

S O G C V



GRUPO DE TRABAJO DE ONCOLOGÍA

SESIÓN: GESTACIÓN Y CÁNCER

1ª Ponencia:

Cáncer Ginecológico y embarazo

Dra. M^a José Román Sánchez

Hospital General Universitario de Alicante

2ª Ponencia:

Cáncer de mama y embarazo

Dra. Amparo Ruiz Simón

Fundación Instituto Valenciano de Oncología

El diagnóstico de un cáncer durante la gestación no significa que necesariamente deba interrumpirse el embarazo inmediatamente para poder tratar el cáncer, ya que es posible hacerlo mientras se logra un grado de madurez fetal suficiente para garantizar la supervivencia extraútero, sin prácticamente efectos negativos para el feto.

Es importante tener una política clara para manejar las situaciones de diagnóstico tumoral durante el embarazo, y ésta debe comenzar con la existencia de un equipo multidisciplinar que incluya ginecólogos, oncólogos, radiólogos y psicólogos, que tengan pautas de actuación definidas y que hagan participar en la discusión y toma de decisiones a la madre y a los familiares

El tratamiento y conducta a seguir en los casos de cáncer y embarazo plantea problemas éticos, médicos y religiosos, que afectan a la madre, el feto, su entorno familiar y al médico. La forma de abordar estos problemas debe ser serena, basada en la evidencia existente y cuando ésta no existe, recurrir a la experiencia y al sentido común.

CANCER Y EMBARAZO

La asociación cáncer y embarazo es poco frecuente (1 de cada 1000 embarazos).

Lo más adecuado para la madre en forma y momento puede ser perjudicial para el feto, planteándonos un conflicto entre el manejo óptimo de la madre y el bienestar fetal.

Procedimientos diagnósticos y de estadificación

Los procedimientos diagnósticos y de estadificación no difieren de los indicados en una paciente no gestante. Se aplican los mismos criterios de estadiaje.

Todo procedimiento debe evitar el daño fetal. Las modificaciones anatómicas maternas pueden obstaculizar algún tipo de exploración.

Biopsias Escisionales:

Se pueden realizar sin problemas

Conización:

- Raramente es terapéutica
- el momento idóneo para realizarla es entre 12 – 24 semanas

Laparotomía exploradora:

- diferir hasta el 2º trimestre
- mínima manipulación del útero gestante

Laparoscopia:

- usar el trocar de Hasson para evitar lesiones uterinas
- no utilizar presiones > 8 – 12 mmHg

Sigmoidoscopia, cistoscopia, rectoscopia, colonoscopia:

- se pueden realizar sin problemas

Pruebas de imagen:

- no deben demorarse si su realización es fundamental en el proceso de estadificación
- con radiaciones ionizantes pueden tener efecto sobre el embrión y el feto
- período prenatal más sensible entre 8 y 15 semanas
 - < 5 rad: efecto despreciable sobre el feto
 - > 15 rads aumenta significativamente el % de malformaciones fetales
 - evitar durante el 1º trimestre:
 - RX de abdomen
 - TAC

- Estudios de medicina nuclear
- RNM
- Estudios con contraste iodado y/o gadolinio
- Ecografías: sin límite usando potencias $< 94 \text{ mW/cm}^2$

Marcadores tumorales:

- Poco útiles. Ca 125 puede estar aumentado en el 1º trimestre y en el parto

Principios básicos de tratamiento

Quimioterapia:

- Pocos ensayos clínicos
- La incertidumbre siempre debe ser resuelta en no provocar daños al feto
- Su toxicidad depende de:
 - El tipo de fármaco
 - La dosis
 - La edad gestacional
 - Riesgo teratogénico mayor en el primer trimestre
- Generalidades de tratamiento:
 - Retrasar su inicio hasta el II trimestre
 - Si se puede monoquimio vs poliquimioterapia
 - Finalizar tratamiento 4 semanas antes del nacimiento
 - Lactancia materna contraindicada
 - En casos de embarazo tras la administración de quimioterapia, no se ha constatado mayor incidencia de abortos, daños cromosómicos o problemas estructurales en el feto

Radioterapia

- Su acción en:
 - La fase de preimplantación: el embrión irradiado o muere o no le pasa nada (“ley del todo o nada”)
 - Periodo de organogénesis (día 10 – semana 6): etapa en la que pueden producirse más malformaciones congénitas
 - Periodo fetal (semana 6 – hasta el parto): va disminuyendo la radiosensibilidad del feto.
- La acción sobre el feto depende de la dosis, lugar y tamaño del campo a tratar
 - Dosis umbral para la aparición de malformaciones: 100 mGy
 - Riesgo carcinogénico bajo en $< 300 \text{ mGy}$
 - Las zonas supradiafragmáticas son relativamente seguras

CANCER DE CERVIX Y EMBARAZO

Es el único que se somete a chequeo durante el embarazo: es una buena ocasión, o en el puerperio, para realizar citologías, siguiendo el Consenso de 2006.

- Durante el embarazo, en su inicio
- Siempre, indicando al citólogo la situación de gestación

Diagnóstico:

- Los cambios gestacionales en el epitelio del cervix, hacen que la Colposcopia deba ser realizada por un colposcopista experto
- Biopsia cervical: segura y sin complicaciones
- Conización:
 - Momento idóneo entre la 12 – 24 semanas
- Legrado endocervical:
 - **Contraindicado**

Tratamiento

El tratamiento de las lesiones intraepiteliales es inaceptable, a no ser que haya un carcinoma infiltrante

- LSIL: control a las 6 semanas postparto
- HSIL: control colposcópico cada 12 semanas
- El retraso de 24 semanas en el tratamiento de un supuesto cancer microinvasivo o invasivo inicial, está demostrado que no supone peor pronóstico para la madre

Se recomienda cesárea corporal, estando contraindicado el parto vaginal

El asesoramiento y el tratamiento debe ser aplicado por un equipo multidisciplinar y las decisiones terapéuticas serán personalizadas

El retraso en el tratamiento hasta 12 – 16 semanas en estadios iniciales (hasta IB1), no es probable que tenga efectos negativos en la madre, excepto:

- Adenocarcinoma de células claras
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma de células pequeñas

Cirugía:

- Si se realiza antes de la madurez fetal y el embarazo va a ser interrumpido, se debe realizar con el feto “in situ”
- Está contraindicada la realización de un aborto previo a la cirugía o la extracción previa del feto mediante histerotomía

Radioterapia:

- Cuando se indica antes de la madurez fetal, está contraindicado realizar un aborto
- La muerte fetal ocurre entre la 1^a-2^a semana y en el 70% se expulsa el feto espontáneamente antes de finalizar la radioterapia externa
- En el 30% restante puede emplearse misoprostol o histerotomía en la primera sesión de braquiterapia

Quimioterapia:

- Fundamentalmente en base a cisplatino
- Indicada cuando el diagnóstico es en el primer trimestre y la mujer desea seguir gestación
- Indicada en tumores avanzados diagnosticados en la 2ª mitad hasta alcanzar la madurez fetal

CANCER DE OVARIO Y EMBARAZO

El momento del diagnóstico suele ser al inicio del embarazo o durante la cesárea

Los síntomas son muy inespecíficos

Hay necesidad imperiosa de explorar la morfología de los ovarios durante la cesárea

Actualmente, las conductas conservadoras de tratamiento han ido ganando adeptos

La extirpación del tumor preservando el embarazo y administrando quimioterapia durante el mismo ofrece buenos resultados y parece éticamente razonable

Indicaciones del tratamiento quirúrgico:

- Tumores > 8 cm
- Persistentes tras la semana 14
- Estructura compleja
- Bilaterales
- Abdomen agudo
- Momento idóneo para la cirugía: semanas 16 – 18

Recomendaciones de manejo quirúrgico:

- Evitar manipulaciones sobre el útero
- Inspeccionar cuidadosamente todas las superficies peritoneales
- Cualquier líquido peritoneal debe ser enviado para análisis citológico, sin demoras en el quirófano
- Biopsiar todas las lesiones sospechosas
- Resecar y biopsiar cualquier adherencia
- Linfadenectomía según el tamaño del útero

Tratamiento quimioterápico:

Indicado en el 2º y 3º trimestre

Diagnóstico en el primer trimestre:

- Preferible demora hasta el 2º trimestre
- Sólo indicada cirugía en abdomen agudo o en tumores de crecimiento muy rápido

Diagnóstico en el II trimestre y estadio inicial:

- Anexectomía, estudio intraoperatorio y estadificación
- QT indicada en estadio I de tumores germinales

Diagnóstico en el II trimestre y estadios avanzados:

- Tratamiento estándar: citoreducción + QT
- Si no es posible la citoreducción: QT neoadyuvante + cesárea 32s + cirugía

Diagnóstico en el III trimestre:

- Demorar la cirugía hasta la viabilidad fetal y realizar tratamiento convencional durante la cesárea

ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO Y GESTACIÓN

Sólo el 5% de los adenocarcinomas de endometrio aparecen en mujeres menores de 40 años.

En mujeres jóvenes, suele haber historia de infertilidad asociada a anovulación crónica.

Ante su hallazgo hay que descartar un síndrome de Lynch

Para tratamiento conservador, se necesita:

- **Por parte de la paciente:**
 - Deseo manifiesto de fertilidad a corto plazo
 - Descartar causa grave de esterilidad
- **Criterios oncológicos:**
 - Bien diferenciado (G1)
 - Confinado en el endometrio
 - Ausencia de adenopatías
 - Ausencia de neo ovárica concomitante
 - Ausencia de contraindicaciones de tratamiento médico, con gestágenos a altas dosis
 - Aceptación de la paciente: poción novedosa, con experiencia limitada
 - Adhesión de la paciente a protocolo de seguimiento: intenso y prolongado

BIBLIOGRAFÍA

1. **Protocolos SEGO.** Cáncer y embarazo. Aspectos Generales. 2008.
2. **ACOG Comittee Opinion.** Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2004; 104:647-651.
3. **Luis Pina Inasausti.** Diagnostico por la imagen durante el embarazo. En:Guillermo López, eds. Cáncer y embarazo.Ediciones Universidad de Navarra (ENUSA). 2007; 32-36.
4. **Antonio González González, Gaspar González de Merlo.** Patología tumoral y embarazo. mra ediciones. 2006; 123-131, 141-149.
5. **Jose Antonio Vidart, J. Manuel Ramon y Cajal.** Neoplasia cervical intraepitelial y gestación. En: Guillermo López, eds. Cáncer y embarazo.Ediciones Universidad de Navarra (ENUSA). 2007; 99-104.
6. **Ferenczy A.** Managing Pregnant patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Contemporary. Obstetrics and Gynecology* 2004; 49:76-89.
7. **Protocolos SEGO.** Cáncer de cervix y embarazo. 2008.
8. **Goldman NA, Goldberg GL.** Late recurrence of squamous cell cervical cancer in an episiotomy site after vaginal delivery. *Obstetrics and Gynecology* 2003; 101;1127-9
9. **Hamid Sayar MD^a et al.** Cancer complicating pregnancy: Malignant Adnexal Masses in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2005; vol 32, 4; 569-593.
10. **Lorenzo Abad Martínez, Francisco Machado Linde et al.** Cáncer de ovario y embarazo. En: Guillermo López, eds. Cáncer y embarazo. Ediciones Universidad de Navarra (ENUSA). 2007; 77-83.
11. **Lee GS, Hur SY, Shin JC et al.** Elective vs conservative magement of ovarian tumors in pregnancy. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2004; 85:250-254.
12. **Luis Chiva de Agustin.** Tratamiento conservador del cáncer de endometrio. En : Guillermo López, eds. Cáncer y Embarazo. Ediciones Universidad de Navarra (ENUSA). 2007; 88-96.
13. **Pascale Jadoul, Jacques Donnez.** Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertility and Sterility.* 2003; vol 80; 1315-1324.

CANCER DE MAMA Y EMBARAZO

El cáncer de mama es un proceso poco frecuente en mujeres gestantes. La incidencia de cáncer de mama durante el embarazo es baja oscilando entre el 0.2 y el 3.8%, pero si consideramos solo las mujeres en edad fértil (<45 años) alcanza el 7-14%, siendo en general, el tumor con mayor incidencia en mujeres gestantes (1 caso cada 3000 gestaciones) **(1)**

Si el impacto psicológico ante un diagnóstico de cáncer de mama es grande, todavía es mayor si se añade a este diagnóstico la situación de embarazo.

El tema merece un especial interés por las connotaciones que el embarazo lleva consigo de cara al tratamiento y por tanto en función de éste de cara al pronóstico.

La actitud terapéutica ante una mujer embarazada con cáncer de mama exige la presencia de un equipo multidisciplinar.

Este equipo debe indicar el tratamiento más adecuado para el estadio en el que el tumor se encuentre, y en función del tratamiento que requiera y tras informar de los riesgos que comportan para el feto, la paciente junto con su familia decidirá sobre la interrupción o no del embarazo. Hasta que la decisión esté tomada, el médico debe ofrecer todo el apoyo necesario.

Existen datos de diferentes estudios retrospectivos que demuestran que la supervivencia de pacientes con cáncer de mama durante el embarazo no se incrementa por interrumpir el mismo, incluso si la paciente presenta un cáncer de mama diseminado.

La **cirugía** puede ser realizada durante el embarazo. La mastectomía es el tratamiento de elección, siendo en algunos casos una opción aceptable la cirugía conservadora.

La radioterapia y hormonoterapia no están indicadas por teratogenicidad, y debe demorarse hasta finalizar el embarazo

La **quimioterapia**, puede realizarse a partir del 2º trimestre, con algunas modificaciones para minimizar el daño al feto.

La actitud terapéutica puede variar en función del momento del embarazo. El efecto de la poliquimioterapia durante el primer trimestre de embarazo supone un riesgo de malformaciones que puede alcanzar hasta el 25%, mientras que cuando se utiliza un solo fármaco la probabilidad es del 17%, siendo esta incidencia muy superior a la teratogénesis que se observa en la población general (3%) **(2,3)**. Sin embargo hay suficientes datos de seguridad para afirmar que no existe riesgo de malformación fetal si la quimioterapia se administra en el 2º 3º trimestre de gestación **(4,5)**

Otras toxicidades a tener en cuenta son: Mayor frecuencia de abortos espontáneos Posibilidad de bajo peso al nacer ; Toxicidad hematológica, en el feto **(6,7)** y toxicidad a largo plazo de la que se conocen pocos datos **(8)**.

Los cambios que se producen durante el embarazo como: la existencia de un tercer espacio (feto-placenta-liquido amniótico), el aumento del volumen de distribución, los cambios en el metabolismo y en la eliminación de los fármacos, pueden determinar un patrón de toxicidad en la madre distinto, al que se

produce en una mujer no gestante, y esto también puede indirectamente, repercutir en el feto.

La experiencia en mujeres embarazadas con fármacos activos en el tratamiento del cáncer de mama como las antraciclinas, permite poder administrar estos esquemas a partir del 2º trimestre con bastante seguridad **(9)**. Con otros fármacos activos, como los Taxanos, la Vinorelbina o Trastuzumab la experiencia es más reducida. **(10)** Docetaxel, Paclitaxel y Vinorelbina se han empleado (21 casos publicados), sin detectar malformaciones ni toxicidades graves en el feto. No ocurre así con terapias biológicas como Trastuzumab que por el momento parece menos segura su administración por riesgo de anhidramnios en 3 de 6 casos publicados. No existe experiencia con Lapatinib (1 caso publicado) ni con Bevacizumab.

El control obstétrico durante la quimioterapia debe ser muy estricto con el fin de evaluar el desarrollo del feto y programar el momento más adecuado de finalizar la gestación que en el caso de que la paciente esté recibiendo quimioterapia, debe ser al menos de 3 semanas tras el último ciclo, con el fin de reducir la toxicidad hematológica en el recién nacido.

Embarazo tras padecer cáncer de mama

Cada vez es más frecuente tratar pacientes con cáncer de mama en mujeres jóvenes. Pasado el tratamiento muchas de éstas mujeres, se plantean la posibilidad de quedar embarazadas. Ningún estudio ha demostrado que el embarazo tenga un efecto negativo sobre la evolución o supervivencia de pacientes que fueron diagnosticadas y tratadas por un cáncer de mama. Hay estudios que incluso demuestran mejor pronóstico. No se puede asegurar si esto se debe a que estas mujeres tenían las mejores condiciones de salud del grupo o si realmente el embarazo ejerce un efecto protector sobre la recaída.

El tiempo mínimo en el que se considera seguro un embarazo, tras finalizar tratamientos es de al menos 6 meses. La evidencia solo ha demostrado que la supervivencia empeora ostensiblemente en mujeres que quedaron embarazadas antes de 6 meses tras finalizar su tratamiento oncológico.

Si se considera el riesgo de recaída, la paciente necesitaría una información veraz sobre su pronóstico. En este sentido, la demora para un posible embarazo, podría oscilar entre 2-3 años tras el diagnóstico que es el periodo en el que se produce un mayor porcentaje de recaídas, hasta 5 ó más años dado que no existe un tiempo seguro en el que podamos asegurar que la paciente no recaerá. Por otro lado en algunas pacientes retrasar el embarazo a partir de cierta edad supondría llegar al mismo a edades avanzadas, por lo que el momento idóneo para el embarazo en estas mujeres una vez pasa 1-2 años desde fin de tratamiento es un problema a valorar con la paciente informándola de los resultados de que disponemos **(11-12)**.

Riesgo de cáncer de mama y embarazo en portadoras de BRCA

En las mujeres con historia familiar de cáncer de mama sin estudio mutacional, la paridad no confiere un mayor riesgo de cáncer de mama.

Sin embargo, algunos estudios, han observado un incremento significativo de la incidencia del cáncer de mama en los dos años siguientes al embarazo, en

portadoras de mutaciones en BRCA2 (**13**) datos que no se confirman en otros estudios(**14**).

El desarrollo de bases de datos prospectivas que hay en marcha, nos darán, en el futuro, información más segura, sobre todo, en lo que se refiere a posibles secuelas a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Pavlidis NA.** Coexistence of pregnancy and malignancy. *The Oncologist* 2002. 7: 279-287.
 - 2) **Weibe VJ, Sipila PEH.** Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 1994. 16: 75-112.
 - 3) **Doll DC, Scott Ringerberg Q, Yarbro JW.** Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989. 16: 337-346.
 - 4) **Gwyn KM, Theriault RL.** Breast cancer during pregnancy. *Curr Treat Options Oncol* 2000. 1(3): 239-243.
 - 5) **Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM et al.** Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg* 2002. 194(1):54-64.
 - 6) **Kerr JR.** Neonatal effects of breast cancer chemotherapy administered during pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2005 Mar; 25(3): 438-441
 - 7) **Giacalone PL, Laffarge F, Benos P.** Chemotherapy for breast cancer during pregnancy. A French National Survey Cancer. *Cancer* 1999. 86: 2266-2272.
 - 8) **Aviles A, Niz J.** Long-term follow-up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. *Med Pediatr Oncol* 1988. 16: 3-6.
 - 9) **Azim HA, Peccatori FA, Scarfone G et al.** Anthracyclines for gestacional breast cancer: course and outcome of pregnancy. *Annals of Oncol* 2008. 19(8):1511-12 **Mir O, Berveiller P, Ropert S et al .** Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Annals of Oncology* 2008; 19:607-613
 - 10) **Averette HE, Mirhashemi R, Moffat FL.** Pregnancy after breast cancer. *Cancer* 1999; 85: 2424-32.)
 - 11) **Park M, Davidson R and Fox K.** Preservation of fertility and the impact of subsequent pregnancy in patients with premenopausal breast cancer. *Semin Oncol* 2006. 33: 664-671-
 - 12) **Cullinana CA, Lubinski J Neuhausen SL, Ghadirian P et al.** Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA 1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2005. 117(6): 988-991.
 - 13) **Tryggvadottir L, Olafsdottir EJ, Gudlaugsdottir S et al.** BRCA2 mutation carriers, reproductive factors and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2003; 5 ; R 121-8.
-