

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Seminario N° 119

# Cáncer de Mama y

# Embarazo

Dra. Valeria Véliz Valle

Dr. Daniel Martin , Dr. Juan Guillermo Rodríguez,

Dra. Daniela Cisternas

Becada Ginecología y Obstetricia

Universidad de Chile

# Introducción



- A nivel mundial, el cáncer de mama es la 2ª neoplasia maligna diagnosticada con mayor frecuencia y representa más de 2 millones de casos cada año.
- En Chile y en el mundo, constituye la primera causa de muerte por cáncer en la mujer.
- La detección precoz es de suma importancia, dado la posibilidad de tratamiento curativo en etapas tempranas del cáncer.

# Introducción



- Una de las formas especiales del cáncer mamario es el **cáncer de mama gestacional** → aquel que se diagnostica durante el embarazo o en el primer año posparto.
- Si se manifiesta durante el embarazo presenta una situación clínica difícil, ya que se debe tener en cuenta el bienestar de la madre y del feto para la planificación del tratamiento.



# Epidemiología



- Incidencia global: 0.2 y el 3.8%, pero asciende al 7-14% si consideramos solamente a las mujeres <45 años.
  - 20% de los cánceres de mama en mujeres menores de 30 años están asociados con el embarazo, pero menos del 5% se detectan durante este período.
- Es un evento relativamente poco frecuente, pero su incidencia ha ido en aumento:
  - 75/100000 (2002) vs 138/100000 (2012)
- Las tasas de incidencia más altas se encuentran en los países altamente desarrollados o en vías de desarrollo.

# Epidemiología



- Aparece generalmente en la tercera década de la vida, específicamente entre los 32 y 38 años de edad.
- Las mujeres con una predisposición genética pueden estar representadas en exceso en las mujeres embarazadas con cáncer, aunque la evidencia disponible es limitada.
- Con mutaciones de *BRCA2* (pero no de *BRCA1*), puede perderse el efecto protector de la multiparidad sobre el riesgo de cáncer de mama.
- El embarazo en sí mismo puede aumentar transitoriamente el riesgo de una mujer individual de desarrollar cáncer de mama, a pesar de su efecto protector a largo plazo en el desarrollo del cáncer de mama.

# Historia Natural



- Las hormonas desempeñan un papel fundamental en la etiología del cáncer de mama.
- Solo el estado hormonal no justifica la aparición en mujeres embarazadas, sino cuando se asocia a mujeres que tienen su primer embarazo después de los 35 años.
  - Puede suponerse que es una consecuencia de que el parénquima mamario estuvo expuesto a estimulación carcinogénica durante un tiempo prolongado antes del embarazo.

# Historia Natural



- Características inmunohistoquímicas

| MARCADOR                    | PRESENCIA (+)  |
|-----------------------------|----------------|
| RECEPTOR ESTROGENOS         | 28-58%         |
| RECEPTOR PROGESTERONA       | 24%            |
| AMBOS RECEPTORES HORMONALES | 16%            |
| HER-2                       | 28%            |
| P53                         | 38%            |
| Ki - 67                     | Alto 24%       |
|                             | Intermedio 16% |
|                             | Bajo 24%       |

Interpretación:

\*P53, RP, RE (-): asociados con la agresividad del tumor.

\*HER-2 (+) : de crecimiento y propagación rápidas

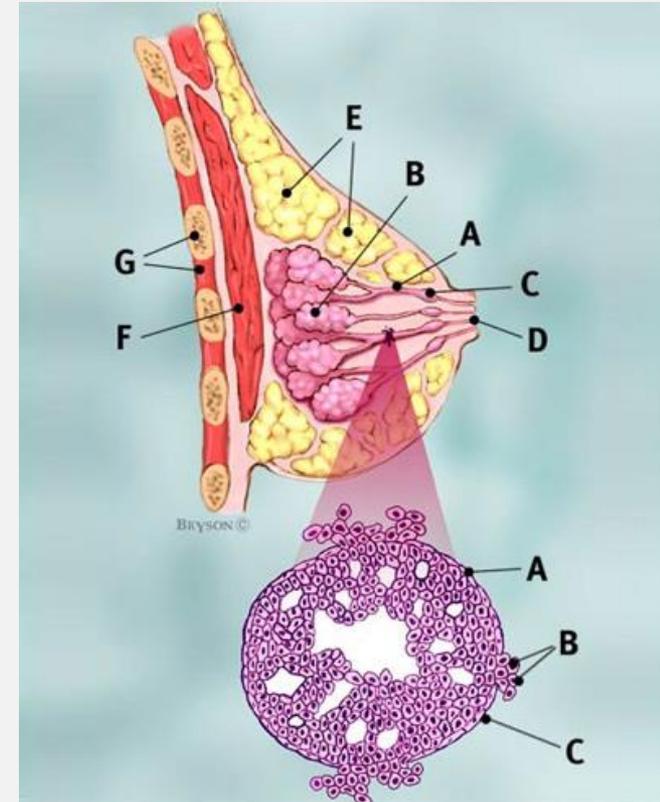
\*Un Ki-67 y una P53 (+) reflejan una alta proliferación del tumor.

\*No está demostrado el valor de RE+ , pues pudiera estar en relación con los niveles elevados de estrógenos por el embarazo.

# Características Patológicas



- Principalmente adenocarcinomas ductales infiltrantes.
- Poco diferenciados y de diagnóstico en una etapa más avanzada (particularmente en aquellos diagnosticados durante la lactancia).
- Baja expresión de receptor hormonal
- Sobreexpresión proteína HER-2



# Diagnóstico y etapificación



- El diagnóstico y etapificación son más difíciles debido a los cambios fisiológicos propios del embarazo y la lactancia, y el deseo de limitar la exposición a la radiación en el feto.
- El diagnóstico habitualmente se en etapas avanzadas de la enfermedad, lo cual conlleva a un pronóstico y sobrevida peor que en las mujeres no embarazadas
- La etapificación se realiza de acuerdo al sistema TNM desarrollado por el AJCC y la Unión Internacional para el Control del Cáncer, en su 8ª ed.

# Diagnóstico

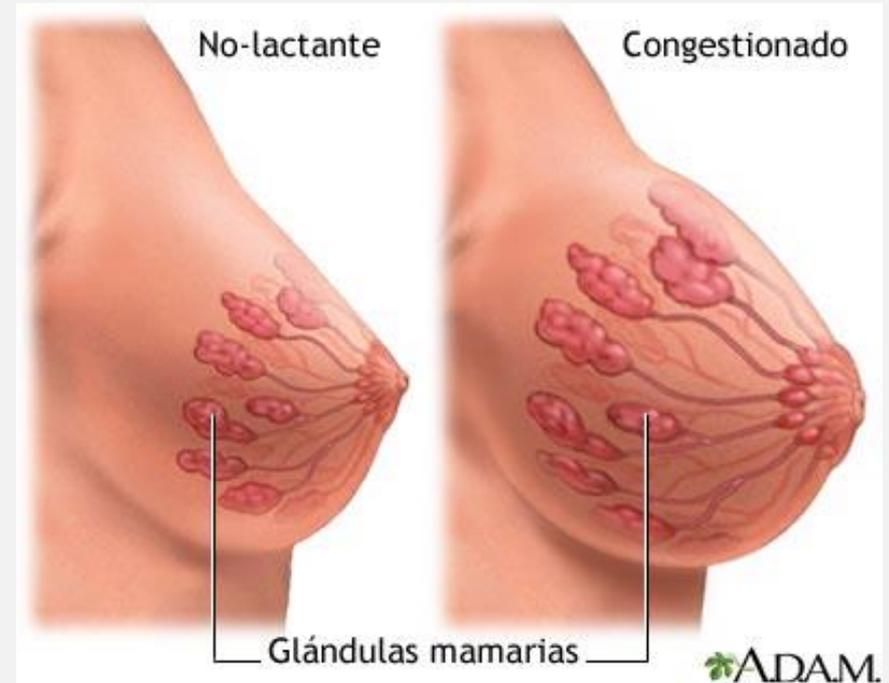


- **Examen clínico : Tumor primario**

- Primer hallazgo: “masa o engrosamiento en la mama”

Los cambios fisiológicos dificultan el examen físico, la interpretación de los hallazgos y pueden limitar la utilidad de la mamografía →retrasos en el diagnóstico.

En raras ocasiones, el lactante rechaza un seno que alberga un carcinoma oculto, lo que lleva a un diagnóstico temprano (“signo de rechazo de la leche”).

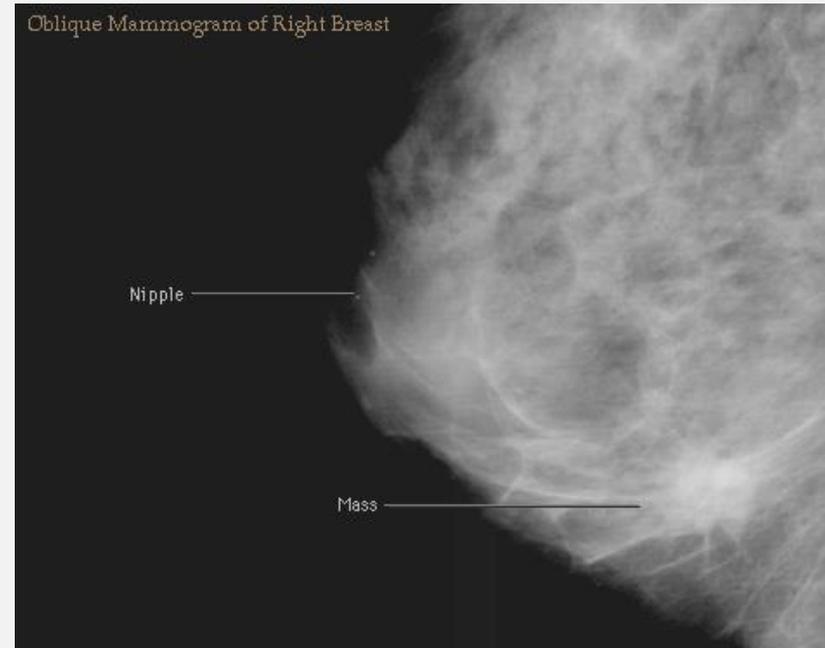


El índice de sospecha de cáncer debe ser alto en mujeres embarazadas con una masa mamaria → siempre investigar masa que persista >2 semanas (80% benignos).

# Diagnóstico



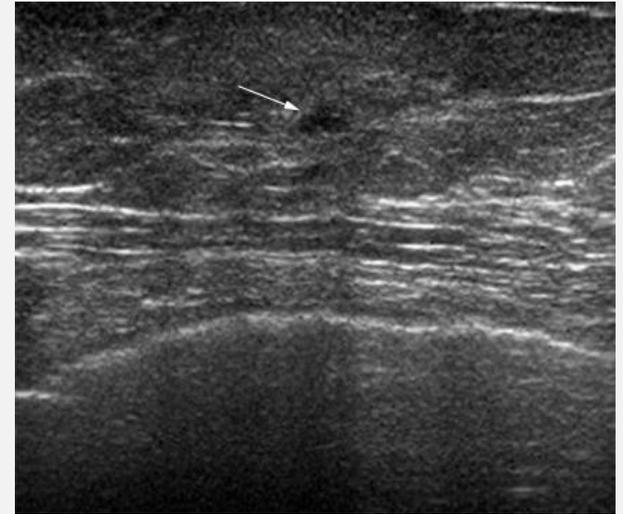
- **Mamografía:** no está contraindicada en el embarazo, siempre que se use protección abdominal.
- S alterada por el aumento del contenido de agua, la mayor densidad y la pérdida de grasa, sin embargo, es lo suficientemente sensible como para hacer diagnóstico.



# Diagnóstico



- **Ultrasonografía** : evita exposición a la radiación fetal y se puede usar para guiar la biopsia de diagnóstico.
- **RNM**: puede ser difícil de interpretar en el contexto de cambios gestacionales en la mama. La RNM realizada con gadolinio parece ser más sensible que la mamografía para detectar el cáncer de mama invasivo, pero existe daño fetal potencial con la exposición al gadolinio en el 1T. Se puede si el momento del diagnóstico es en el posparto, si la mamografía y/o ecografía son equívocas.



# Diagnóstico

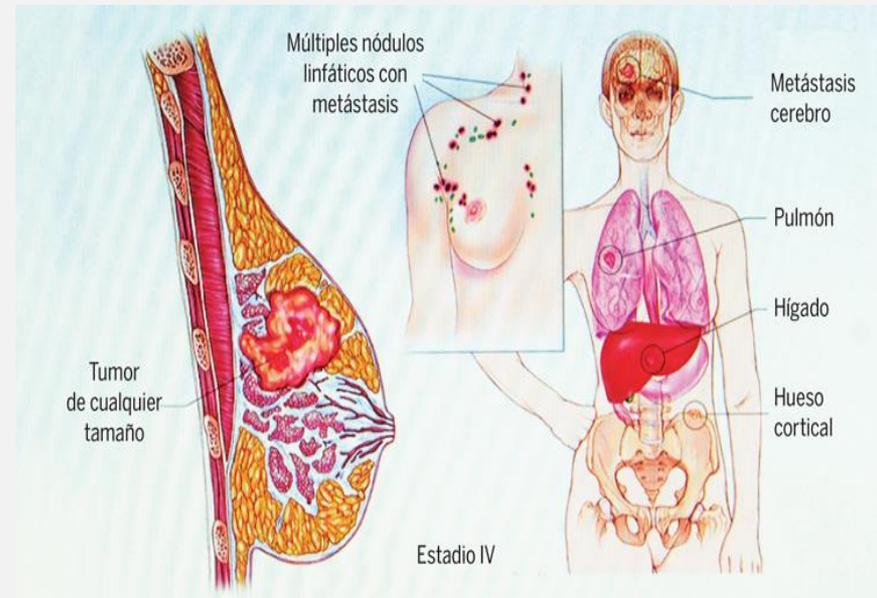


- **Biopsia** : se requiere para un ***diagnóstico definitivo***.  
Biopsia Core de elección.
- **Ganglios linfáticos**: las áreas de riesgo y/o clínicamente sospechosas de enfermedad ganglionar deben evaluarse más a fondo con ultrasonido y biopsia por aspiración con aguja fina para confirmación citológica. Se debate la seguridad y la eficacia de la biopsia de ganglio centinela.



# Etapificación

- Al igual que en las mujeres no embarazadas, la enfermedad localmente avanzada y/o los síntomas sospechosos deben impulsar una evaluación imagenológica completa para etapificación.
- Si son asintomáticas y tienen cáncer clínicamente negativo, pueden no requerir una evaluación formal de los pulmones, el hígado, los huesos o el cerebro, ya que la incidencia de metástasis insospechadas es bastante baja.



# Etapificación



## Fetal radiation doses associated with common radiologic examinations

| Type of examination  | Fetal dose* (mGy) |
|--|-------------------|
| <b>Very low-dose examinations (&lt;0.1 mGy)</b>                        |                   |
| Cervical spine radiography (anteroposterior and lateral views)         | <0.001            |
| Radiography of any extremity   | <0.001            |
| Mammography (two views)  | 0.001 to 0.01     |
| Chest radiography (two views)  | 0.0005 to 0.01    |
| <b>Low- to moderate-dose examinations (0.1 to 10 mGy)</b>              |                   |
| Radiography  |                   |
| Abdominal radiography  | 0.1 to 3.0        |
| Lumbar spine radiography   | 1.0 to 10         |
| Intravenous pyelography  | 5 to 10           |
| Double-contrast barium enema   | 1.0 to 20         |
| CT   |                   |
| Head or neck CT  | 1.0 to 10         |
| Chest CT or CT pulmonary angiography                                   | 0.01 to 0.66      |
| Limited CT pelvimetry (single axial section through the femoral heads) | <1                |
| Nuclear medicine   |                   |
| Low-dose perfusion scintigraphy  | 0.1 to 0.5        |
| Technetium-99m bone scintigraphy                                       | 4 to 5            |
| Pulmonary digital subtraction angiography                              | 0.5               |
| <b>Higher-dose examinations (10 to 50 mGy)</b>                         |                   |
| Abdominal CT   | 1.3 to 35         |
| Pelvic CT  | 10 to 50          |
| <sup>18</sup> F PET/CT whole-body scintigraphy                         | 10 to 50          |

Annual average background radiation = 1.1 to 2.5 mGy.

# Etapificación



## Evaluación del tórax

- Radiografía de tórax para evaluar las metástasis pulmonares se debe realizar con protección abdominal. La capacidad de evaluar el parénquima pulmonar inferior puede verse limitada durante la gestación cuando el útero grávido está presionando contra el diafragma.
- La tomografía computarizada (TC) de tórax generalmente se evita. Si se justifica, preferir RNM.

## Evaluación hepática y cerebral

- La ecografía abdominal para la evaluación de metástasis hepáticas es un procedimiento seguro, pero es significativamente menos sensible que la TC o la RNM.
- Si se sospecha metástasis cerebrales, preferir RNM.

# Etapificación



## Evaluación de hueso

- Exploración ósea segura durante el embarazo: gammagrafía ósea de "dosis baja". La exposición también puede deberse a la proximidad a los radionúclidos excretados en la vejiga materna; la hidratación y la micción frecuente o la colocación de Foley pueden reducirla.
- Como alternativa, se puede considerar la RMN ósea (sin contraste). Dado que las metástasis mamarias se depositan en la médula roja, la imagen del esqueleto axial incluirá aprox. 80% de todos los sitios metastásicos.
- La seguridad de las radiografías óseas simples no está clara. Aunque éstas producen menos de 1 rad de exposición al feto, podrían aumentar el riesgo de leucemia infantil.
- La fosfatasa alcalina NO puede utilizarse como un indicador de metástasis óseas.

# Tratamiento

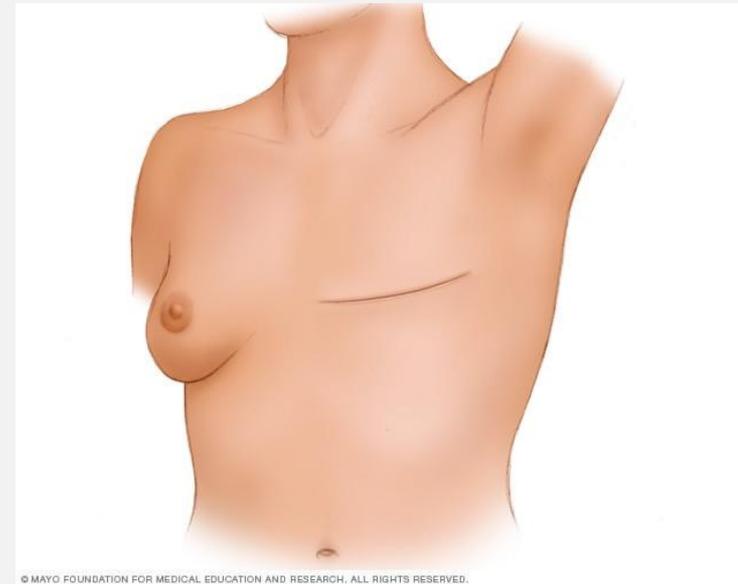


- Deben ser tratadas de acuerdo con las pautas para pacientes no embarazadas, con algunas modificaciones para proteger al feto.
- El tratamiento debe ser abordado con intención curativa. No debe retrasarse innecesariamente debido al embarazo.
- No se ha demostrado que la interrupción del embarazo mejore los resultados.
- Las mismas opciones de tratamiento local que están disponibles para pacientes no embarazadas deben considerarse en mujeres embarazadas, con la excepción de la radioterapia.
  - La cirugía es el tratamiento local definitivo para el cáncer de mama gestacional.
  - La cirugía mamaria y de los ganglios linfáticos axilares durante cualquier trimestre del embarazo parece estar asociada con un riesgo fetal mínimo.

# Tratamiento



- **Mastectomía**
  - Se puede elegir la mastectomía cuando el paciente opta por continuar con el embarazo
  - Una ventaja de la mastectomía puede ser la eliminación de la necesidad de radioterapia de mama.
  - Si se desea la reconstrucción mamaria, puede preferirse retrasar hasta después del parto
- **Cirugía de conservación de la mama**
  - Es viable y seguro en mujeres embarazadas con cáncer de mama y se informa que no tiene un impacto adverso en las tasas de recurrencia locorregional o tasas de complicaciones.
  - La cirugía conservadora solo puede valorarse cuando el cáncer es diagnosticado en el tercer trimestre del embarazo.
  - La RT a la mama ipsilateral es importante para lograr un control local óptimo, y esta está contraindicada durante el embarazo debido al riesgo asociado con la exposición a la radiación fetal.



# Tratamiento



- **Radioterapia**

- Se utiliza en el tratamiento de rutina para optimizar el control local en mujeres que se someten a cirugía conservadora y puede mejorar la supervivencia en ciertas mujeres de alto riesgo tratadas con mastectomía.
- La radiación debe retrasarse siempre que sea posible hasta después del parto.
- Existen cuatro categorías de secuelas de radiación para el feto: pérdida del embarazo (aborto involuntario o muerte fetal), malformación, trastornos del crecimiento o desarrollo y efectos mutagénicos y carcinogénicos.
- La cantidad de radiación a la que está expuesto el feto depende de la dosis y la etapa del embarazo cuando se administra la radiación terapéutica.
- Incluso con la protección adecuada, la exposición fetal aumentará a medida que el feto crezca y se acerque más al diafragma.

# Tratamiento



- Las dosis típicas de radiación utilizadas en el cáncer de mama son entre 46 y 60 Gy.
- El umbral en el que se observa un mayor riesgo de malformaciones congénitas en embriones/fetos expuestos a la radiación no se ha determinado definitivamente.
- Para el feto en desarrollo con menos de 16 semanas de gestación, el umbral para los posibles efectos de la radiación prenatal es de aproximadamente 0,10 a 0,20 Gy.
- Después de 16 semanas de gestación, este umbral es mucho más alto, al menos de 0,50 a 0,70 Gy

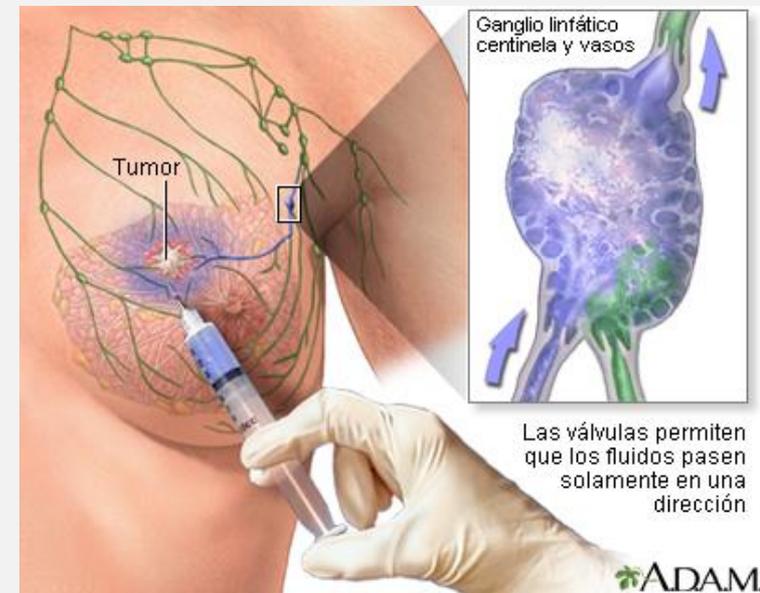
**American College of Radiology summary of the International Commission on Radiological Protection suspected in-utero induced deterministic radiation effects**

| Menstrual or gestational age                                | Conception age  | Radiation dose   |  |  |
|---|---|------------------|--|--|
|   |   | <50 mGy (<5 rad) | 50 to 100 mGy (5 to 10 rad)  | >100 mGy (>10 rad)   |
| 0 to 2 weeks (0 to 14 days)                                 | Before conception   | None             | None   | None   |
| 3 <sup>rd</sup> to 4 <sup>th</sup> week (15 to 28 days)     | 1 <sup>st</sup> to 2 <sup>nd</sup> week (1 to 14 days)      | None             | Probably none  | Possible spontaneous abortion  |
| 5 <sup>th</sup> to 10 <sup>th</sup> week (29 to 70 days)    | 3 <sup>rd</sup> to 8 <sup>th</sup> week (15 to 56 days)     | None             | Potential effects are scientifically uncertain and probably too subtle to be clinically detectable | Possible malformations increasing in likelihood as dose increases  |
| 11 <sup>th</sup> to 17 <sup>th</sup> week (71 to 119 days)  | 9 <sup>th</sup> to 15 <sup>th</sup> week (57 to 105)        | None             | Potential effects are scientifically uncertain and probably too subtle to be clinically detectable | Increased risk of deficits in intelligence quotient or mental retardation that increase in frequency and severity with increasing dose |
| 18 <sup>th</sup> to 27 <sup>th</sup> week (120 to 189 days) | 16 <sup>th</sup> to 25 <sup>th</sup> week (106 to 175 days) | None             | None   | Intelligence quotient deficits not detectable at diagnostic doses  |
| >27 weeks (>189 days)                                       | >25 weeks (>175 days)                                       | None             | None   | None applicable to diagnostic medicine   |

# Tratamiento



- **Manejo de la axila**
- La estadificación y disección axilar son componentes importantes de la terapia.
- La evaluación del estado ganglionar proporciona información pronóstica y se utiliza para seleccionar el tratamiento adyuvante, y la disección de los ganglios linfáticos axilares mejora el control local de la enfermedad.
- El uso de biopsias de ganglio centinela durante el embarazo es controvertido dado el uso de sustancias radioactivas, por lo tanto, la disección de los ganglios linfáticos axilares se debe considerar como abordaje estándar.
- Además de los problemas de seguridad, no está claro si las vías linfáticas en los senos de las mujeres embarazadas están alteradas, lo que dificulta la identificación del ganglio centinela.



# Tratamiento



- **Terapia sistémica**
  - Los datos sugieren que es seguro administrar muchos agentes, cuando se inicia después del primer trimestre, y que la mayoría de los embarazos dan como resultado nacimientos vivos con baja morbilidad en los recién nacidos.
  - La mayoría de los datos disponibles son con quimioterapia basada en antraciclina, a menudo en un programa de tres semanas.
  - El subtipo de cáncer de mama y la semana de embarazo pueden informar el programa de quimioterapia a elegir.

# Tratamiento



- El período de exposición a la quimioterapia es crítico:
  - La exposición a la quimioterapia durante el primer trimestre conlleva el mayor riesgo de anomalías congénitas, cromosómicas, muerte fetal y aborto espontáneo.
  - La incidencia de malformaciones congénitas es baja si se administra quimioterapia a mujeres en el segundo o tercer trimestre. Sin embargo, se ha asociado con RCIU, prematuridad y bajo peso al nacer en aproximadamente la mitad de los RN expuestos
- Se debe advertir contra un retraso en el inicio de la quimioterapia sistémica una vez que el embarazo haya llegado al 2do o 3er trimestre, y si se inicia se debe suspender antes del parto para que la madre y el recién nacido no experimenten toxicidades relacionadas con el tratamiento

# Tratamiento



## **Agentes quimioterapéuticos y biológicos**

- La mayoría de los agentes quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama son la categoría D de la FDA, siendo mayores los efectos teratogénicos cuando se administran en el primer trimestre.
- Fuera de ese período, la mayoría de los agentes muestran un perfil de riesgo bajo.

# Tratamiento



- **Quimioterapia basada en antraciclinas**
- Los regímenes que se usan más comúnmente son la doxorubicina más ciclofosfamida (AC) o fluorouracilo , doxorubicina y ciclofosfamida (FAC).
- Aunque parece que el cáncer de mama gestacional puede tratarse de manera segura con quimioterapia durante el 2do y 3er trimestre, se sabe menos acerca de las secuelas tardías, como función cardíaca y fertilidad.
- Aunque los niños y adultos que reciben antraciclinas corren el riesgo de desarrollar una cardiomiopatía relacionada con la dosis, la exposición intrauterina a las antraciclinas no parece tener un riesgo significativo de cardiotoxicidad clínica.
- Existen varios casos de muerte fetal intrauterina después de la exposición a idarubicina o epirubicina, debido a esto, se prefiere la doxorubicina en el embarazo



# Tratamiento



- **Taxanos**

- Se están ampliando los datos de seguridad sobre el uso de taxanos durante el embarazo. Parece ser factible y seguro durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, con una toxicidad materna, fetal o neonatal mínima.

- **Trastuzumab**

- Contraindicado durante el embarazo. Puede dar lugar a oligohidramnios, que en algunos casos puede provocar hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal.
- La lactancia debe ser interrumpida durante su uso y durante los 6 meses posteriores a la última dosis.

- **Otros**

- Metotrexato contraindicado en todas las etapas del embarazo por su efecto abortivo y su potencial teratogénico.
- Ciplastino sin evidencia clara de uso seguro en el embarazo

# Tratamiento



- **Tamoxifeno** (modulador selectivo del receptor de estrógeno)
- Se evita el uso durante el embarazo. Se ha asociado con sangrado vaginal, aborto espontáneo, malformaciones congénitas y muerte fetal.
- Además, se desconocen los efectos a largo plazo y si puede aumentar los cánceres ginecológicos en la descendencia.
- Dado que el tamoxifeno puede suprimir la lactancia posparto y no se conoce su excreción en la leche materna, debe evitarse su uso durante este período.
- Teniendo en cuenta los beneficios potenciales de la terapia con tamoxifeno y la disponibilidad de opciones de tratamiento alternativas, se debe tomar la decisión de evitar o interrumpir la lactancia o de evitar o suspender el tamoxifeno.

# Lactancia materna



- Muchos fármacos citotóxicos, especialmente los agentes alquilantes, se excretan en la leche materna
- Se ha descrito neutropenia neonatal en lactantes amamantados durante el tratamiento materno con ciclofosfamida.
- Además, poco se sabe sobre la excreción de agentes hormonales en la leche materna.
- Como regla general, se debe evitar la lactancia materna en mujeres mientras reciben quimioterapia, trastuzumab y terapia hormonal.

# Momento del parto



- Si es posible, el parto debe ser después de las 34 o más semanas de gestación, previa demostración de la madurez pulmonar fetal.
- Previo al parto, realizar recuento de glóbulos blancos y plaquetario a la madre para reducir el riesgo potencial de complicaciones infecciosas y sangrado por trombocitopenia.
- La quimioterapia debe evitarse durante 3-4semanas antes del parto por riesgo de mielosupresión neonatal transitoria y las posibles complicaciones de la sepsis y potencial muerte.

# Interrupción voluntaria del embarazo



- La decisión de continuar o interrumpir el embarazo debe ser individualizada y realizada por una mujer totalmente informada en conjunto con su médico, siempre y cuando esté indicada.
- La interrupción temprana del embarazo no mejora el resultado del cáncer de mama gestacional
- Además de las razones habituales para la interrupción del embarazo, se deben considerar otros factores:
  - Si está dispuesta a asumir un posible riesgo de toxicidad fetal o complicaciones del tratamiento durante el embarazo.
  - Su pronóstico y capacidad para cuidar a su descendencia.
  - El efecto del tratamiento del cáncer de mama en la fertilidad futura.



# Pronóstico

- **Salud materna** : no existe un impacto negativo en la supervivencia y no empeoran los resultados del tratamiento.
- **Embarazo y resultado infantil** : los datos sugieren que el desarrollo temprano en niños nacidos de mujeres con cáncer parece ser similar al de niños de la misma edad gestacional, independientemente de la exposición a radiación o quimioterapia en el útero.

# Seguimiento del embarazo



- Se requiere un control cuidadoso y continuo del embarazo por parte del ginecoobstetra y del oncólogo.
- Para las mujeres con cáncer de mama durante el embarazo, se desconoce el riesgo de cáncer para el feto, aunque rara vez se ha informado la transmisión vertical del cáncer a la placenta.
- La confirmación de la edad gestacional y la fecha prevista del parto son importantes, ya que ambos son factores importantes en la planificación del tratamiento.

# Conclusiones



- Aunque el cáncer de mama es uno de los cánceres más comunes asociados con el embarazo, el cáncer gestacional es un evento relativamente poco frecuente.
- La incidencia parece estar aumentando a medida que más mujeres retrasan la maternidad.
- El índice de sospecha debe ser alto en mujeres embarazadas con una masa mamaria.
- El tratamiento debe ser abordado con intención curativa, bajo las mismas pautas que para pacientes no embarazadas, con algunas consideraciones para proteger al feto.
- Los datos muestran que los resultados del tratamiento son equivalentes al cáncer de mama en mujeres no embarazadas, siempre que el paciente reciba una terapia estándar y oportuna.
- Algunos datos sugieren que el tratamiento de cáncer diagnosticado en el período posparto produce peores resultados, pero la causa sigue sin estar clara.
- Hasta la fecha, no hay evidencia de que un embarazo posterior al tratamiento del cáncer gestacional empeore el pronóstico.

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Seminario N° 119

# Cáncer de Mama y

# Embarazo

Dra. Valeria Véliz Valle

Dr. Daniel Martín, Dr. Juan Guillermo Rodríguez,

Dra. Daniela Cisternas

Becada Ginecología y Obstetricia

Universidad de Chile

