

COMPORTAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL EMBARAZO. EXPERIENCIA 2010-2022

WLADIMIR J VILLEGAS R, KARLEN F PÉREZ H, LUIS A FAGÚNDEZ S.

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO DEL INSTITUTO VENEZOLANO DE LOS SEGUROS SOCIALES.

RESUMEN

El cáncer de mama asociado al embarazo es infrecuente supone un reto tanto diagnóstico como terapéutico para todas las especialidades involucradas en su conducta.

OBJETIVO: Analizar el comportamiento del cáncer de mama asociado al embarazo en pacientes del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales período comprendido entre enero 2010 y diciembre 2022. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal realizado en el Servicio de Patología Mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. 10 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. **RESULTADOS:** Edad media $29 \text{ años} \pm 3$, siendo el 40 % diagnosticados durante el puerperio, en el 100 % de los casos la histología fue carcinoma ductal infiltrante y el subtipo molecular Her2neu+ el más frecuente, representando el 30 %. 70 % de las pacientes recibió quimioterapia neoadyuvante e igual número se realizó mastectomía radical modificada tipo Madden. A 5 años de seguimiento, la supervivencia libre de enfermedad fue del 90 %. **CONCLUSIÓN:** Las estrategias para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de mama asociado al embarazo deben ser individualizadas, considerando edad de gestación, deseos de las pacientes, el marco legal vigente y los riesgos y beneficios para la salud materno fetal.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, embarazo, tratamiento, cirugía.

SUMMARY

The breast cancer during the pregnancy is unusual and it is very challenging both for the diagnosis and the therapeutic.

OBJECTIVE: We analyze the breast cancer during the pregnancy behaviors in the patients at the Hospital Oncology Service of the Venezuelan Social Security between January 2010 and December 2022. **METHODS:** A retrospective, descriptive and transversal study was conducted at the Breast Service of the Hospital Oncology Service of the Venezuelan Social Security. 10 patients meet the inclusion criteria. **RESULTS:** The mean age was 29 ± 3 year, the 40 % of the cases were diagnosed during the puerperium, representing the 100 % the infiltrating ductal carcinoma and being Her2neu+ was the most common molecular subtype, in the 30 %. The 70 % of the patients had chemotherapy prior to surgery, and also them in the 70 % of the cases a modified radical mastectomy was performed. After 5 years of follow up, the free survival was around 90 %. **CONCLUSION:** The strategies for the diagnosis, the staging and the treatment for the breast cancer during the pregnancy must be individualized, taking into consideration the gestational age, patient's desire, legal framework, and risk and the benefits for the maternal fetal health.

KEY WORDS: Breast, cancer, pregnancy, treatment, surgery.

Recibido: 05/01/2024 Revisado: 16/02/2024

Aceptado para publicación: 31/03/2024

Correspondencia: Dr. Wladimir Villegas.

Dirección: Servicio Oncológico Hospitalario del
Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Tel:

0414.449.76.38. E-mail: wladimirvillegasr@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons*
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0
International License

INTRODUCCIÓN

El embarazo representa múltiples cambios fisiológicos, enfocados en adaptarse a las exigencias del desarrollo de un nuevo ser, ocurriendo varios de estos en las glándulas mamarias, tales como el aumento de su tamaño y vascularización, el oscurecimiento del complejo areola pezón (CAP), sensación de tensión o presión y mayor prominencia de los tubérculos de Montgomery^(1,2), por acción directa del aumento del estrógeno. Dichos cambios tienen implicaciones clínicas, imagenológicas e histológicas en el tejido mamario.

Como consecuencia del influjo hormonal en las mamas, también se pueden desarrollar nuevas lesiones o modificar algunas ya existentes. La mayoría de estas suelen corresponder a patologías benignas⁽³⁾, sin embargo, ante estos hallazgos durante el embarazo la paciente debe ser referida a un especialista en mastología, evaluada desde el punto de vista imagenológico y discutida con un equipo multidisciplinario para la toma de decisiones referente a su conducta⁽⁴⁾.

Toda lesión de la mama identificada durante el embarazo o puerperio, con características sospechosas, deben ser analizadas histológicamente, con el fin de descartar el diagnóstico de cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE), el cual se define como aquel cáncer diagnosticado durante la gestación o dentro de 1 año posterior al parto^(5,6), siendo esta la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en el embarazo. El CMAE tradicionalmente ha tenido una baja incidencia, representando 1 de cada 3 000 a 10 000 cánceres diagnosticados durante la gestación, variando del 0,2 % al 2,6 % de los casos), no obstante, ha habido un ascenso en su incidencia en las últimas dos décadas, siendo este fenómeno atribuible principalmente a la decisión de las mujeres de retrasar cada vez más la maternidad⁽⁷⁾.

Dada la baja incidencia del CMAE y la consecuente escasez de estudios prospectivos que investiguen el tema, su diagnóstico y manejo constituyen un reto, especialmente al momento de indicar estudios de extensión o tratamiento sistémico, quirúrgico y/o de radioterapia (RT), que puedan suponer un riesgo para el bienestar materno fetal o la seguridad de la lactancia⁽⁸⁾.

Finalmente, en relación con el pronóstico del CMAE tampoco parece haber consenso. Los reportes en la literatura son variados. Algunas investigaciones han concluido una mayor tasa de mortalidad para las pacientes con diagnóstico de CMAE mientras que otros reportan resultados similares en cuanto a período libre de enfermedad (PLE) y supervivencia global (SG)⁽⁸⁾.

OBJETIVO

Analizar el comportamiento del cáncer de mama asociado al embarazo en pacientes del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOHIVSS), en el período comprendido entre enero 2010 y diciembre 2022.

Como objetivos secundarios se han planteado 1. Determinar la incidencia del CMAE en HNE SOH. 2. Identificar el comportamiento clínico patológico del CMAE. 3. Describir los tratamientos indicados en pacientes con CMAE y 4. Estimar el PLE y tasas de recurrencia de pacientes con CMAE.

MÉTODO

Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal.

Población y muestra

Estuvo representada por las historias clínicas de las pacientes femenina, mayores 18 años con diagnóstico de cáncer de mama, quienes

estuviesen embarazadas o hasta un (1) año de posparto al ser diagnosticadas y tratadas en el Servicio de Patología Mamaria (SPM) del SOH IVSS en el período comprendido entre enero 2010 a diciembre 2022. El muestreo fue intencional y no probabilístico, establecido sobre la base de los casos registrados en el Departamento de Historias Médicas.

Criterios de inclusión

1. Pacientes femeninas, mayores 18 años, embarazadas o hasta un año de posparto con diagnóstico de cáncer de mama.
2. Cirugía realizada en el servicio de Patología Mamaria del HNE SOH.
3. Pacientes que acudieron a seguimiento (control) al HNE SOH por al menos 2 años continuos de consultas sucesivas posterior a la intervención quirúrgica.
4. Biopsias procesadas y/o revisadas por el servicio de Anatomía Patológica.

Criterios de exclusión

1. Historia clínica no disponible o con información incompleta
2. Pacientes no embarazadas o con más de 1 año de posparto al momento del diagnóstico y/o tratamiento.

RESULTADOS

De 13 pacientes con diagnóstico de CMAE, 10 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio de estas fue 29 años ± 3 , siendo el 40 % diagnosticadas durante el puerperio (hasta un año posterior al parto) y el 30 % en el primer trimestre de gestación. El tamaño tumoral promedio por ultrasonido fue de 45 mm ± 26 , siendo la axila ecográficamente negativa en el 70 %. Los estadios clínicos más frecuentes fueron IIA y IIIA representando el 33,3 % cada uno.

Cuadro 1. Distribución de pacientes embarazadas con cáncer de mama de acuerdo a las características clínicas radiológicas

Variables	n	%
N	10	
Edad (años) (*)	29 $\pm$ 3	
Trimestre del diagnóstico		
1 ^{er} trimestre	3	30,0
2 ^o trimestre	2	20,0
3 ^{er} trimestre	1	10,0
Puerperio	4	40,0
Tamaño tumoral US (mm) (**)	45 $\pm$ 26	
Estadio clínico		
IIA	1	11,1
IIB	3	33,3
IIIA	2	22,2
IIIB	3	33,3
Estado axilar por US		
Positiva	3	30,0
Negativa	7	70,0

(*) media $\pm$ desviación estándar

Respecto a las características histopatológicas, el 60 % de los tumores se reportó grado histológico 3. Según el perfil de inmunohistoquímica (IHQ) el 30 % se concluyó Her2 enriquecido, 20 % triple negativo, 20 % Luminal B her2+ y 20 % Luminal B her2 negativo.

En cuanto a las estrategias terapéuticas, en el 70 % de los casos se indicó y cumplió quimioterapia sistémica neoadyuvante (QNAD); la mastectomía radical modificada (MRM) fue la cirugía indicada en el 70 % de las pacientes. Solamente al 10 % de las pacientes se les ofreció cirugía preservadora (CP). Y aunque el 80 % de las pacientes tuvieron indicación de RT adyuvante, solo el 60 % la cumplió.

Cuadro 2. Distribución de pacientes embarazadas con cáncer de acuerdo a variables histopatológicas.

Variables	n	%
Histología		
Carcinoma ductal infiltrante	10	100
Receptores		
RE positivo	4	40,0
RP positivo	5	50,0
Her2+	5	50,0
Inmunofenotipo		
Luminal A	1	10,0
Luminal B (Ki67>20)	2	20,0
Her2 +	3	30,0
TN	2	20,0
Luminal B Her2+	2	20,0
Grado nuclear		
Grado 1	0	0,0
Grado 2	4	40,0
Grado 3	6	60,0

(*) media $\pm$ desviación estándar**Cuadro 3.** Distribución de pacientes embarazadas con cáncer de acuerdo a variables terapéuticas.

Variables	n	%
QT neoadyuvante	7	70,0
Tipo de cirugía		
Parcial	1	10,0
Radical	7	70,0
Total + BGC	2	20,0
RT adyuvante		
Sí cumplió	6	60,0
No cumplió	2	20,0
Sin indicación	2	20,0

(*) media $\pm$ desviación estándar

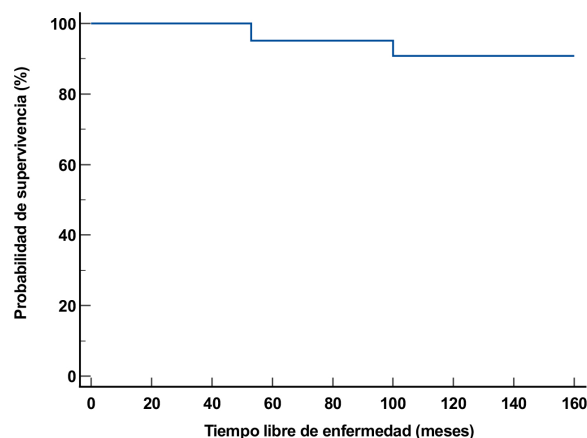
Pese a que la tasa de respuesta patológica no fue reportada en la mayoría de los casos, (60 % sin reporte en la axila y 50 % en la mama), en aquellas donde se registró este parámetro, dominó un grado 3 de Miller y Payne, en el 20 % de los casos, para la mama, y clase B en 20 % para la axila.

Cuadro 4. Distribución de pacientes embarazadas con cáncer de acuerdo a variables terapéuticas.

Variables	n	%
Respuesta patológica mama		
Grado 1	1	10,0
Grado 2	1	10,0
Grado 3	2	20,0
Grado 4	0	0,0
Grado 5	1	10,0
NR	5	50,0
Respuesta patológica axila		
A	1	10,0
B	2	20,0
C	1	10,0
D	0	0,0
NR	6	60,0

(*) media $\pm$ desviación estándar

El tiempo supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años, en promedio fue superior al 90 %.



Tiempo	Probabilidad de supervivencia
24	100,0
48	100,0
72	95,1
96	90,8
120	90,8
144	90,8
153	90,8

Media de supervivencia = 160 (IC-95 %: 151- 170 meses)

Figura 1. Supervivencia libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

El CMAE, aunque infrecuente, es la neoplasia maligna más frecuente durante el embarazo. Se ha establecido que hasta el 9,6 % de las pacientes menores de 30 años con cáncer de mama (CM) estarán embarazadas al momento del diagnóstico ⁽⁶⁾, lo cual es consistente con el grupo etario de nuestra revisión, en donde la edad promedio fue 29 años, aunque se ha descrito que, en pacientes mayores de 40 años, puede alcanzar tasas superiores al 10 % ^(7,9). Esto se explica por una tendencia a retrasar la edad de maternidad, por factores sociales, económicos y culturales

en países desarrollados, lo que puede esclarecer la disparidad en cuanto a la edad de diagnóstico del CMAE entre poblaciones anglosajonas o europeas y nuestra población.

Se debe destacar que el 40 % de nuestras pacientes se diagnosticó en el puerperio (hasta 1 año); lo que se ajusta a la definición del CMAE ^(5,6), aunque algunos autores han sugerido que se debe analizar e investigar como entidades separadas aquel CM diagnosticado durante la gestación y el que se diagnostique posterior al parto, planteando incluso extender el tiempo de este último hasta los 5 años posparto, siendo esto sustentado en que solo entre el 0,2 % y 2,6 % de los casos definido como CMAE se dan durante la gestación propiamente, mientras que hasta el 55 % de los CM en pacientes <45 años serán diagnosticados entre 5 a 10 años luego del parto ⁽¹⁰⁾.

En relación con la sintomatología, el 100 % de nuestras pacientes consultaron por un nódulo palpable al autoexamen de mama lo cual suele constituir el signo cardinal en CMAE ^(7,11), siendo evaluadas en primera instancia en centros foráneos, conduciendo a un probable retraso en el diagnóstico al atribuir la presencia de la masa palpable a cambios propios del embarazo o la lactancia, lo que podría justificar que el 50 % de nuestras pacientes fueron diagnosticadas en estadios avanzados (estadios T IIIA, IIIB) ^(2,3,11).

Desde el punto de vista comportamiento clínico e histológico, en nuestras pacientes se evidenció que los estadios más frecuentes fueron IIB y IIIB, cada uno representando el 33,3 % de los casos. Asimismo, el 60 % de los tumores diagnosticados tenían un alto grado histológico (G3) y el 50 % receptores hormonales negativos (30 % tumores Her2+ y 20 % TN). Estos datos son cónsonos con los descritos por Amant F y col., quienes reportaron en su análisis que las pacientes con CMAE, el estadio II fue el más frecuente (60,1 %) y la mayoría fueron G3 (74,0 %), con una tasa de tumores receptores hormonales negativos

del 48,4 %, datos similares a los reportados por Loibel S y col., al evidenciar entre 71 %-100 % de tumores tipo ductales infiltrantes, 49 %-95 % tumores G3 en el CMAE ^(12,13).

Aunque se ha descrito una tendencia a una mayor afectación ganglionar axilar en el CMAE ^(7,13) en nuestro estudio, solamente en el 30 % de las pacientes se evidenciaron adenopatías sospechosas desde el punto de vista ecográfico, y una sola paciente tenía punción y aspiración con aguja fina (PAAF) realizada, la cual reportó positivo para malignidad.

Al abordar el tratamiento del CMAE, algunos aspectos terapéuticos como la interrupción del embarazo, QNAD, CP o reconstrucción inmediata (RI), el ganglio centinela (GC) y la RT pueden ser controversiales, por lo cual, y en concordancia con las guías establecidas se recomienda que cada una de las pacientes sean individualizadas, considerando la edad gestacional, estadio clínico y las preferencias tanto de la paciente como de la familia ^(13,14). Por ende, una vez evaluados y discutidos los riesgos beneficios de las opciones terapéuticas en nuestro servicio, al 70 % de las pacientes se indicó y cumplió QNAD, conducta similar al *MD Anderson*, quienes indicaron QNAD a 24 pacientes, durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, sin evidenciar complicaciones para el feto ⁽¹⁵⁾.

El 40 % de nuestra población expresó Her2+, lo cual concuerda con los perfiles de inmunohistoquímica reportados en el CMAE, pero el uso de terapias anti Her2+ durante el embarazo está contraindicado y debe ser empleado posterior a la gestación ⁽¹⁶⁾.

La resolución quirúrgica como estrategia terapéutica ha demostrado bajas tasas de morbilidad o mortalidad materno fetal en cualquier trimestre del embarazo, siendo recomendada como piedra angular en el tratamiento del CMAE y se sugiere sea realizada según las indicaciones de las guías para pacientes no embarazadas. Asimismo, la CP y/o RI no

están contraindicadas durante la gestación, siendo en esta última opción el uso de prótesis lo recomendado ^(14,15,17).

Respecto a la BGC al menos dos estudios, aunque con muestras pequeñas, han demostrado que realizado con ^{99m}Tc, tiene tasas de detección del 100 %, con nulos efectos sobre el feto y baja o nula tasa de recurrencia axilar ^(18,19).

En consonancia con los reportes del manejo quirúrgico del CMAE el 100 % de las pacientes en nuestra revisión se realizó resolución quirúrgica, incluido el 60 % que se diagnosticó durante la gestación; siendo la MRM la elección en el 70 % de los casos; se ofreció CP en el 10 % de los casos (una paciente diagnosticada 3^{er} trimestre y posterior a QNAD), y el GC se realizó en el 20 %, un caso 3^{er} trimestre y otro en una paciente diagnosticada a los 6 meses del parto. Ninguna paciente se realizó RI.

La RT surge como una de las opciones terapéuticas más controversiales en el CMAE, en la actualidad el ultra fraccionamiento parece ser una opción con mayor seguridad en pacientes embarazadas ⁽⁷⁾. En nuestro estudio al 80 % de las pacientes se les indicó RTE adyuvante, siendo cumplido solo por el 60 % de estas; aquellas que no lo cumplieron recayeron durante el seguimiento.

Aunque en este estudio describimos las tasas de respuesta patológica del CMAE, no se encontraron reportes o estudios en la bibliografía que analicen o describan la implicación clínica ni pronóstica de esta variable.

Finalmente, el PLE de nuestras pacientes durante un seguimiento de más de 10 años en promedio es superior al 90 %, similar a lo reportado por Cardonick y col., quienes reportaron PLE del 86 % para estadios II y III, lo cual sugiere que no existe diferencias con aquellas pacientes con CM no asociado al embarazo ⁽⁹⁾.

En conclusión, el CMAE es una entidad infrecuente, que supone tanto un reto diagnóstico como terapéutico. Las estrategias para el

diagnóstico, estadificación y tratamiento deben ser individualizadas, considerando la edad de gestación, los deseos de la paciente, el marco legal vigente y los riesgos y beneficios para la salud materno fetal, previa discusión con un equipo multidisciplinario.

La resolución quirúrgica es la piedra angular del tratamiento y puede incluir CP, RI con implantes y GC con ^{99m}Tc , asimismo, la quimioterapia (QNAD o adyuvante) y la RT son herramientas que puede disminuir las tasas de recurrencia. Por su parte, tanto las terapias biológicas como la hormonal deben ser indicadas luego del parto (o cesárea) y nunca durante la gestación.

Por último, se plantea analizar a futuro, el comportamiento clínico patológico del CM, en aquellas pacientes diagnósticas durante el embarazo y aquellas cuyo diagnóstico sea posterior a la gestación, con intención de definir si existen diferencias entre estos dos grupos. También se sugiere hacer énfasis y explorar las implicaciones pronósticas y clínicas de la respuesta patológica en el CMAE.

REFERENCIAS

1. Carillo-Mora P, García A, Soto M, Rodríguez G, Pérez J, Martínez D. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. *Rev Facultad Med UNAM*. 2021;64(1):39-48.
2. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and physiology of the breast during pregnancy and lactation. *Diseases of the breast during pregnancy and lactation*. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252(3):3-7.
3. Langer A, Mohallem M, Berment H, Ferreira F, Gog A, Khalifa D, et al. Breast lumps in pregnant women. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96(10):1077-1087.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 12. Pregnancy and Breast Cancer. 2011. Disponible en URL: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/pregnancy-and-breast-cancer-green-top-guideline-no-12/>
5. Knabben L, Mueller M. Breast cancer and update in the management. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2017;32(1):1-7.
6. Anderson BO, Petrek JA, Byrd D, 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.
7. Boere I, Lok C, Poortmans P, Koppert L, Painter R, Heuvel-Eibrin M, et al. Breast cancer during pregnancy: Epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;82:46-59.
8. Schad A, Slostad J, Rao R. Gestational breast cancer: Current challenges in staging and treatment of breast cancer. *BJM Case Rep*. 2020;13(11):e235308.
9. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes. *Cancer J*. 2010;16(1):76-82.
10. Amant F, Lafrère H, Borges V, Cardonick E, Lambertini M, Loibl S, et al. The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer be used. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):753-754.
11. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology*. 2006;239(1):52-60.
12. Amant F, Nekliudova V, Maggen C, Seither F, Neven P, Chardonick E, et al. Outcome of breast cancer patients treated with chemotherapy during pregnancy compared with non-pregnant controls. *Eur J Cancer*. 2022;170:54-63.
13. Loibel S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer J, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy International recommendations from an expert meeting. *Cancer*. 2006;106(2):237-246.
14. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet*. 2012;379(9815):570-579.
15. Berry D, Theriault R, Holmes F, Parisi V, Booser J, Singletary S, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):855-861.
16. Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: New insights into developmental toxicity testing of

- monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2009;86(4):328-344.
17. Moran BJ, Yano H, Al Zahir N, Farquharson M. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007;8(6):536-544.
18. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatore F, Sironi R, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(1):78-83.
19. Khera S, Kiluk J, Hasson D, Meadde T, Meyers M, Dupont E, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J.* 2008;14(3):250-254.