



ARTÍCULO

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES GESTANTES. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

BREAST CANCER TREATMENT IN PREGNANT WOMEN. LITERATURE REVIEW

Minerva Serrano Aguilera, Marta Villarroya Díaz, M^a Inmaculada de Molina Fernández

Este artículo forma parte del Trabajo de Final de Grado de

Minerva Serrano Aguilera y Marta Villarroya Díaz, ha estado dirigido por la Dra. M^aInmaculada de Molina Fernández.

Universitat Rovira i Virgili. Facultat de Enfermeria.

Autor para la correspondencia: Marta Villarroya Díaz. martavd17@gmail.com

El cáncer de mama gestacional es la neoplasia más detectada durante el embarazo; hace referencia al tumor maligno diagnosticado durante el embarazo y/o

durante el primer año después de haber dado a luz. La aparición de un cáncer de mama durante el embarazo representa una condición dramática para la

paciente y su familia. Ante esta situación, se ha de poder ofrecer una información clara sobre cuáles son las mejores opciones de tratamiento.

RESUMEN

Objetivos: Describir los distintos tipos de tratamiento que se pueden ofrecer para tratar el cáncer de mama en una mujer gestante.

Material y métodos: La metodología elegida para realizar este trabajo consistió en una revisión bibliográfica. Se identificaron artículos de las bases de datos Pubmed, CINAHL y Science Direct utilizando la estrategia de búsqueda MeSH: “breast cancer”, “pregnancy”, “chemotherapy”, “radiotherapy”, “surgery”, “treatment”, “management”, “breast cancer and pregnancy” y “management breast cancer and pregnancy”. Se seleccionaron un total de 31 artículos: 19 revisiones, 5 artículos originales, 3 artículos de casos clínicos, 3

estudios observacionales retrospectivos y 1 meta-análisis.

Resultados: De entre los tratamientos disponibles la cirugía radical es uno de los más seguros, pudiéndose realizar en cualquier trimestre de la gestación. La cirugía conservadora está recomendada en el tercer trimestre por la necesidad de administrar radioterapia pasadas las 12 semanas. La quimioterapia está indicada a partir del segundo trimestre y teniendo en cuenta los agentes quimioestáticos utilizados. El uso de la radioterapia está contraindicado en el segundo y tercer trimestre de gestación, aunque su uso se cuestiona durante el primer trimestre. Las terapias hormonales y biológicas/dirigidas están contraindicadas.

Respecto a la interrupción del embarazo no parece existir suficiente evidencia científica.

Conclusiones: De entre los tratamientos disponibles destaca la cirugía radical, siendo de los más seguros y empleándose en cualquier trimestre de embarazo. La cirugía conservadora se recomienda realizarla en el tercer trimestre del embarazo. La quimioterapia está contraindicada en el primer trimestre, y la radioterapia está contraindicada en el segundo y tercer trimestre de gestación.

Palabras clave: “pregnancy”, “breast cancer”, “chemotherapy”, “radiotherapy”, “surgery”, “treatment”..

Gestational breast cancer is the most detected neoplasm during pregnancy; it refers to the malignant tumor diagnosed during pregnancy and/or

during the first year after giving birth. The appearance of a breast cancer during pregnancy represents a dramatic condition for the patient and

her family. In this situation, it must be able to offer clear information about which are the best treatment options.

ABSTRACT

Objectives: To describe the different types of treatment that can be offered to treat breast cancer in a pregnant woman.

Material and methods: The methodology consisted in a literature review. Articles from Pubmed, CINAHL and Science Direct databases were identified using the MeSH search strategy: “breast cancer”, “pregnancy”, “chemotherapy”, “radiotherapy”, “surgery”, “treatment”, “management”, “breast cancer and pregnancy” y “management breast cancer and pregnancy”. A total of 31 articles were selected: 19 reviews, 5 original articles, 3 clinical case articles, 3 retros-

pective articles and 1 meta-analysis.

Results: Regarding the interruption of pregnancy there does not seem to be enough scientific evidence. Among the available treatments radical surgery is one of the safest, being able to perform in any trimester of gestation. Conservative surgery is recommended in the third trimester due to the need to administer radiation after 12 weeks. Chemotherapy is indicated as of the second trimester and taking into account the chemical agents used. The use of radiotherapy is contraindicated in the second and third trimester of pregnancy, although its use is questioned

during the first trimester. Hormonal and biological therapies are contraindicated.

Conclusions: Among the available treatments, radical surgery stands out, being the safest and being used in any trimester of pregnancy. Conservative surgery is recommended in the third trimester of pregnancy. Chemotherapy is contraindicated in the first trimester, and radiotherapy is contraindicated in the second and third trimesters of gestation.

Keywords: “pregnancy”, “breast cancer”, “chemotherapy”, “radiotherapy”, “surgery”, “treatment”.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres de todo el mundo, representa más del 16% de todos los cánceres femeninos. El cáncer de mama asociado al embarazo, también denominado cáncer de mama gestacional, es el tumor maligno más detectado durante el embarazo. El término cáncer de mama gestacional, PABC (por sus siglas en inglés, Pregnancy Associated Breast Cancer), hace referencia a aquella neoplasia maligna diagnosticada durante el embarazo y/o durante el primer año después de haber dado a luz. (1,2,3)

Diversos estudios determinan que la prevalencia del cáncer de mama gestacional es de 1 por cada 3.000 mujeres. Es más común encontrar este tipo de patología en las edades comprendidas entre los 30 y 38 años. Destacar que una tercera parte se diagnostica durante el embarazo, mientras que las dos terceras partes restantes se detectan durante el primer año postparto. (4,5)

Aunque no hay evidencia científica sobre el tema, algunos factores de riesgo parecen estar relacionados con la edad tardía en el primer embarazo (≥ 30 años), antecedentes familiares de cáncer de mama, la no lactancia materna, sobrepeso y una menarquía temprana

(≤ 13 años). (4,6,7,8)

Dados los cambios fisiológicos que experimenta la gestante en esta etapa, puede producirse una dificultad en el examen físico y limitar la utilidad de ciertas pruebas diagnósticas, por ello, el diagnóstico en una gestante se puede retrasar y hay que tener en cuenta que esto empeora el pronóstico entre un 0'9 y un 5'1%. Cuando una mujer presenta un nódulo en el pecho durante más de dos semanas es necesario descartar el cáncer. Existen diversos métodos para establecer un diagnóstico. (3,4)

La biopsia del ganglio centinela se puede llevar a cabo teniendo en cuenta el agente utilizado para realizar la técnica, actualmente se recomienda el uso del tecnecio-99, que a pesar de estar siendo cuestionado, es el de elección para realizar esta prueba. (3,4)

La ecografía mamaria es considerada la prueba estándar para la evaluación de una masa mamaria palpable durante el embarazo y la lactancia ya que es de alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico. (9)

La mamografía se puede emplear siem-

pre y cuando se utilice un protector abdominal. Sin embargo, su sensibilidad se puede ver alterada debido a los cambios fisiológicos que experimenta una mujer embarazada, como el aumento de la densidad. (3,4)

En relación a la resonancia magnética, existe cierta controversia ya que no se ha determinado si el campo magnético constituye un peligro para el feto. Además, cuando se trata de una resonancia magnética con contraste, el gadolinio atraviesa la placenta y puede provocar malformaciones fetales. Así pues, su empleo solo está justificado ante la sospecha de metástasis hepática, ósea y cerebral. (3,4)

El pronóstico respecto al cáncer de mama asociado al embarazo genera controversia, muchos estudios han encontrado un peor pronóstico en casos donde se ha diagnosticado el cáncer después del parto en comparación al diagnosticado durante el embarazo, mientras que en otros, la tasa de supervivencia es peor en pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo que en mujeres con cáncer de mama no embarazadas. Se han registrado tasas de supervivencia en 5-10 años en un 52'1% y un 43'9% respectivamente, en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama asociado al embarazo. (4,8)

La aparición de un cáncer de mama durante el embarazo representa una condición dramática para la paciente y su familia. Ante esta situación, el equipo que la asiste, médicos y enfermeras, han de poder ofrecer un apoyo

psicosocial efectivo e información clara sobre cuáles son las mejores opciones de tratamiento en su caso, para que la mujer y su familia puedan tomar la mejor decisión en base a su situación, valores y creencias. (4,10)

El objetivo de esta investigación es describir las diferentes opciones de tratamiento que tiene una mujer a la que se le diagnostica un cáncer de mama durante la gestación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo el estudio se ha realizado una revisión bibliográfica. Los criterios de inclusión han sido: artículos publicados en los últimos diez años (2008-2018), en castellano y/o en inglés. Los descriptores MeSH utilizados fueron: “pregnancy”, “breast neoplasms”, “therapy”, “radiotherapy”, “drug therapy” y “surgery”. No se

siguió ningún criterio de exclusión.

Fueron consultadas diferentes bases de datos biomédicos como Pubmed, Dialnet, CINAHL, Scielo y Science Direct.

Se seleccionaron artículos que hicieran referencia en términos generales al tratamiento del cáncer de mama y se incluyeron aquellos que se centraban en explicar

los diversos tipos de tratamiento específicos para la mujer gestante. También se incorporaron artículos que hablaban de los efectos del tratamiento en la madre y en el feto y/o neonato. Se incluyeron 31 artículos en total, 19 de revisiones, 5 artículos originales, 3 artículos de casos clínicos y 1 artículo de meta-análisis.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Opciones de tratamiento del cáncer de mama en mujeres gestantes

Cirugía

En la mayoría de veces la cirugía es el primer tratamiento que se realiza en mujeres con cáncer de mama durante el embarazo. Realizar una intervención quirúrgica es segura en cualquier momento del embarazo, así como el uso de anestesia con una adecuada monitorización fetal y materna. (9,11,12)

La mastectomía radical modificada con disección axilar es considerada la mejor opción para pacientes diagnosticados de cáncer mama en el primer trimestre de gestación, eliminando así la necesidad de aplicar radioterapia. La mastectomía radical puede ir seguida de una reconstrucción mamaria inmediata, sin embargo, no hay datos sobre cirugía reconstructiva de la mama durante el embarazo, por lo tanto, se recomienda realizarla preferiblemente después del parto. (12,13)

La cirugía conservadora se recomienda practicarla durante el tercer trimestre, debido a que la radioterapia debe administrarse pasadas las 12 semanas de la intervención, por lo que si se practicara en el primer o segundo trimestre de gestación el parto no habría tenido lugar y la radioterapia

no sería compatible con el embarazo. (10,14)

La disección de los ganglios linfáticos está indicada en pacientes embarazadas con cáncer de mama. Para realizar el mapeo del ganglio linfático centinela debe tenerse en cuenta que el iosulfan azul no se debe usar durante la gestación, ya que conlleva un posible riesgo de reacción anafiláctica en la madre, que puede ser perjudicial para el feto. El azul de metileno está contraindicado en las pacientes embarazadas debido al efecto teratogénico de metahemoglobina. Por ello, para realizar esta prueba se recomienda el empleo de tecnecio-99. (10,12,15,16)

Quimioterapia

La quimioterapia está contraindicada en el primer trimestre de gestación, debido a que existe la posibilidad, entre un 10 y un 20%, de aborto espontáneo y de malformaciones fetales, por lo que sería teratogénico (11,17). No obstante, cuando se diagnostica un tumor en el primer trimestre de gestación en una condición agresiva, es decir, un tumor de crecimiento rápido en una etapa avanzada es apropiado iniciar el tratamiento de inmediato. (18,19). Existen ciertas contraindicaciones a la hora de establecer un tratamiento en estos ca-

sos. La gran mayoría de autores defienden la realización de una cirugía y no empezar con el tratamiento de quimioterapia hasta la doceava semana de gestación, es decir, a partir del segundo trimestre. (12,15,18,20,21)

En el segundo y tercer trimestre de gestación la posibilidad de teratogénesis o malformaciones fetales disminuye hasta un 1'5%, lo que permite el uso de quimioterapia en regímenes adyuvantes o neoadyuvantes. (18,19). Algunos artículos afirman que la quimioterapia durante estos trimestres aumenta considerablemente el riesgo de CIR y parto prematuro (7'6%) y bajo peso al nacer (24'2%). Sin embargo, a largo plazo, otros artículos muestran que los bebés están sanos, sin malformaciones y han tenido hitos normales de desarrollo. (17,18,21,22)

La dosificación correcta de la quimioterapia en mujeres embarazadas es complicada debido a los cambios fisiológicos que tienen lugar en el embarazo, alterando la farmacocinética de los agentes quimioterapéuticos. Los regímenes estándar que más se emplean durante el embarazo son, por un lado, Fluorouracilo, Antraciclina y Ciclofosfamida (CAF) y por otro lado, CAF y Docetaxel o Fluorouracilo, Epirubicina, Ciclofosfamida (FEC) y Docetaxel. (11,12,23,

El metotrexato, que es uno de los fármacos más empleados en mujeres no gestantes para el tratamiento del cáncer de mama, está contraindicado durante el embarazo, ya que causa neutropenia y trombocitopenia neonatal. (18) Las antraciclinas se consideran relativamente seguras, no obstante, pueden atravesar la placenta y contaminar la leche materna, por lo que todavía existen dudas sobre su uso, ya que han sido asociadas con cardiotoxicidad fetal. Los taxanos han sido considerados, recientemente por la ESMO, fármacos seguros para el tratamiento del cáncer de mama en mujeres gestantes. (12, 20)

La inducción del trabajo de parto, generalmente, no se recomienda, excepto en dos condiciones: cuando la madre rechaza la quimioterapia, el trabajo de parto debe inducirse entre las semanas 32 y 34 de gestación para minimizar el intervalo sin quimioterapia, o en pacientes que necesitan quimioterapia prolongada durante el último mes de gestación, y en cuyo caso, el feto nacerá entre las 34 y 35 semanas de gestación. (11,18)

La quimioterapia debe cesar aproximadamente 3 semanas antes del trabajo de parto, ya que tanto para la madre como para el feto es el período necesario para excretar las drogas y recuperarse de la mielosupresión, evitando así la infección posparto, la consecuente sepsis y /o hemorragia. (25,26,27,28)

La lactancia, generalmente, está prohibida durante la quimioterapia ya que en

todos los agentes utilizados se han detectado concentraciones tóxicas de estos agentes en la leche, es decir, los medicamentos se excretan con la leche materna. (11,23)

Radioterapia

La aplicación de la radioterapia, hoy en día, sigue generando un debate y en muchos casos se considera controvertido su uso. Dosis superiores a 1Gy se consideran dañinas en el feto. Durante la administración de radioterapia en el primer trimestre, el feto está expuesto a 0,036-0,038 Gy, por lo que no se considera perjudicial. Sin embargo, a medida que el feto va creciendo y el útero se acerca al tórax, se pueden recibir hasta 2 Gy de radiación, por lo que el uso de la radioterapia está contraindicado a partir del segundo trimestre. (10,11,15,23)

Dentro de la radioterapia, aparece una alternativa a la radioterapia de haz externo, un haz de electrones de radioterapia intraoperatoria (ELIOT) después de un tratamiento quirúrgico conservador de la mama. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, ELIOT puede ser considerado como parte del enfoque conservador de la mama. (23)

Por otro lado, existen autores que defienden la incompatibilidad de la radioterapia con el embarazo. La exposición a la radiación puede tener diversos efectos en el feto. En las 3-4 semanas de gestación, con una dosis de 0,1-0,2 Gy se puede provocar la muerte embrionaria. En las

semanas 4-8, y con un umbral de 0,25 a 0,50 Gy, se pueden producir retrasos en el crecimiento o malformaciones anatómicas. En las semanas 8-15 de gestación se puede producir un retraso en el crecimiento, microcefalia y retraso mental. Y finalmente, en las semanas de la 16 a la 40 se puede producir retraso en el crecimiento. (26, 29)

Terapia hormonal y biológica

Todos los artículos analizados coinciden en la contraindicación del uso de la terapia hormonal, ya que existe un alto riesgo de interferencia con el estado hormonal asociado al embarazo y de las terapias biológicas/dirigidas, debido a los efectos secundarios que producen, entre los que destacan defectos craneofaciales, insuficiencia renal y oligohidramnios. (9,12,17,21,22,24,30)

Interrupción del embarazo

La interrupción del embarazo se ha considerado durante mucho tiempo como plan de tratamiento y una opción para mejorar el pronóstico, pero no se ha demostrado una mejoría en los resultados. En cierta medida, es una decisión personal. (13,15,21,27)

La finalización de la gestación está recomendada cuando la quimioterapia y la radioterapia propuestas corren el riesgo de dañar el feto, situaciones ocurren en general cuando son cánceres diagnosticados en una etapa tardía y diagnosticados en el primer trimestre y que requieren un tratamiento inmediato. (21,27)

CONCLUSIONES

Actualmente, existen diversos tratamientos disponibles para tratar el cáncer de mama en una mujer gestante, además, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de esta patología, por lo que no parece existir evidencia científica que justifique la interrupción del embarazo en una mujer gestante con un cáncer de mama.

Entre estos tratamientos destaca la cirugía radical. Es uno de los métodos más empleados y bastante seguro, tanto para

la madre como para el feto. Además, se puede realizar en cualquier trimestre de la gestación. Por lo que se refiere a la cirugía conservadora, es necesario realizarla en el tercer trimestre del embarazo debido a que requiere administrar radioterapia pasadas 12 semanas de la intervención quirúrgica. Otra de las opciones terapéuticas es la quimioterapia, aunque está contraindicada en el primer trimestre de gestación debido a que tiene un riesgo elevado de causar efectos teratogénicos en el feto. La radioterapia esta contraindicada en el

segundo y tercer trimestre de gestación, no obstante, su uso está siendo cuestionado en el primer trimestre de gestación.

Sería interesante realizar estudios sobre los efectos y/o complicaciones que pueden aparecer en un niño a largo plazo, cuando durante la gestación, su madre ha sido tratada por un carcinoma de pecho, ya que la gran mayoría de estudios se centran en los efectos que puede producir el tratamiento en el feto o en los primeros días de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Española Contra el Cáncer [Internet]. Madrid: Cáncer de mama. [Actualizado el 17 de mayo de 2017, citado el 1 de febrero de 2018]. Disponible en <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama>
2. Cáncer de mama [Internet]. Organización Mundial de la Salud. [Actualizada en 2018, citada el 1 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html>
3. Sociedad española de senología y patología mamaria. Manual de práctica clínica en Senología. 3ª Edición. Valencia: 2015.
4. Ruiz R et al. Epidemiology and pathophysiology of pregnancy-associated breast cancer: A review. *Breast J* 2017; 35:136-141
5. Lee GE, Mayer EL, Partridge A. Prognosis of pregnancy associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163:417-421.
6. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2005;117(6):988-91
7. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Williams obstetrics*, 24ª ed. Dallas: McGraw-Hill; 2015.
8. Kim Y et al. Clinicopathologic Characteristics of Pregnancy-Associated Breast Cancer: Results of Analysis of a Nationwide Breast Cancer Registry Database. *J Breast Cancer* 2017;20(3):264-26
9. Yu HHY, Cheung PSY, Leung RCY, Leung TN, Kwan WH. Current management of pregnancy-associated breast cancer. *Hong Kong Med J* 2017;23:387-94
10. Toesca A, Gentilini O, Peccatori F, Azim H, Amant F. Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. *Gynecol Surg* 2014;11:279-284
11. Navrozoglou I et al. Breast cancer during pregnancy: A mini-review. *Eur J Sur Oncol* 2008; 34: 837-843
12. Zagouri F, Psaltopoulou T, Dimitrakakis C, Bartsch R, Dimopoulos M. Challenges in managing breast cancer during pregnancy. *J Thorac Dis* 2013;5(S1):S62-S67
13. Becker S. Breast cancer in pregnancy: A brief clinical review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 33: 79-85
14. Meisel et al. Contemporary multidisciplinary treatment of pregnancy associated breast cancer. *SpringerPlus* 2013; 2 :297.
15. Cardonick E. Pregnancy-associated breast cancer: optimal treatment options. *Int J Womens Health* 2014; 6: 935-943
16. Gropper AB et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Pregnant Women with Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2506-2511
17. Sturlov S et al. Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. *Oncologist* 2017; 22: 324-334.
18. Ngu S, Ngan YS. Chemotherapy in pregnancy *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 33: 86-101.
19. Leite D et al. Breast cancer during pregnancy and chemotherapy: a systematic review. *Rev Ass Med Bras* 2013; 59(2):174-180.
20. Ye X, MS, BS, He Q, Zhou X. Study on the adverse effects following chemotherapy for breast cancer diagnosis during pregnancy. *Medicine* 2017; 96: 46.
21. Shlensky V et al. Management of breast cancer during pregnancy: are we compliant with current guidelines? *Am J Perinatol Rev.* 2017; 7: 39-43.
22. Rovera F et al. Management of breast cancer during pregnancy. *Int J Surg* 2013; 11(S1), 64-68.
23. Basta P, Bak A, Roszkowski K. Cancer treatment in pregnant woman. *Contemp Oncol* 2015; 19(5): 354-360.
24. Lenhard M, Bauerfeind I, Untch M. Breast cancer and pregnancy: Challenges of chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67:196-203
25. Colfry A.J. Miscellaneous Syndromes and Their Management: Occult Breast Cancer, Breast Cancer in Pregnancy, Male Breast Cancer, Surgery in Stage IV Disease. *Surg Clin N Am* 2013; 93: 519-531
26. Loibl S, N. Hanc S, Amant F. Being Pregnant and Diagnosed with Breast Cancer. *Breast Care* 2012; 7: 204-209.
27. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, Collinet P, Vinatier D. Breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 14: 9-14.
28. Córdoba O et al. Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: Maternal and neonatal outcomes. *Breast J* 2013;22 22: 515-519.
29. Stabin MG. Radiation dose and risks to fetus from nuclear medicina procedures. *Phys Med* 2017; 43: 190-198.
30. E. Sule, F. Ewemade. Management of pregnancy associated breast cancer with chemotherapy in a developing country. *Int J Surg Case Rep* 2015; 17: 117-120.