



Cáncer asociado al embarazo

Carla Cristina Mazo Cardona

Residente III año

Ginecología y Obstetricia

Universidad de Antioquia

Introducción

La incidencia de cáncer asociado al embarazo es baja y complica alrededor del 0.1% de todos los embarazos; únicamente en los Estados Unidos se reportan alrededor de 5.000 casos por año. (tabla 1) En la actualidad se ha incrementado el número de casos, debido a que muchas mujeres postergan la maternidad a edades más avanzadas. El diagnóstico y tratamiento constituyen un gran reto para el equipo médico, la paciente y la familia, ya que muchos síntomas iniciales del cáncer pueden confundirse con los cambios fisiológicos del embarazo.

Las neoplasias que más frecuentemente se asocian al embarazo son el cáncer de cérvix y el cáncer de mama. El cáncer de cérvix, por fortuna, la mayoría de veces se diagnostica en estadios preinvasivos y tempranos de la enfermedad;

infortunadamente el cáncer de mama no corre con la misma suerte, ya que la mayoría de veces se diagnostica en estadios III y IV. lo que hace que el pronóstico sea desfavorable.

Tabla 1. Incidencia de cáncer durante el embarazo

Tipo de cáncer	Incidencia por cada 100.000 embarazos
Cáncer de cérvix	100-1000
Cáncer de mama	10-40
Enfermedad de Hodking	10-50
Melanoma maligno	14-100
Cáncer ovario	2-8

Tomado de: David Pereg a, and col. Cancer in pregnancy: Gaps, challenges and solutions. Cancer Treatment Reviews (2008) 34, 302– 312

En esta revisión se hará énfasis en el diagnóstico y manejo de las tres neoplasias más frecuentemente asociadas al embarazo: el cáncer de cérvix, cáncer de mama y las malignidades hematológicas, que juntas reúnen el 75% de los cánceres asociados al embarazo.

Cáncer de cérvix

El cáncer invasor de cérvix es la neoplasia maligna que más comúnmente se asocia al embarazo. La incidencia es de 0,45 a 1 por cada 1.000 embarazos, junto con el carcinoma *in situ* que ocurre en 1 de cada 750 embarazos (3). El cáncer cervical se detecta a menudo en etapas preinvasivas e invasivas tempranas gracias al tamizaje citológico que se realiza en el control prenatal.

Los estadios iniciales del cáncer de cérvix a menudo son asintomáticos y se detectan por el tamizaje citológico; por el contrario, en los estadios avanzados los signos y síntomas pueden ser a menudo mal interpretados como síntomas comunes del embarazo tales como leucorrea, hemorragia, manchado, sinusorragia o dolor en el sacro.

El tamizaje citológico se debe realizar a todas las mujeres mayores de 20 años en el primer control prenatal, ya que muchas mujeres buscan atención médica sólo durante el embarazo. La prevalencia de resultados anormales de la citología durante el embarazo puede llegar hasta a un 20% en algunas poblaciones de alto riesgo (4). Es indispensable

anotar en la ficha que se va a enviar con la muestra citológica que la paciente se encuentra embarazada, ya que estas muestras citológicas son más difíciles de interpretar. Los cambios hormonales causan modificaciones en el epitelio escamoso y glandular incluyendo hiperplasia y atipia reactiva; también se pueden observar otros fenómenos como reacción de Arias Stella (cambios de hiperplasia epitelial que simulan malignidad), células del citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto, células de metaplasia inmadura que pueden ser confundidas con células de lesiones intraepiteliales de alto grado.

Enfoque de la citología alterada en la mujer embarazada

El enfoque inicial debe hacerse según Las Guías de la Asociación Americana de Colposcopia y Patología Cervical (5). Hay que tener en cuenta que las embarazadas pertenecen al grupo de "poblaciones especiales" y algunas recomendaciones varían cuando se comparan con la mujer no embarazada.

En el siguiente cuadro (tabla 2) se resume la conducta a seguir frente a un resultado anormal de la citología en la mujer embarazada.

Un gran porcentaje de mujeres embarazadas con citología alterada van a necesitar colposcopia, razón por la cual es importante tener en cuenta que el aspecto colposcópico del cérvix también cambia en el embarazo. En el primer trimestre se puede observar edema, coloración oscura o azulosa y friabilidad que pueden dificultar la colposcopia. A medida que el embarazo progresa, la decidualización del estroma puede aparecer como placas acetoblancas con vasos sanguíneos superficiales, el estroma puede tornarse azulado por el aumento del número de capilares; la metaplasia inmadura puede simular áreas acetoblancas y la presencia de vasos y punteado fino podrían confundirse con mosaicos, hallazgos sugestivos de displasias de bajo grado. La vasodilatación hace ver los vasos sanguíneos intraepiteliales más grandes, lo que magnifica las lesiones y las hace ver más graves; estos cambios fisiológicos constituyen un reto para el colposcopista, el cual debe contar con la suficiente experiencia en este tipo de pacientes.

Enfoque de la colposcopia-biopsia alterada en la mujer embarazada

Este enfoque también debe hacerse según Las guías de la Asociación Americana de Colposcopia y Patología Cervical (6), las cuales se resumen a continuación (tabla 3):

Tabla 2. Enfoque de la mujer embarazada con citología alterada

Resultado de la citología	Conducta
ASCUS (células atípicas de significado indeterminado)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si la paciente es menor de 20 años se prefiere observar y repetir la citología en 12 meses. 2. Si la paciente es mayor de 20 años se recomienda seguir cualquiera de las siguientes conductas: <ul style="list-style-type: none"> • Repetir la citología a los 6 meses • Colposcopia (se sugiere diferirla a la 6 semana posparto) • Realizar test de PVH. <p>No realizar Curetaje endocervical.</p>
ASC-H (células escamosas atípicas que no excluyen LIE-A)	<p>Colposcopia. No realizar Curetaje endocervical.</p>
LIE-BG (lesión intraepitelial de bajo grado)	<ol style="list-style-type: none"> 1. En mujeres menores de 20 años se repite la citología a los 12 meses. 2. En mujeres mayores de 20 años se debe realizar colposcopia que se puede diferir hasta las 6 semanas post parto. <ul style="list-style-type: none"> • En mujeres con colposcopia no sospechosa de NIC 2 ó 3 se recomienda control con colposcopia y citología 6 semanas post parto. • Colposcopia realizada por un experto, se debe tomar biopsia de lesiones sugestivas de NIC 2, 3 o cáncer
LIE-AG (lesión intraepitelial de alto grado)	<ul style="list-style-type: none"> • Control con la citología y colposcopia 6 semanas después del parto para las mujeres embarazadas con LIE- AG en quien no se diagnostica NIC 2 ó 3. • Colposcopia
AGC (células glandulares atípicas) y AIS	<p>Nunca realizar Curetaje endocervical ni biopsia endometrial</p>

Tabla 3. Enfoque de la mujer embarazada con colposcopia alterada

Resultado de la colposcopia-biopsia	Conducta
NIC 1 (Neoplasia intraepitelial grado 1)	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento. • El tratamiento de un NIC 1 en la embarazada se considera “inaceptable” • Citología y colposcopia cada 12 semanas • La biopsia se recomienda sólo si la lesión empeora o si la citología sugiere cáncer invasor.
NIC 2 y 3 (Neoplasia intraepitelial grado 2 y 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Control con citología y colposcopia 6 semanas post parto. • Un diagnóstico por procedimientos escisionales sólo se recomienda si se sospecha invasión.

Indicaciones de conización en el embarazo

Las indicaciones de conización en el embarazo incluyen: microinvasión o adenocarcinoma *in situ* en una biopsia por sacabocado o una alta sospecha de invasión por citología o colposcopia que no ha podido ser confirmada.

La conización en el embarazo se asocia con una morbilidad alta principalmente hemorragia, infección, pérdida del embarazo o parto pre término. El riesgo de la hemorragia depende del trimestre en el que se realice la conización, siendo mayor en el tercer trimestre, con pérdidas de más de 500ml de sangre en el 10% de las pacientes, 5% de muertes fetales, parto pretérmino y corioamnionitis en un 10% a 15%. (4)

Control postparto

El cérvix sufre cambios de remodelación y reparación en el período posparto, por esta razón se sugiere hacer la valoración mínimo a las 6 semanas postparto. En la mayoría de los estudios, las lesiones de bajo grado son más propensas a la regresión (como ocurre en no embarazadas) en porcentajes que van desde un 36% al un 70%. Las tasas de regresión para lesiones de alto grado y carcinoma *in situ* son de 48% al 70%, respectivamente, y la progresión a cáncer del 0,4% (3,4).

Carcinoma invasor

Una vez diagnosticado el cáncer se requiere de un equipo multidisciplinario, incluyendo ginecólogos oncólogos, especialistas en medicina materno-fetal, neonatólogos, radioterapeutas, oncólogos clínicos y psicólogos.

La clasificación del cáncer de cuello del útero se basa en el examen clínico, los hallazgos histológicos y los estudios de extensión. Estos resultados se clasifican de acuerdo con la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (tabla 4) (7).

Estudios de extensión

La radiografía de tórax con protección abdominal expone al feto a una cantidad mínima de radiación y debe ser solicitada en pacientes con enfermedad macroscópica para evaluar metástasis pulmonares mayores de 1cm. La resonancia magnética ha demostrado ser útil para predecir la infiltración del parametrio hasta en un 93% (4), también tiene una alta sensibilidad (88%) y especificidad (91%) en la predicción de metástasis ganglionares mayores de 1cm. Se aclara que estos datos se extrapolan de mujeres no embarazadas.

Tratamiento

En la actualidad sólo se cuentan con unos pocos estudios debido a la baja incidencia de esta patología, a pesar de la falta de estudios aleatorizados; las siguientes directrices se deben tener en cuenta para enfocar el tratamiento:

- Conservar la vida de la madre.
- Tratar la enfermedad curable maligna.
- Proteger al feto de los efectos nocivos del tratamiento del cáncer.

La mayoría de las mujeres diagnosticadas con cáncer de cuello uterino durante el embarazo se encuentran en estadios tempranos. Las decisiones sobre el tratamiento y la vía del parto dependen del estadio, del trimestre en el que se realice el diagnóstico y el deseo de la madre y su familia.

Tabla 4. Clasificación del cáncer de cervix

Estadio	Descripción
	Carcinoma confinado al cérvix.
I	
IA	Carcinoma microinvasor, sólo puede diagnosticarse por microscopio.
IA1	Invasión estromal de <3 mm en profundidad y en extensión de <7 mm.
IA2	Invasión estromal de >3 mm y no > 5 mm en profundidad y en extensión de <7 mm.
IB	
IB1	
IB2	Lesión clínicamente visible < 4 cms en su diámetro mayor. Lesión clínicamente visible > 4 cms en su diámetro mayor.
II	Carcinoma que invade más allá del útero, pero que no llega a pared pélvica o al tercio inferior de la vagina.
IIA	Sin invasión a parametrios
IIA1	Lesión clínicamente visible <4 cms en su diámetro mayor.
IIA2	Lesión clínicamente visible >4 cms en su diámetro mayor.
IIB	Con invasión de parametrios.
III	El tumor se extiende hasta la pared pélvica y/o compromete el tercio inferior de la vagina y/o hidronefrosis o riñón no funcional.
IIIA	Tumor que compromete el tercio inferior de la vagina sin extensión a la pared pélvica.
IIIB	Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón no funcional.
IV	El tumor se extiende más allá de la pelvis verdadera o que compromete mucosa vesical o rectal.
IVA	Compromiso de órganos adyacentes.
IVB	Compromiso de órganos a distancia.

Tomado de: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 105 (2009) 103-104.

En el estadio IA1 el diagnóstico se confirma con la conización; si los márgenes son negativos, varios estudios han demostrado buenos resultados con la conducta expectante. Si los márgenes de la conización son positivos, el riesgo de enfermedad residual es más alto y en estos casos es necesaria una reconización en el período posparto. (4) En estadios IA2-IB1 y 1B2, si el diagnóstico se realizó en el tercer trimestre, la relación riesgo-beneficio favorece retrasar el tratamiento hasta la maduración pulmonar del feto, ya que de 6 a 12 semanas

de retraso en todos los estadios tempranos no se ha demostrado que empeore el pronóstico global o la supervivencia de la madre (3); además, se reduce la morbilidad y mortalidad fetal. El manejo definitivo se realiza con la cesárea seguida de histerectomía radical con linfadenectomía pélvica y preservación de ovarios en un solo tiempo quirúrgico (3).

El tratamiento del cáncer de cérvix invasor diagnosticado en el primer y segundo trimestre puede ser un poco más complicado y la clave del manejo está en el deseo de la madre. Si la gestación es menor de 20 semanas se recomienda histerectomía radical con linfadenectomía pélvica con feto *in situ* en los estadios IA2 y IB. En tumores estadios IB2 existe una probabilidad de 88% de necesitar radioterapia o radioterapia más quimioterapia después del manejo quirúrgico, por este motivo si el embarazo es no deseado se puede ofrecer radioterapia de entrada a la paciente. La radioterapia induce el aborto con un promedio de 35 a 40 Gy en un promedio de 20 -24 días (o más si se inició en el segundo trimestre) (8).

En las pacientes que desean mantener su fertilidad, pero son candidatas a tratamiento quirúrgico, la traquelectomía es el procedimiento de elección; las candidatas ideales serían mujeres en estadios IA2 a IB. Hay algunos informes de traquelectomías realizadas durante el embarazo, pero se asocian con una alta tasa de pérdida fetal, por lo que se recomienda hacer el procedimiento posparto. (9)

El cáncer avanzado de cérvix se encuentra raramente en el embarazo. El tratamiento para el estadio IIB-IVA se debe dirigir con intención curativa y el resultado materno debe considerarse por encima del bienestar fetal. La quimioterapia más radioterapia son los pilares y debe iniciarse rápidamente. Los fetos no viables se abortan con la radiación. La radiación en el tercer trimestre se ha descrito y se han reportado fetos con microcefalia y retraso mental. En fetos viables la vía del parto recomendada es la cesárea y la pronta iniciación del tratamiento.

No hay ningún tratamiento curativo para la enfermedad en estadio IVB. Únicamente se recomienda quimioterapia paliativa.

Quimioterapia

La quimioterapia tiene dos funciones en el tratamiento del cáncer de cérvix: tratamiento neoadyuvante y prevenir la enfermedad metastásica. Cuando se adiciona cisplatino a la radioterapia, se ha demostra-

do que mejora la tasa de supervivencia a 5 años en un 12%, cuando se compara con la radioterapia sola. El cisplatino es el medicamento más eficaz en el tratamiento del cáncer de cervix. Existen algunos reportes de efectos adversos con el uso de cisplatino en el embarazo (retardo del crecimiento intrauterino, pérdida moderada de la audición, ventriculomegalia), pero ninguno mostró causalidad directa del cisplatino con el resultado fetal. La quimioterapia se debe suspender 3 semanas antes del parto para recuperar la médula ósea y evitar la neutropenia (efecto secundario conocido del cisplatino).

Vía del parto

En los pacientes con enfermedad IA1 se puede intentar parto vaginal o como alternativa cesárea seguida de histerectomía. En estadios IA2, IB, IIA se recomienda el parto por cesárea seguida de histerectomía radical con la linfadenectomía pélvica y para-aórtica en el mismo tiempo quirúrgico. En estadios tempranos el parto vaginal no está contraindicado, recordando que el tumor macroscópico tiene una mayor probabilidad de hemorragia con el parto vaginal. Varios informes en la literatura han mostrado que puede haber implantación de células tumorales en el sitio de la episiotomía en mujeres que tuvieron parto por vía vaginal.

Pronóstico

El pronóstico de las mujeres diagnosticadas con cáncer de cuello uterino durante el embarazo parece ser similar a las mujeres no embarazadas. Existen pequeños estudios de cohorte, de 50 y 53 pacientes que comparan la supervivencia de mujeres con cáncer de cervix asociado al embarazo con mujeres con cáncer de cervix no embarazadas y ambos grupos mostraron similares tasas de supervivencia (4). El pronóstico y las tasas de supervivencia dependen del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, con tasas a 5 años del 99% para el estadio IA1, el 95% a 98% para estadio IA2, el 90% para el estadio IB1, y el 75% de IB2.

Cáncer de mama asociado al embarazo

Se define como cualquier cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo o en el primer año posparto. El cáncer de mama es más frecuente en mujeres por encima de los 50 años, de las mujeres que lo padecen, sólo el 12% están entre los 20 y 44 años (11); además, es la

segunda neoplasia maligna que más comúnmente se asocia al embarazo, sólo superada por el cáncer de cérvix.

Factores de riesgo

Las mujeres que tienen su primer embarazo después de los 30 años, tienen de dos a tres veces más riesgo de cáncer de mama que las que tienen su primer embarazo antes de los 20 años. En la actualidad es más frecuente esta patología, ya que existe una tendencia cada vez mayor de las mujeres a retrasar la maternidad (10). El 48% de las mujeres con un cáncer de mama precoz tienen historia familiar positiva, y el 9% se asocian con mutaciones BRCA 1 o BRCA 2.

Motivos de consulta

La mayoría de las mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo consultan por masa indolora en el seno; el signo del "rechazo de la leche" ha sido descrito anecdóticamente en los casos cuando el lactante se niega a amamantarse de la mama que alberga carcinoma oculto; muchas veces las mujeres están asintomáticas y en el examen físico, el clínico detecta el nódulo.

El diagnóstico es difícil, ya que los síntomas pueden confundirse con cambios fisiológicos del embarazo, por ejemplo la hipertrofia de las mamas y la nodularidad difusa pueden confundir a la paciente y al médico. El retraso entre los primeros síntomas y la consulta oscila de uno a dos meses; el retardo del diagnóstico durante el embarazo por cada mes puede aumentar el riesgo de compromiso ganglionar en un 0,9% (11), por lo tanto, cualquier nódulo en la mama que persiste por más de dos a cuatro semanas en una mujer embarazada SIEMPRE debe estudiarse.

Afortunadamente sólo el 10% de estos nódulos de mama encontrados en la mujer embarazada terminaran siendo cáncer. Los diagnósticos diferenciales a considerar son: adenomas, fibroadenomas, enfermedad quística, hiperplasia lobular, galactocele, absceso, lipoma, hamartoma y rara vez la leucemias, linfomas, sarcomas, neuromas y tuberculosis.

Diagnóstico

El manejo del nódulo mamario en el embarazo se basa en la conocida triple prueba, que consiste en el análisis combinado del examen físico, las imágenes y la el estudio histológico de la lesión. La precisión

diagnóstica de esta triple prueba se acerca al 100% cuando los 3 componentes concuerdan, bien sea para malignidad o benignidad. Cuando no hay concordancia se debe repetir la biopsia (12).

La exposición a radiación ionizante puede llevar a muerte celular, carcinogénesis y mutaciones de las células germinales. Ningún procedimiento diagnóstico único lleva a un grado tal de exposición a radiación que amenace el bienestar del feto. La exposición a menos de 5 rad no se asocia con un incremento en anomalías fetales o pérdida gestacional. La mayoría de los estudios radiológicos ordenados a la mujer embarazada tienen dosis mucho más bajas de 5 rad (13).

La mamografía con protección abdominal es segura en el embarazo, expone al feto a no más de 200mrad y es un excelente método para detectar microcalcificaciones: una revisión en mujeres embarazadas mostró un 90% de sensibilidad para la detección de características sospechosas de malignidad (12). Entre las desventajas, es importante destacar que el 33% de los tumores malignos presentan características secundarias de malignidad muy sutiles (aumento de densidad de la mama y distorsión arquitectónica), que pueden contribuir a falsos negativos asociados con la mamografía durante el embarazo; además, hay que recordar que en mujeres menores de 35 años el parénquima mamario es muy denso y esta situación se acentúa en el embarazo y la lactancia, pudiendo no ser muy útil en pacientes jóvenes.

La ecografía es una excelente opción en la mujer embarazada con nódulo mamario, pues distingue entre lesiones quísticas y sólidas sin riesgos de irradiación fetal. La sensibilidad es del 100% en la detección de nódulos mamarios.

Diagnóstico patológico

Se recomienda la biopsia con aguja gruesa (TRUCUT) casi siempre guiada por ecografía; el trucut a mano alzada puede llevar a falsos negativos en muchos casos. Algunos de los riesgos de este procedimiento son las infecciones, el sangrado y la fístula de leche (se recomienda vaciar el pecho antes de la biopsia, hielo local y bromocriptina).

Patología

El tipo histológico más frecuente en las embarazadas -al igual que en las no embarazadas- sigue siendo el carcinoma ductal infiltrante. Tienden a ser tumores agresivos, con alta invasión linfovascular, alto grado nuclear y a tener receptores de estrógenos y progesterona nega-

tivos. Estas características histopatológicas e inmunohistoquímicas son similares en las mujeres jóvenes no embarazadas con cáncer de mama.

Estudios de extensión

Los sitios de metástasis más comunes son los pulmones, huesos e hígado, por lo tanto se deben solicitar radiografía de tórax y ecografía hepática. Para las lesiones óseas se recomienda resonancia magnética (RM), si la sospecha de metástasis es muy alta (si hay síntomas o si la enfermedad está en estadios avanzados). El uso de la RM en el embarazo es controvertido, ya que se considera segura porque evita la exposición a rayos X, pero el medio de contraste -como el gadolinio en este caso- está clasificado con categoría C de la FDA, cruza la placenta en altas concentraciones y causa malformaciones fetales en animales. Durante la lactancia, la resonancia magnética se puede realizar, pero la leche debe ser extraída y desechada 48 horas después del procedimiento, debido a que el gadolinio se excreta en la leche materna. La gammagrafía ósea sólo se recomienda en los casos donde la resonancia magnética es dudosa o no está disponible (10, 11, 12, 16, 17, 18).

Tratamiento

El enfoque al cáncer de mama asociado al embarazo es similar a la de mujeres no embarazadas. El objetivo del tratamiento es lograr el control local de la enfermedad y prevenir las metástasis; en lo posible la madre debe cumplir los protocolos de manejo y no retrasar el manejo, a menos que el parto se planee para dentro de las 2 a 4 semanas siguientes. Cuando el diagnóstico se hace en el primer trimestre de la gestación, dependiendo del estadio de la enfermedad, se puede ofrecer la opción de interrumpir el embarazo, después de un asesoramiento cuidadoso e información sobre todos los aspectos (10).

Cirugía

La mastectomía radical modificada ha sido considerada como el estándar de la atención de toda enfermedad resecable durante cada trimestre. Tiene la ventaja de eliminar la necesidad de irradiación de la mama y trata definitivamente la axila. La biopsia de ganglio linfático (centinela) para la estadificación de los ganglios regionales se puede realizar de forma segura durante el embarazo (10).

La seguridad de una intervención quirúrgica durante el embarazo está bien documentada. En casos de estadios tempranos de la en-

fermedad el manejo quirúrgico puede ser aplazado hasta la semana 12 de gestación, ya que el riesgo de aborto espontáneo es mayor durante el primer trimestre. (12)

El uso de la cirugía conservadora de la mama es limitada por los riesgos de la irradiación del feto después de la cirugía. Las candidatas ideales para la cirugía conservadora son pacientes diagnosticadas en el tercer trimestre con el fin de que la radioterapia pueda ser diferida hasta después del parto.

Radioterapia

La radioterapia se debe ofrecer a todas las pacientes en quienes se realiza cirugía conservadora, ya que disminuye en un 50% el riesgo de recaída local.

La dosis terapéutica típica de mama o de una irradiación de la pared torácica es de 50Gy, lo que da lugar a la exposición fetal de 0,05 a 0,15Gy y hasta 2Gy hacia el final de la gestación, ya que el feto se encuentra más cerca del campo de irradiación.

Sus efectos dependen del trimestre en el que se encuentre la paciente: antes y durante la implantación produce muerte embrionaria, durante la organogénesis se pueden presentar malformaciones fetales con la exposición a una dosis superior a 100-200mGy. Durante las semanas 8 -25 el sistema nervioso central es especialmente sensible a la radiación y la exposición a una dosis umbral de 0,1 a 0,2Gy puede disminuir el coeficiente intelectual, mientras que la exposición fetal a 1Gy aumenta la probabilidad de retraso mental grave; además, la exposición fetal a 0,01Gy aumenta la incidencia de cáncer espontáneo infantil y la leucemia en un 40% (11).

Terapia sistémica

La quimioterapia tiene un papel importante como terapia adyuvante y neoadyuvante especialmente en las pacientes que se presentan con enfermedad avanzada.

Aunque todos los agentes quimioterapéuticos que se usan en el tratamiento del cáncer de mama asociado al embarazo se catalogan como categoría D según la FDA, son muy seguros por fuera del primer trimestre. La incidencia de malformaciones fetales con la quimioterapia en el primer trimestre es del 14% al 19%, mientras que en el segundo y tercer trimestre es de tan sólo del 1,3%.

Después de la organogénesis, varios órganos incluyendo los ojos, los genitales, el sistema hematopoyético y el sistema nervioso central siguen siendo vulnerables a quimioterapia, por lo tanto, se recomienda esperar hasta 14 semanas de gestación para iniciarla, haciendo ajustes en la dosis de los citotóxicos, ya que por los cambios fisiológicos del embarazo cambia la farmacocinética de los fármacos. (10)

Las complicaciones más frecuentes de la quimioterapia incluyen parto prematuro, bajo peso al nacer, leucopenia transitoria del recién nacido y la restricción del crecimiento intrauterino.

Los medicamentos más usados en la quimioterapia del cáncer de mama son: la doxorubicina (A) o epirubicina (E), ciclofosfamida (C), o terapia AC, C-metotrexato (M)-F taxanos (T) y alcaloides.

El tamoxifeno se debe evitar durante el embarazo, ya que se ha asociado con defectos congénitos como el síndrome de Goldenhar (displasia oculo-aurículo-vertebral), genitales ambiguos y secuencia de Pierre Robin (tríada de micrognatia, labio fisurado glosoptosis). Si está indicado, debe iniciarse después del parto y después de la finalización de la quimioterapia. (11)

Pronóstico

El pronóstico de cáncer de mama gestacional ha demostrado ser similar a la de mujeres no embarazadas en estadios tempranos, pero un peor pronóstico se demuestra para las pacientes con enfermedad avanzada. Varios estudios han mostrado que las embarazadas presentan tumores más grandes y tienen una mayor incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos (56- 89% Vs. 38-54% en las mujeres jóvenes no embarazadas). La supervivencia a 10 años para la enfermedad con ganglios positivos es de 31% frente a un 52% en pacientes con ganglios negativos (11).

Neoplasias hematológicas

Las neoplasias hematológicas representan el 25% de los cánceres asociados al embarazo, sólo superado por los carcinomas de cérvix y mama. En mujeres de 15 a 24 años el tumor hematológico maligno más frecuente es el linfoma de Hodgkin (LH). El LH es una enfermedad de adultos jóvenes con una edad promedio de diagnóstico de 25,5 años y representa el 51% de las neoplasias hematológicas malignas que se asocian al embarazo.

El LH es una neoplasia que se origina en los ganglios linfáticos y se extiende contiguamente de un grupo de ganglios linfáticos a otro. Los síntomas suelen iniciar con una linfadenopatía indolora en ganglios cervicales, submaxilares o axilares. La etiología es desconocida pero existe una predisposición genética y factores ambientales asociados (basados en hallazgos de ADN del virus Epstein-Barr en hasta un 50% de las muestras de biopsia). El diagnóstico del LH es anatómopatológico y se caracteriza por la presencia de células de Reed-Sternberg.

Estos tumores se clasifican según sus características histopatológicas. El subtipo histológico más común es la esclerosis nodular, éste es también el que se encuentra con mayor frecuencia en el embarazo. Los factores pronósticos más importantes son la edad de la paciente y el estadio de la enfermedad.

La clasificación del LH se hace según el sistema de Ann Arbor (tabla 5) que tiene en cuenta el número y la localización de los ganglios linfáticos afectados, la presencia de compromiso extralinfático y la presencia o ausencia de síntomas B (pérdida de peso inexplicable, fiebre recurrente, fiebre y sudores nocturnos).

El embarazo en sí no parece afectar la respuesta a la terapia ni la tasa de supervivencia general en comparación con mujeres no embarazadas. Es importante recalcar que la interrupción del embarazo no parece mejorar los resultados maternos. Aproximadamente el 70% de las mujeres embarazadas con LH se presentan en estadios tempranos (estadio I-II) con tasas de supervivencia a 8 años de 83%.⁽¹⁴⁾

La evaluación inicial debe incluir una historia completa, documentación de síntomas B, y un examen físico que incluya todas las áreas de adenopatías, hemoleucograma completo, plaquetas, velocidad de sedimentación globular, pruebas de función hepática y renal, lactato deshidrogenasa y la fosfatasa alcalina. Los estudios radiológicos deben incluir radiografía de tórax y resonancia magnética de tórax, abdomen y pelvis. El linfangiograma, debe evitarse durante el embarazo debido a la exposición de la radiación al feto.

El tratamiento se hace con quimioterapia. Un estudio se realizó con 26 madres con LH en estadio avanzado, el tratamiento se inició en los tres trimestres con una combinación de quimioterapia de doxorubicina, bleomicina, mecloretamina, vincristina, prednisona y procarbazona, vinblastina y dacarbazina; o epirubicina, bleomicina, vin-

blastina y dacarbazina. El estudio no encontró ninguna evidencia en el seguimiento a largo plazo (edad media 18,3 años) de anomalías congénitas, enfermedades hematológicas o alteraciones del desarrollo neurológico en cualquiera de las personas expuestas a estos agentes quimioterapéuticos en el útero (11). Otros estudios con quimioterapia en el primer trimestre han sido menos optimistas y han reportado malformaciones fetales, muerte fetal, restricción del crecimiento intrauterino, partos prematuros y pancitopenia neonatal.

En el tercer trimestre, se deben administrar esteroides para la maduración pulmonar fetal y terminar la gestación hacia las semanas 32-34.

Tabla 5. El sistema de Estadificación de Ann Arbor

Estadio I	Compromiso de una única región ganglionar (I) o de un único sitio u órgano extraganglionar (I-E)
Estadio II	Compromiso de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afección localizada de un sitio extraganglionar u órgano (II-E) y una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.
Estadio III	Compromiso de regiones linfáticas ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afección localizada de un sitio u órgano extraganglionar (III-E) o esplénica (IIIS) o de ambas (III-ES)
Estadio IV	Compromiso difuso o diseminado de uno o más órganos extraganglionares distantes, con o sin afectación asociada de los ganglios linfáticos. -A: sin síntomas B -B: presencia de fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los seis meses previos.

El parto, si es posible, se debe programar de 2 a 3 semanas después de la última quimioterapia para evitar el riesgo máximo de mielosupresión neonatal.

Para las pacientes embarazadas con enfermedad en estadio avanzado, el mejor tratamiento es la poliquimioterapia.

A largo plazo, las tasas de supervivencia libre de enfermedad en estadios avanzados son del 88% cuando son tratadas con mecloretami-

na, doxorubicina, bleomicina, vinblastina, vincristina, prednisona y procarbazona y dacarbazina, o epirubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina.

La vía del parto se escoge según la indicación obstétrica y no hay evidencia de que el LH la afecte, también se recomienda la evaluación patológica de la placenta para descartar metástasis, que raramente se presentan; sin embargo, se han documentado. Por último, pacientes que mantienen su fertilidad después del tratamiento deben ser advertidas de evitar el embarazo durante al menos dos años, porque éste es el momento de mayor riesgo de recaída después del tratamiento primario.

Referencias Bibliográficas

1. Ahmar A Shah, Mahmood I Shafi, Cancer in pregnancy. Problem-based learning in Obstetrics Obstetrics Gynecology and reproductive medicine. (2008) 18:10.
2. David Pereg a, and col. Cancer in pregnancy: Gaps, challenges and solutions. Cancer Treatment Reviews (2008) 34, 302– 312
3. Carolyn Y. Muller, MDT, Harriet O. Smith, MD. Cervical Neoplasia Complicating Pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am32 (2005) 533– 546
4. Kathleen McIntyre-Seltman, Jamie L. Lesnock, Cervical Cancer
5. Screening in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am 35 (2008) 645–658
6. Thomas C. Wright Jr; L. Stewart Massad,; Charles J. Dunton; Mark Spitzer; Edward J. Wilkinson; Diane Solomon, 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology–sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. American Journal of Obstetrics & Gynecology October 2007
7. Thomas C. Wright Jr, ; L. Stewart Massad, ; Charles J. Dunton, ; Mark Spitzer, Edward J. Wilkinson, MD;

- Diane Solomon; for the 2006. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. American Journal of Obstetrics & Gynecology October 2007
8. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Internacional Journal of Gynecology and Obstetrics* 105 (2009) 103-104.
 9. Sood AK, Sorosky JJ, Mayr N, et al. Radiotherapeutic management of cervical carcinoma that complicates pregnancy. *Cancer* 1997; 80:1073– 8.
 10. E. Greer Benjamin and col. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Cervical Cancer. Version I. 2011.
 11. Amant F, Deckers Sarah b, and col. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *European Journal of cancer*. 2010.
 12. Dawn M. Barnes, Lisa A. Newman, Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Literature Review. *Surg Clin N Am* 87 (2007) 417–430
 13. Borrero Franco, Mauricio. Patología mamaria benigna. XVII Curso de Actualización en Ginecología y Obstetricia. Pag 169-185. U de A. 2009.
 14. American college of Obstetrician and Gynecologist. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. ACOG committee opinion No 299. *Obstetrics and Gynecology* 2004, 104:649.
 15. Timothy J. Hurley, T. James V. McKinnell, Mehraboon S. Irani, Hematologic Malignancies in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 32 (2005) 595– 614
 16. I. Navrozoglou, T. Vrekoussis. Breast cancer during pregnancy: A mini-review. *The Journal cancer surgery EJSO* 34 (2008) 837-843. www.ejso.com
 17. Miriam S. Lenhard a,*, Ingo Bauerfeind a, Michael Untch. Breast cancer and pregnancy: Challenges of

chemotherapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 67 (2008) 196–203.

18. Edouard Vinatier a, Benjamin Merlot a, Breast cancer during pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 147 (2009) 9–14.