

## REPORTE DE CASO

### CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO

Dr. Erick E. Estrada Zaldaña<sup>1</sup>, Dr. Julio Lau de la Vega<sup>1</sup>, Dr. Hugo D. Ruano<sup>1</sup>, Dr. Cesar A. Reyes Martínez<sup>1</sup>

#### INTRODUCCIÓN

Cáncer de mama asociado a embarazo (CMAE), se define como el diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo o durante el primero año después del parto.<sup>1,2</sup>

El cáncer de mama es la segunda neoplasia maligna más común diagnosticada durante el embarazo, que puede comprender de 1 en 1,000 a 1,300 embarazos<sup>3,4</sup>; hasta un 3% de los tumores de mama se diagnostican en mujeres embarazadas entre las edades de 23 a 47 años (media de edad 33 años) y la media de edad gestacional al momento de diagnóstico es 21 semanas.<sup>5,6</sup> Sin embargo esta incidencia se espera que incremente por que cada vez se aplaza el deseo de embarazos.

A menudo los nódulos o densidades en mujeres embarazadas son considerados cambios benignos. El objetivo principal en el cuidado de la mujer con CMAE es el control local y sistémico de la enfermedad. La elección de tratamiento estará enfocada en proveer el mejor cuidado a la madre mientras se minimiza los riesgos hacia el feto, aunque el tratamiento no cambia en relación con la paciente no embarazada. Persiste aún el vacío de estudios controlados, que evalué este diagnóstico sin embargo el deseo es iniciar el tratamiento lo mas pronto posible.<sup>7</sup>

El carcinoma ductal invasivo es el tipo histológico más prevalente (75-90%), seguido por el carcinoma lobulillar invasivo.<sup>8</sup> El cáncer de mama de tipo inflamatorio es relativamente raro (1.5-4%). La mayoría de CMAE son de alto grado y la invasión linfovascular es común.<sup>9</sup> Las características histológicas son similares a las de pacientes no embarazadas con cáncer de mama.<sup>8,9</sup>

El retraso en el diagnóstico es aun controversial en el CMAE, recientemente se han reportado retrasos de aproximadamente 1 a 3 meses.<sup>10</sup> Durante el embarazo y la lactancia, la mama atraviesa por cambios dramáticos en respuesta al incremento de los estrógenos, progesterona y prolactina, las cuales tienen efecto proliferativo sobre el tejido glandular y ductal.<sup>11</sup> Los cambios en el tejido mamario pueden oscurecer la detección de masas en la mama por los clínicos y las pacientes, llevando al diagnóstico en estadios mas avanzados que el

de la población en general.<sup>12,13</sup> La ultrasonografía de mama es el primer instrumento diagnóstico, utilizado por los clínicos en pacientes embarazadas, cuando se desea evaluar una masa en mama o alguna patología axilar, ya que no utiliza energía ionizante y tiene una sensibilidad y especificidad alta.<sup>14</sup> La mamografía tiene menor sensibilidad y esta asociada a altas tasas de falsos negativos; sin embargo es una herramienta fundamental en la evaluación de CMAE. Ahora con equipos de imagen y técnicas cada vez mejores como la mamografía digital, la exposición de radiación al feto puede disminuir hasta dosis menores de 0.5μGy comparada con la mamografía bilateral estándar.<sup>15</sup> El uso de la resonancia magnética (RM) de mama es un tema controversial, por que es un reto diferenciar la hipervascularización fisiológica de la maligna, que ocurre durante el embarazo y por que el gadolinio cruza la barrera placentaria y este se ha asociado con anomalías fetales en ratas.<sup>2</sup>

El método diagnóstico estándar para determinar la histología es la biopsia con aguja de corte y esto se puede realizar sin ningún problema durante el embarazo, con una sensibilidad del 90%.<sup>14,16</sup> Cuando se diagnostica el cáncer de mama, se necesita una estadificación precisa. Los rayos X de tórax con protección abdominal son seguros, con una exposición al feto de 0.1 μGy. La tomografía computarizada (TC) del abdomen se debe de evitar en todas las etapas del embarazo debido a los niveles peligrosos de radiación a los que se expone; el ultrasonido abdominal es una alternativa útil para evaluar condiciones hepáticas o abdominales. El centellograma óseo no se recomienda por los altos índices de radiación, en el caso de evaluación por metástasis se recomienda la utilización de la resonancia magnética sin contraste.<sup>5,17-22</sup>

#### Serie de Casos

Se realizó el seguimiento de serie de casos, de cáncer de mama asociado a embarazo en el departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios, iniciando en enero del año 2012 y finalizando en octubre del año 2014. Se obtuvieron 9 pacientes, con una media de edad de 33 años (rango 19-42 años). La histología mas común dentro de las pacientes es el Carcinoma Ductal Infiltrante, a continuación se presenta una tabla de las pacientes y sus características.

<sup>1</sup> Departamento de Ginecología y Obstetricia, Clínica de Ginecología Oncológica, Hospital General San Juan de Dios, Guatemala, Guatemala

Edad	Momento de Diagnóstico	Histología	Grado *	Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia	Estadio	Sobrevivida	Estatus
19	Embarazo 19 semanas	Carcinoma Ductal Infiltrante	SRB 8	Si	No	FAC	IIla	26 meses	Fallecida
42	Embarazo 12 semanas	Carcinoma Ductal Infiltrante	SRB 8	Si	Si	AC-T	IIla	18 meses	Vivo
37	Embarazo 31 semanas	Carcinoma Ductal Infiltrante	SRB 9	No	No	AC-T	IIlb	12 meses	Fallecida
27	Embarazo 28 semanas	Carcinoma Ductal Infiltrante	SRB 9	No	Pendiente	AC-T	IIlb	6 meses	Vivo
41	Post parto 12 semanas	Carcinoma Lobulillar Infiltrante	SRB 7	Si	Si	AC-T	IIlb	16 meses	Vivo
38	Embarazo de 24 semanas	Carcinoma Ductal Infiltrante	SRB 8	Si	Pendiente	Pendiente	IIlc	10 meses	Vivo
34	Embarazo 36 semanas	Carcinoma Ductal Infiltrante	SRB 8	Si	Si	AC-T	IIla	22 meses	Vivo
26	Post parto 21 semanas	Carcinoma Ductal Infiltrante	SRB 3	Si	Pendiente	Pendiente	IIb	9 meses	Vivo
35	Post parto 35 semanas	Carcinoma Ductal Infiltrante	SRB 9	No	No	No	IV	6 meses	Fallecido

\* grado histológico tumoral Scarff-Bloom-Richardson

## DISCUSIÓN

### Patología

Carcinoma ductal invasivo es el diagnóstico histológico más común.<sup>3, 22,23</sup> Los tumores son usualmente de alto grado y la permeación linfovascular es común.<sup>3,8,24-27</sup> El estatus de los receptores es comúnmente negativo por que la mujer embarazada es menos probable que tenga receptores estrogénicos y progestágenos positivos, ya que los tumores en pacientes jóvenes se asocian a mutaciones en el gen BRCA y estas mutaciones están asociadas a subtipos moleculares basales que en su mayoría son triple negativo.<sup>28</sup> Varios estudios han demostrado que las pacientes con cáncer de mama y embarazo tienen tumores más grandes y frecuentemente tienen ganglios positivos, metástasis e invasión vascular.<sup>1,2,9,22</sup> Estudios con poblaciones limitadas revelan que 28-58% de los tumores en mujeres embarazadas expresan HER2/neu.<sup>28,29</sup>

### Tratamiento

El objetivo del tratamiento de CMAE es el mismo que en las pacientes no embarazadas con cáncer de mama, control locoregional y sistémico de la enfermedad. Durante el embarazo, algunas modalidades de tratamiento deben de ser cuidadosamente implementadas, ya que existe el potencial de efectos adversos sobre el feto.

### Cirugía

Cirugía es parte del tratamiento de CMAE y parte del abordaje multidisciplinario de esta patología y se realiza igual que la paciente no embarazada. La cirugía es segura y se puede realizar en cualquiera de los trimestres con efectos mínimos sobre el feto. Hay dos estrategias para cirugía de mama: la mastectomía radical modificada y la cirugía conservadora con

dissección de ganglios linfáticos axilares; la biopsia de ganglio centinela es una opción en pacientes con axila clínicamente negativa. La diferencia entre estas dos opciones que luego de la cirugía conservadora de mama, la radioterapia es mandatoria para reducir la recurrencia local, por lo que el procedimiento conservador es considerado en el último trimestre, para que la radioterapia se aplique después del parto. Las tasas de supervivencia en ambas son similares.<sup>6,30</sup> Algunos cirujanos prefieren realizar la cirugía posterior al primer trimestre por el riesgo de abortos espontáneos. Se ha reportado que las mujeres que se les realizó cirugía de mama durante el primer trimestre no tienen mayor tasa de abortos espontáneos comparadas con la población general.<sup>31</sup>

La biopsia de ganglio centinela en embarazo ya no sigue siendo un tema controversial.<sup>32,33</sup> Biopsia del ganglio centinela involucra la inyección de Azul de metileno o un coloide radioactivo Tecnecio Tc99m, con identificación subsecuente del ganglio de drenaje primario.<sup>33</sup> Existe poca información sobre la eficacia y seguridad de este procedimiento en embarazo. Keleher y colaboradores<sup>33</sup> estiman que la tasa de absorción máxima de radiación por el feto en biopsia de ganglio centinela utilizando el coloide radioactivo de Tecnecio Tc99m es aproximadamente 0.43 rad (4.3 mGy), lo cual es por debajo del nivel de exposición a radiación de una paciente embarazada. No se recomienda el uso de Azul de metileno en mujeres embarazadas por el efecto teratogénico en el feto.<sup>9</sup>

### Radioterapia

La radioterapia está contraindicada durante el embarazo, la exposición del feto a la radiación ionizante intrauterina, debido a su poder teratogénico, no se considera como un método terapéutico seguro.<sup>34</sup> Esta terapéutica se debe retrasar de ser posible hasta el periodo post parto.<sup>10-15</sup> Retraso mental es el mayor riesgo luego de las 8 semanas de gestación y los niños nacidos luego de haber sido expuestos a radiación intrauterina tienen un riesgo incrementado de cáncer infantil.<sup>35,36</sup>

### Quimioterapia

La quimioterapia se puede proponer como adyuvante o neoadyuvante, sin embargo existen tres grandes factores importantes que pueden influenciar sobre la terapia sistémica en una paciente embarazada y un feto en desarrollo. El primero de estos factores son los cambios fisiológicos asociados al embarazo. Estos cambios son el volumen de sangre circulante, el flujo renal plasmático, el metabolismo hepático y los terceros espacios farmacológicos. Todos estos pueden influenciar en las propiedades farmacocinéticas de las drogas administradas.

Segundo, la placenta de la cual el feto es dependiente para respiración, nutrición y protección, pondrá influencia en que grado los medicamentos se extienden a la circulación fetal. Esta claro que muchos agentes quimioterapéuticos tienen el potencial de cruzar la placenta, dependiendo de sus propiedades físicas y químicas. La tercera variable es el feto, el cual es particularmente sensible al efecto de los agentes citotóxicos, particularmente en el primer trimestre, debido a su potencial teratogénico durante la organogénesis, la posibilidad de abortos espontáneos o malformaciones

fetales (rango entre 10-20%).<sup>7,37-39</sup> Posterior al primer trimestre, la quimioterapia no parece incrementar el riesgo de malformaciones. Durante el segundo y tercer trimestre, la posibilidad de este fenómeno de malformaciones disminuye a niveles aceptables (1.5%), permitiendo el uso de la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.<sup>40</sup>

Entre los agentes quimioterapéuticos frecuentemente usados en cáncer de mama, el metotrexate esta contraindicado fuertemente.<sup>41,42</sup> La teratogenicidad del fluoracilo continua siendo inconclusa.<sup>43</sup> Las antraciclinas son consideradas seguras en comparación a los agentes alquilantes.<sup>44</sup> Factores alquilantes y los antimetabolitos deben ser evitados debido al incremento de malformaciones fetales.<sup>45, 46</sup> Los taxanos parecen ser seguros en el tercer trimestre, no han demostrado efectos maternos o fetales significativos para no considerar su uso, por lo que puede ser una opción para la paciente.<sup>41</sup>

Un estudio realizado en MD Anderson Cancer Center reporto 57 mujeres embarazadas a las cuales se les trato con FAC durante el segundo o tercer trimestre en adyuvancia o neoadyuvancia. En este reporte los fetos expuestos a quimioterapia intrauterina no mostraron complicaciones a corto plazo.<sup>47</sup>

#### Terapia Hormonal

Tamoxifeno no esta recomendado durante el embarazo.<sup>9</sup> No hay reportes sobre mujeres con CMAE que reciban inhibidores de aromatasa a pesar de que se han descrito efectos teratógenos en modelos animales.<sup>48</sup> Varios estudios reportan hasta un 20% de anomalías, incluyendo malformaciones craneofaciales y genitales ambiguos.<sup>5</sup>

## REFERENCIAS

- Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991;67(4):869-72.
- Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003;138:91-8; discussion: 99.
- Ives AD, Saunders CM, Semmens JB. The Western Australian gestational breast cancer project: a population-based study of the incidence, management and outcomes. *Breast* 2005;14:276-82.
- Parente JT, Amsel M, Lerner R, Chinea F. Breast cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;71:861-4.
- Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 2005;16:1855-60.
- Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, et al. Breast cancer during pregnancy: a mini review. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:837-43
- Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, Collinet P, et al. Breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147:9-14.
- Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Int J Cancer* 1997;72:720-7.
- Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. *International recommendations from an expert meeting. Cancer* 2006;106:237-46.
- Rovera F, Frattini F, Coglitore A, et al. Breast cancer in pregnancy. *Breast J* 2010; 16(Suppl 1):S22-5.
- Hogge JP, De Paredes ES, Magnant CM, et al. Imaging and management of breast masses during pregnancy and lactation. *Breast J* 1999;5(4):272-83
- Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case control study. *Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Int J Cancer* 1997;72:720-7.
- Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005;31:439-47.
- Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 570-9.
- Schulz-Wendtland R, Aichinger U, Sabel M, et al. Experimental investigations of image quality in X-ray mammography with conventional screen film system (SFS), digital phosphor storage plate in/without magnification technique (CR) and digital CCD-technique (CCD). *Rontgenpraxis* 2001;54(4):123-6
- Shannon J, Douglas-Jones AG, Dallimore NS. Conversion to core biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: is it justified by results? *J Clin Pathol* 2001;54:762-5
- Garel C, Brisse H, Sebag G, Elmaleh M, Oury JF, Hassan M. Magnetic resonance imaging of the fetus. *Pediatr Radiol* 1998;28(4):201-11.
- Pelsang RE. Diagnostic imaging modalities during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25(2):287-300.
- Elster AD. Does MR imaging have any known effects on the developing fetus? *AJR Am J Roentgenol* 1994;162(6):1493.
- Mattison DR, Angtuaco T. Magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis. *Clin Obstet Gynecol* 1988;31(2):353-89.
- Ehman RL, Crues JV, Lenkinski RE, et al. Magnetic resonance. *Radiology* 1996;198(3):920-6.
- Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, 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;83:1143-9.
- 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;23:4192-7.
- Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;17:855-61.
- Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:232-6.
- Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg* 2002;194:54-64.
- Mondi MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart J.H.t., Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol*

- 2007;14:218–21.
28. Elledge R, Ciocca D, Langone G, McGuire WL. Estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 1993;71:2499–506.
29. Meden H, Mielke S, Schauer A, Kuhn W. Serum levels of the c-erbB-2 encoded oncoprotein fragment p105 in normal pregnancies. *In Vivo* 1997;11:51–4.
30. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002;131:108–10.
31. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010;16(1):76–82.
32. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(1):78–83.
33. Keleher A, Wendt R, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004;10(6):492–5.
34. Behrman RH, Homer MJ, Yang WT, Whitman GJ. Mammography and fetal dose. *Radiology* 2007;243:605.
35. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005;6:328–33.
36. Van der Giessen PH. Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays. *Radiother Oncol* 1997;42:257–64.
37. Eedarapalli P, Jain S. Breast cancer in pregnancy. *J Obstet Gynecol* 2006;26:1–4.
38. Espie M, Cuvier C. Treating breast cancer during pregnancy. What can be taken safely? *Drug Saf* 1998;18:135–42.
39. Lenhard MS, Bauerfeind I, Untch M. Breast cancer and pregnancy: challenges of chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;67:196–203.
40. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337–46.
41. Shahin M, Sorosky J. The use of antineoplastic agents in pregnancy. In: Yankowitz J, Niebyl J, eds. *Drug therapy in pregnancy*, 3rd Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
42. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:207–20.
43. Stephens JD, Golbus MS, Miller TR, Wilber RR, Epstein CJ. Multiple congenital anomalies in a fetus exposed to 5-fluorouracil during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:747–9.
44. Turchi J, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988;61:435–40.
45. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. *Cancer* 1999;86:2266–72.
46. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283–91.
47. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219–26.
48. Tiboni GM. Aromatase inhibitors and teratogenesis. *Fertil Steril* 2004;81:1158–9.