre del embarazo sin afectar la vida del feto ni comprometer la salud de la madre cuando se sigue el algoritmo del tratamiento oncológico.^{3,19,28} Además, se debe tener un control obstétrico muy estricto para evaluar el desarrollo del feto y programar el final del embarazo en el momento más adecuado. La mujer joven con cáncer y embarazo tiene el mismo pronóstico que la mujer joven con cáncer de mama sin embarazo porque comparten muchas similitudes histológicas.

Este estudio mostró la utilidad del esquema con 5-fluorouracilo 500 mg/m², epirrubicina 90 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m² estandarizado el cual se aplicó en el segundo y o tercer trimestre del embarazo, la administración de epirrubicina no afectó adversamente el curso del embarazo, tampoco hubo anomalías congénitas detectables; el bajo peso en los neonatos posquimioterapia se manifestó en 33.3% de los casos; los recién nacidos se mostraron saludables y han tenido un desarrollo normal en los primeros tres años reportado por sus padres.

Conclusiones

El curso agresivo del cáncer no parece estar influenciado por la continuación del embarazo ni parece lesionar al feto; el pronóstico de la mujer joven con cáncer de mama durante el embarazo o con embarazo reciente previo al diagnóstico de cáncer de mama está determinado por el estadio de la enfermedad, lo que parece tener un pronóstico malo con un riesgo ligeramente superior de muerte, por lo que se debe establecer grupos de riesgo para la recidiva y aplicar el tratamiento oncológico estandarizado.

La terminación del embarazo no se aconseja y la quimioterapia se puede usar satisfactoriamente durante el embarazo buscando el beneficio para el binomio (madre e hijo). Este estudio obtuvo éxito en el manejo de los embarazos con la ayuda de un grupo multidisciplinario (Oncólogos, Obstetras, Neonatólogos y otras especialidades).

Nuestros hallazgos muestran que la etapa avanzada (ECIII), y número de ganglios afectados (> 4), más que la edad fueron predictores de mal pronóstico que influyeron en la recidiva y supervivencia de las pacientes jóvenes con cáncer de mama durante el embarazo.

El intervalo de tiempo más corto (< 2 años) entre último embarazo y diagnóstico posterior de cáncer de mama durante el embarazo en la mujer joven fue un predictor independiente de mortalidad; en cambio la asociación de mortalidad con relación al grupo por edad no mostró asociación significativa.

Referencias

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worwilde. Lyon: IARC Press;2004.
2. Wallack MK, Wolf JA Jr, Bedwinck J, Denes AE, Glasgow G, Kumar B, et al. Gestational carcinoma of the female breast. *Curr Probl Cancer* 1983;7(9):1-58.
3. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006;106(2):237-246.
4. Andersson TML, Johansson ALV, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increasing incidence of Pregnancy-Associated Breast Cancer in Sweden. *Obstet Gynecol* 2009;114(3):568-572.
5. Centers for Disease Control and Prevention. (consultado Agosto 2012). disonible en: [<http://www.cdc.gov/nchs/products/vsus.htm>]. Vital Statistics of the United States, 2002. Vol. I. Natality. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2007.
6. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27(1):45-51.
7. de la Rochefordiere A, Campana F, Fenton J, Vilcoq JR, Fourquet A, Asselain B, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;341(8852):1039-1043.
8. Anderson BO, Petrek JA, Byrd DR, Senie RT, Borgen PI. Pregnancy influences breast cancer stage at diagnosis in women 30 years of age and younger. *Ann Surg Oncol* 1996;3(2):204-211.
9. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, Tereffe W, Strom EA, Litton JK, et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women \leq 35 years. *Cancer* 2009;115(6):1174-1184.
10. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women. Assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98(5):1055-1060.
11. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991;67(4):869-872.
12. Romero JR, Hernández EF, Nava HMC. Carcinoma mamario y embarazo. *Rev Mex Mastol* 1992;1:7-17.
13. León Villalba JC, López Graniel CM, Lara Medina F, Calderón GED, Chanona-Vilchis G, Solorza Luna G. Cáncer y embarazo. Experiencia en el Instituto de Cancerología de México. *Rev Inst Nal Cancerol Mex* 1999;45(3):144-152.
14. Winchester DP, Osteen RT, Menck HR. The National Cancer Data Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. *Cancer* 1996;78(8):1838-1843.
15. Bleyer A. Young Adult Oncology: The Patients and Their Survival Challenges. *CA Cancer J Clin* 2007;57(4):242-255.
16. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(4):1128-1135.
17. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA. Cancer in Pregnancy: A Review of the Literature. Part I. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51(2):125-134.
18. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young Age at Diagnosis Correlates With Worse Prognosis and Defines a Subset of Breast Cancers With Shared Patterns of Gene Expression. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3324-3330.
19. Carlson RW, Edge SB, Theriault RL, NCCN Breast Cancer Practice Guidelines Panel. NCCN: Breast Cancer. *Cancer Control* 2001;8(6 Suppl 2):54-61.
20. Adami HO, Malker B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis and breast cancer. *N Engl J Med* 1986;315(9):559-563.
21. Xiong Q, Valero V, Kau V, Kau SW, Taylor S, Smith TL, et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis: The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2001;92(10):2523-2528.
22. Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Res* 2003;113(1):109-113.
23. Dowsett M, Archer C, Assersohn L, Gregory RK, Ellis PA, Salter J, et al. Clinical studies of apoptosis and proliferation in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 1999;6(1):25-28.
24. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Burke B, Sutcliffe SB, et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(3):781-787.
25. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, Sakamoto G, Makita M, Tominaga 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(11):1143-1149.
26. Bonnier P, Romain S, Dilhuhy JM, Bonichon F, Julien JP, Charpin C, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: A case-control study. *Int J Cancer* 1997;72(5):720-727.
27. Rodriguez AO, Chew H, Cress R, Xing G, McElvy S, Danielsen B, et al. Evidence of Poorer Survival in Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Obstet Gynecol* 2008;112(1):71-78.
28. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, et al. Management of Breast Cancer During Pregnancy Using a Standardized Protocol. *J Clin Oncol* 1999;17(3):855-861.
29. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for Breast Cancer During Pregnancy: An 18-Year Experience From Five London Teaching Hospitals. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4192-4197.
30. Nettleton J, Long J, Kuban D, Wu R, Shaeffer J, El-Mahdi A. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol* 1996;87(3):414-418.
31. Shousha S. Breast Carcinoma Presenting During or Shortly After Pregnancy and Lactation. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):1053-1060.
32. Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, McGuire WL. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 1993;71(8):2499-2506.
33. Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet* 1998;352(9137):1359-1360.
34. Daling JR, Malone KE, Voigt LF, White E, Weiss NS. Risk of Breast Cancer Among Young Women: Relationship to Induced Abortion. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(21):1584-1592.
35. Tretli S, Kvalheim G, Thoresen S, HÅ, st H. Survival of breast cancer patients diagnosed during pregnancy or lactation. *Br J Cancer* 1988;58(3):382-384.
36. Lippman ME, Dickson RB, Gelmann EP, Rosen N, Knabbe C, Bates S, et al. Growth regulation of human breast carcinoma occurs through regulated growth factor secretion. *J Cell Biochem* 1987;35(1):1-16.
37. Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7(3):131-142.
38. Schedin P. Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2006;6(4):281-291.
39. Phillips KA, Milne RL, Friedlander ML, Jenkins MA, McCredie MRE, Giles GG, et al. Prognosis of Premenopausal Breast Cancer and Childbirth Prior to Diagnosis. *J Clin Oncol* 2004;22(4):699-705.
40. White TT. Carcinoma of the Breast and Pregnancy; analysis of 920 cases collected from the literature and 22 new cases. *Ann Surg* 1954;139(1):9-18.

41. Kuerer HM, Cunningham JD, Brower ST, Tartter PI. Breast carcinoma associated with pregnancy and lactation. *Surg Oncol* 1997;6(2):93-98.
42. Guinee F, Hess KR, Taylor SH, Olsson H, Möller T, Fahey T, et al: Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 1994;343(8913):1587-1589.
43. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Anderson BO, Porter PL. The Relation of Reproductive Factors to Mortality from Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:235-241.
44. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvåle G, Lund E, Meirik O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: A meta-analysis of 8 studies from the nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46(4):597-603.
45. E von Schoultz, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995;13(2):430-434.
46. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Antineoplastic Agents and Pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16(5):337-346.