

Cáncer de mama y embarazo. Efectos de la quimioterapia en el feto. Revisión.

María Guillemes Satué, Andrea A. Pérez Soriano, Francisco J. Pérez-Moltó*
Departamento de Anatomía y Embriología Humana, Universidad de Valencia. España.

*Correspondencia: Francisco. J. Pérez-Moltó; perezmolto@uv.es

Recibido: 02-agosto-2018, revisado: 03-noviembre-2018, aceptado 20-diciembre-2018

Resumen

Cáncer de mama y embarazo. Efectos de la quimioterapia en el feto. Revisión

Objetivo: Analizar cuáles son los efectos principales que causa la quimioterapia en el cáncer mamario asociado a embarazo.

Resultados: En las publicaciones revisadas, la quimioterapia está contraindicada durante el 1º trimestre y que su administración en el 2º y 3º trimestre tiene menos efectos secundarios. Los protocolos de tratamiento son los esquemas de Antraciclina, Ciclofosfamida, Doxorubicina y 5-FU y Taxanos, son los antineoplásicos más utilizados. El Metrotexate está contraindicado.

Conclusiones: Está contraindicada la quimioterapia en el 1º trimestre del embarazo pero durante el 2º y 3º trimestre se puede administrar. En los estudios revisados priorizan la vida de la madre frente a la del feto si hay riesgos con la administración de quimioterapia.

Palabras clave: cáncer de mama, embarazo y quimioterapia.

Summary

Breast cancer and pregnancy. Effects of chemotherapy on the fetus. Revision

Objective: Analyze the main effects of chemotherapy on pregnancy-associated breast cancer.

Results: In the reviewed publications, chemotherapy is contraindicated during the first trimester and its administration in the second and third trimesters has fewer side effects. The treatment protocols are Anthracyclines, Cyclophosphamide, Doxorubicin and 5-FU and

Taxanes, which are the most used antineoplastics. Metrotexate is contraindicated. **Conclusions** Chemotherapy is contraindicated in the first trimester of pregnancy but during the second and third trimesters it can be administered. The studies reviewed prioritize the life of the mother over that of the fetus if there are risks with the administration of chemotherapy.

Keywords: breast cancer, pregnancy and chemotherapy. the life of the mother over that of the fetus if there are risks with the administration of chemotherapy.

Introducción

La Real Academia Española, define el cáncer se como "enfermedad que se caracteriza por la transformación de las células, que proliferan de manera anormal e incontrolada"[11].

Todas las células que se originen por división de esta célula original, y su progenie, también presentarán proliferación anormal [19].

Para la Sociedad Española de Oncología Médica el concepto de cáncer engloba un "grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y diseminan sin control por cualquier parte del cuerpo" [31].

El cáncer puede surgir en cualquier tejido del organismo y cada tipo de cáncer tiene características históricas propias, el proceso básico que subyace al cáncer es similar en todas las formas de la enfermedad [19].

La Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) define, "el cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres occidentales. En España se diagnostican alrededor de 25.000 nuevos al año, así que se puede decir que: 1 de cada 8 mujeres tendrá cáncer de mama a lo largo de su vida" [7]. La paciente promedio tiene entre 32 y 38 años [35].

Según el Instituto Nacional de Estadística, la edad media de las madres primerizas en 2016 fue de 31 años [17]. Debido a que muchas mujeres a día de hoy optan por demorar la maternidad, refleja un gran cambio en la sociedad, es posible que la incidencia de cáncer de mama durante el embarazo aumente en el futuro [28].

Este tipo de cáncer es el más común durante el embarazo y el posparto; se presenta en cerca de 1 de cada 3000 embarazadas. Esta patología durante la gestación, implica tanto el manejo del tumor como el del embarazo, ya que cualquier intervención diagnóstica o terapéutica puede conllevar riesgos para el feto y la madre [13].

Para el tratamiento de esta neoplasia durante la gestación, es necesario un equipo multidisciplinar para controlar la evolución de ambos y valorar beneficios y riesgos. Los cambios fisiológicos del embarazo afectan a la distribución y eliminación de los fármacos antitumorales que conlleva una posible disminución de su efectividad terapéutica o incremento de su toxicidad [23].

Los efectos de la quimioterapia en el feto suelen aparecer en el primer trimestre del embarazo ya que es el período más crítico. Los daños de la quimioterapia a corto plazo en el feto, pueden llegar a provocar aborto espontáneo o daños subletales que inducen malformaciones, teratogénesis, mutaciones, carcinogénesis, toxicidad de órganos o retraso mental [17]. Así pues, hay que realizar una valoración exhaustiva sobre en qué momento del embarazo es el mejor para administrar los fármacos antineoplásicos.

La mayoría de las alteraciones genéticas que ocurren en las células no tienen repercusiones futuras, sólo cuando las mutaciones se presentan en genes concretos con funciones muy específicas (genes claves) comienza la transformación tumoral [19]. Entendemos como gen clave aquellos que están "implicados en funciones celulares que directa o indirectamente promueven o suprimen la división, crecimiento y muerte celular, y procesos de invasión y metástasis" [19].

La multiplicación del número de células cancerosas o tumorales pueden llegar a formar masas, denominadas tumores/ neoplasias, que en su expansión (metástasis) pueden destruir y

sustituir a las células normales [31]. El proceso que define la malignidad de un tumor es su capacidad para invadir y dar metástasis [20]. Además, ciertas células que forman parte del tumor, pueden desprenderse e instalarse en lugares distantes del organismo por medio del sistema circulatorio o sistema linfático, lo que puede formar nuevos tumores diferentes al tumor original [33]. Este fenómeno se manifiesta, dado que el 90% de las muertes provocadas por el cáncer se pueden atribuir a las metástasis y no a los tumores primarios [20].

El cáncer de mama "es la proliferación acelerada, desordenada y no controlada de células con genes mutados, los cuales actúan normalmente suprimiendo o estimulando la continuidad del ciclo celular perteneciente a distintos tejidos de una glándula mamaria" [13]. Muchas de las mutaciones genéticas (cambios en el ADN) se encuentran en los genes de supresión de tumores también llamados "antioncogen", presentes en todas las personas, como son BRCA1 o el BRCA2 [8]. Las mutaciones en estos genes, pueden conducir al cáncer [28]. Los genes BRCA1 y BRCA2 con anomalías pueden ser responsables de hasta el 10 % de todos los casos de cáncer de mama; es decir, de 1 de cada 10 casos [6].

Las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama que presentan una anomalía de los genes BRCA1 o BRCA2 a menudo tienen antecedentes familiares de cáncer de mama, de ovario y otros tipos [12]. Se cree que los cánceres de mama hereditarios son menos frecuentes y representan entre el 5 % y el 10 % de los casos [11]. No obstante, la mayoría de las personas que desarrollan cáncer de mama no heredaron un gen de cáncer de mama anormal y no tienen antecedentes familiares de la enfermedad [6].

Los factores de riesgo influyen en el desarrollo del cáncer de mama pero la mayoría no lo provocan de forma directa sino que son por alteraciones genéticas espontáneas en la persona después del nacimiento [8].

Entre los factores de riesgo que pueden elevar la probabilidad de desarrollar cáncer de mama son:

- Edad: A mayor edad de la mujer, su posibilidad de desarrollar cáncer aumenta [31]. Hay estudios que afirman que tener el primer hijo después de los 30 años aumenta el riesgo de tener este cáncer y por cada año que se retrase el embarazo se asocia con un 5.3% (cada año) de aumento de riesgo [8].
- Factores genéticos: antecedentes directos familiares con cáncer de mama. Desde el punto

de vista genético podemos distinguir el hereditario, familiar o/y esporádico [20].

-Cáncer de mama hereditario: aumenta el riesgo cuando aparecen en la familia varios casos, diagnosticados a edades tempranas y/o asociados a otros cánceres, especialmente el de ovario. Los genes BRCA-1 y BRCA-2, parecen ser los responsables de más de la mitad de los cánceres de mama hereditarios [20].

-Cáncer de mama familiar: si la paciente tiene un familiar de primer o segundo grado (padres o hijos) (abuelos o hermanos) con este cáncer el riesgo de desarrollarlo aumenta de 1,5-3 veces, aunque no se haya relacionado con ninguna mutación conocida. Si la madre y una hermana padecen cáncer de mama el riesgo aumenta unas 13 veces [20].

-Cáncer de mama esporádico: aparece cuando se producen alteraciones específicas, que llevan errores en la expresión de determinados genes [20].

•Factores hormonales: el aumento de estrógenos aumenta el riesgo de padecer cáncer, así mujeres con menarquia precoz, menopausia tardía, primer embarazo tardío (después de los 30 años), no lactancia y nuliparidad, tienen más riesgo [31].

•Factores alimenticios y sociales: en las sociedades más desarrolladas, el riesgo aumenta considerablemente. También una dieta rica en grasas, con un aumento de Índice Corporal Total, se relaciona con una mayor mortalidad [31]. Un reciente estudio realizado en Corea del Sur ha indicado $IMC \geq 23,0 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso para su población femenina, contribuye al consecuente aumento del riesgo de cáncer de mama durante el embarazo [29].

•Antecedentes con cáncer de ovario: las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 pueden aumentar considerablemente el riesgo de desarrollar tanto cáncer de ovario como de mama. Por lo tanto, las mujeres con un diagnóstico de cáncer de ovario hereditario producto de una mutación del gen BRCA corren un mayor riesgo de padecer el de mama [31].

•Anticonceptivos orales: algunos estudios sugieren que los anticonceptivos orales aumentan levemente el riesgo, mientras que otros estudios no han mostrado relación entre los anticonceptivos orales y el desarrollo de cáncer de mama. Este tema aún es objeto de investigación [31].

•No dar lactancia materna: Estudios describen efectos protectores de la lactancia materna [31]. La reducción de riesgo es aproximadamente 4% por cada 12 meses acumulados de lactancia materna. [20].

•Tabaco y alcohol: Las mujeres que fuman más de 40 cigarrillos al día supone un aumento del 21% del riesgo y las que fuman más de 40 años su riesgo aumenta al 57% de cáncer de mama versus no fumadores. Así mismo, un estudio sobre el alcohol, que incluyó más de 1,5 millones pacientes con cáncer, ha demostrado que un consumo regular de alcohol aparece en el desarrollo del 6,4% de todas las neoplasias malignas femeninas y 16,4% de todos los cánceres de mama [31].

Según "American Society of Clinical Oncology (ASCO)", "si el cáncer se encuentra solo en la mama, la tasa de supervivencia relativa a 5 años es del 99 % en este estadio se diagnostica el 61 % de los casos. Si hay diseminación hacia a ganglios linfáticos regionales, la tasa de supervivencia a los 5 años es del 85 % si ha habido diseminación a una parte distante, la tasa de supervivencia a los 5 años es del 26 %" [8].

El tratamiento de este cáncer, depende del estadio de la enfermedad. La cirugía, la quimioterapia y la radioterapia son las bases fundamentales en su tratamiento. La cirugía, desde una tumorectomía hasta una mastectomía radical. La radioterapia tras cirugía conservadora y la mastectomía con el objetivo de eliminar todas las células tumorales que hayan podido quedar, o tras la linfadenectomía, para completar el tratamiento de la axila cuando existe un número aislado de ganglios afectados por el tumor [24].

Anatómicamente, las mamas son glándulas exocrinas que en número par, por la atrofia de los otros pares de la cresta mamaria. Localizadas entre la 2ª y la 6ª costilla, sobre el músculo pectoral mayor. Rodeadas por tejido celular subcutáneo [12].

La función de la glándula mamaria es la galactopoyesis [5]. La mama está formada por tejidos glandular, adiposo y conjuntivo. El tejido glandular está constituido por 15 a 20 lóbulos repletos de alvéolos y formados por células secretoras que vierten su contenido a conductos excretorios, que comunican con otros denominados conductos galactóforos [24], que convergen hacia el pezón, aumentan ligeramente su calibre, convirtiéndose en pequeños senos galactóforos [5] colocados de forma que son exprimidos gracias al movimiento de succión de los maxilares del bebé durante la lactancia. Cada uno de los conductos principales termina en la superficie del pezón [5].

Entre los lóbulos glandulares hay tejido adiposo, que proporciona volumen a la mama, y entre éste hay tejido conjuntivo, que forma haces fibrosos que se extienden desde la epidermis al parénquima (ligamentos de Cooper). En la

mama no lactante los lóbulos glandulares son pequeños y están vacíos, al contrario de lo que ocurre en la mama lactante [12].

El embarazo definido por la Organización Mundial para la Salud como los "nueve meses durante los cuales el feto se desarrolla dentro del útero de la mujer" [33]. Durante el embarazo se produce una serie de cambios en la función cardiovascular que son necesarios para la buena evolución de la gestación [11].

El periodo gestacional dura unas 39 semanas que se divide en tres períodos de unos 3 meses. El primer trimestre entre el primer día del último período menstrual hasta el final de la semana 12; el segundo comprende desde la semana 12 a la 28; el tercero, desde la semana 28 hasta el momento del parto [5].

Durante el embarazo el cuerpo de la mujer sufre ciertos cambios anatómicos y fisiológicos, algunos de ellos son:

-Asegurar la circulación placentaria, el aumento de la volemia puede llegar hasta un 50%. Los cambios más frecuentes durante la gestación son: edema, hipotensión y posible aparición de varices [19].

-Aumentan las necesidades de hierro, así que existe una disminución del hematocrito, de la hemoglobina y de glóbulos rojos [19], esta disminución denominada "Anemia Fisiológica de la Gestación" [25].

-El metabolismo basal puede aumentar hasta un 20%, el promedio es de 9.5 kg [19].

-En el embarazo hay aumento de estrógenos y progesterona, prolactina y hormonas tiroideas, entre otras [19].

-Los trastornos digestivos más comunes son las náuseas, vómitos, pirosis, estreñimiento, hemorroides y la colestasis [19]. Estos trastornos son debidos a los cambios hormonales y cambios de posición que sufre el estómago por el crecimiento del útero [25].

-Aumenta el número de respiraciones por minuto, e incluso cierta dificultad respiratoria por el aumento del tamaño del útero y la ocupación por él de parte del tórax [19].

Durante las ocho primeras semanas se desarrollan las tres hojas embrionarias ectodermo, mesodermo y endodermo de las cuales se originarán todos aparatos y sistemas. Después el periodo fetal en el que crece hasta llegar a término [39].

El útero órgano muscular de pared gruesa, de forma piriforme, está formado por dos partes principales: el cuerpo, que constituye los dos tercios superiores y el cérvix, que representa el tercio inferior [15].

El cérvix o cuello uterino es el extremo vaginal que tiene una configuración casi cilíndrica, la pared del cuerpo del útero está constituida por

tres capas: perimetrio capa externa fina, miometrio capa muscular gruesa y endometrio, la capa interna fina [15].

Cada trompa se abre en su extremo proximal a los cuernos del útero y hacia la cavidad peritoneal en el extremo distal. [15].

La coincidencia de Cáncer de Mama y Embarazo se define como la aparición de un tumor maligno mamario en la gestación, durante el primer año posparto o en cualquier momento durante la lactancia [8,35].

Generalmente se cree que el embarazo es un factor protector que disminuye el riesgo del desarrollo del cáncer de mama. Sin embargo, algunos estudios han encontrado que el embarazo aumenta el riesgo de este cáncer inicialmente después del primer embarazo y tiene un efecto protector después de un período de tiempo. Se ha estimado que el período de mayor riesgo es de entre 10 y 15 años después del primer embarazo [29]. Su tratamiento durante el embarazo está dirigido a la preservación del embarazo, a un tratamiento bien-adaptado para la madre, y mantenimiento de la fertilidad y de la función ovárica [14].

Durante el embarazo la incidencia de aparición de este cáncer de mama es un episodio de baja frecuencia siendo el más frecuente durante la gestación con una tasa entre uno de cada 1.500 a 3.000 embarazos [4]. El 3% de los casos de cáncer de mama son diagnosticados en mujeres embarazadas con una edad promedio de 33 años [20].

El pronóstico de estas pacientes con cáncer de mama durante el embarazo es similar a las pacientes con este cáncer sin embarazo, del mismo rango de edad, etapa clínica y diagnóstico [29].

En el diagnóstico del cáncer de mama, los signos morfológicos más comunes de sospecha son: pezón que se hunde, engrosamiento en la mama, cerca de ella, o en axila, cambio en el tamaño o forma, arrugas en la piel, líquido sanguinolento por el pezón, piel en la mama parecidos a la cáscara de la naranja (se llama piel de naranja) [28, 31].

Durante el embarazo se producen ciertos cambios fisiológicos y anatómicos en la mujer que retrasan, dificultan o confunden el posible diagnóstico en una mujer embarazada y esto provoca un peor diagnóstico que en la mujer no embarazada [18].

Por otro lado, el aumento de hormonas en el embarazo, aumento de niveles séricos de estroma-estradiol, cortisol y prolactina, provocan un aumento de la densidad de la mama y como consecuencia, retrasa el diagnóstico y la exploración clínica [34].

El diagnóstico de cáncer de mama en el embarazo puede retrasarse hasta 7 meses, mientras que en mujeres no embarazadas, se diagnostica generalmente 1 mes después de detectar un "bulto" [15]. El retraso en el diagnóstico puede ocurrir porque se confunden los cambios que provoca en el organismo el cáncer de mama con los cambios relacionados con el embarazo, como el aumento de la masa mamaria [26, 27].

Las técnicas para el diagnóstico:

La mamografía, técnica radiológica, con bajo riesgo de radiación, estimado en 4mGy, [2], para el estudio del tejido mamario. Su efectividad durante el embarazo es controvertida, ya que con los cambios anatómicos de la mama, sufre una disminución de especificidad y sensibilidad. Además para algunos autores, esta prueba tiene una tasa de falsos negativos de hasta un 50% debido al aumento de la densidad mamaria [8]. Según algunos estudios, la sensibilidad de la mamografía para el diagnóstico se ha confirmado desde un 25% a un 75% [2].

La Comisión Internacional de protección radiológica concluyó en 2007 que no hubo efectos perjudiciales de la significación práctica en el feto [29].

Durante la organogénesis la radiación ionizante que excede una dosis de 0,05 GY puede causar malformaciones como microcefalia, retraso del crecimiento intrauterino y retraso mental. Hasta la 15ª semana de gestación, el retraso mental sigue siendo una posibilidad con dosis mayores que 0.06 e 0.31 GY [14].

Ecografía mamaria:

Es el primer medio para el diagnóstico utilizado en medicina cuando la masa mamaria y la zona axilar, deben ser evaluadas en una mujer embarazada, ya que no es ionizante y tiene alta sensibilidad y especificidad [9]. Es el método preferido para el estudio total del seno en el embarazo y suele ser el primer paso, permitiendo después hacer, una biopsia si es necesario [2]. No discrimina lesiones mamarias benignas o malignas de manera concluyente debido a la situación de embarazo que puede alterar los resultados [10].

Estudio histológico

La biopsia extracción de tejido de un nódulo mamario para su observación y determinación de cáncer de mama [28]. El procedimiento histológico es el mismo para todas las mamas.

Resonancia magnética (RM)

Un estudio de más de 1.4 millones de nacimientos en Ontario (Canadá) entre 2003 y 2015 para comparar mujeres que se practicaron RM durante el primer trimestre de embarazo

con aquellas que no lo hicieron. Con un seguimiento de los niños hasta los 4 años. Concluyeron que una RM en el primer trimestre no aumentó el riesgo de muerte fetal, ni otros defectos en esos cuatro años de vida. También se comparó mujeres con RM utilizando gadolinio en cualquier momento del embarazo con las que no se sometieron a una RM. Hubo un riesgo ligeramente mayor de muerte fetal o neonatal en mujeres con RM gadolinio y se observó un riesgo ligeramente más alto de enfermedades de la piel en los niños de madres RM con gadolinio. [3]. Hasta que se disponga de nuevas pruebas, generalmente se recomienda evitar la resonancia magnética, especialmente en el primer trimestre del embarazo [14].

Estudios de extensión

Se realizará ante sospecha de metástasis. La radiografía de tórax se puede realizar ya que la radiación que emite es mínima para el feto pero siempre con protección abdominal. Pruebas como el cintigrama óseo o una serie metastásica, se deberán evitar por el riesgo que conllevan para el feto. La tomografía axial computada (TAC) está contraindicada por su elevada radiación perjudicial para el feto. Tras el diagnóstico, las opciones de tratamiento en no embarazadas son dictadas por el tipo y el pronóstico del tumor, sin embargo, en las pacientes embarazadas, la gestación es fundamental para determinar el enfoque óptimo al tratamiento [26].

Quimioterapia "es el tratamiento farmacológico sistémico capaz de destruir la masa tumoral principal, las metástasis establecidas y la enfermedad subclínica, consiguiendo mediante citorreducción progresiva la erradicación en mayor o en menor grado del tejido neoplásico, idealmente de forma completa y mantenida, consiguiendo prolongar de forma significativa la supervivencia"[20].

Los citostáticos son fármacos muy utilizados como tratamiento quimioterápico debido a su acción inhibidora del crecimiento de las células tumorales. Estas sustancias poseen efectos tóxicos como la carcinogenicidad, mutagenicidad y teratogenicidad ya que actúan en los procesos de división celular de células malignas como también de sanas. [1].

De forma general, la quimioterapia se administra por perfusión intravenosa de duración variable pudiéndose utilizar otras vías. Se administra en períodos variables de tiempo dependiendo de los protocolos utilizados, como son drogas muy fuertes, se intercalan períodos de descanso entre las sesiones para la recuperación de la toxicidad y de la médula ósea [20].

En general los esquemas más utilizados de quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama son; 6 ciclos de CMF (Ciclofosfamida, Methotrexate y Fluorouracilo) o 4 ciclos de AC (Adriamicina y Ciclofosfamida) [32]

Tabla 1: Ejemplo de un esquema de quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama

| Esquema | Dosis (mg/m ²) | Vías de administración | Días de tratamiento | Frecuencia |
|------------------|----------------------------|------------------------|---------------------|------------|
| CMF (I) | | | | |
| Ciclofosfamida | 100 | Oral | 1 al 14 | 28 días |
| Methotrexate | 40 | iv | 1 y 8 | |
| Fluorouracilo | 100 | iv | 1 y 8 | |
| CMF (II) | | | | |
| Ciclofosfamida | 600 | iv | 1 | 21 días |
| Methotrexate | 40 | iv | 1 | |
| Fluorouracilo | 600 | iv | 1 | |
| CMF (III) | | | | |
| Ciclofosfamida | 600 | iv | 1 y 8 | 28 días |
| Methotrexate | 40 | iv | 1 y 8 | |
| Fluorouracilo | 600 | iv | 1 y 8 | |

Fuente: Boletín Oncológico del área sanitaria de Teruel, 2017

Tabla 2: Ejemplo de un esquema de quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama

| Esquema | Dosis (mg/m ²) | Vías de administración | Días de tratamiento | Frecuencia |
|----------------|----------------------------|------------------------|---------------------|------------|
| AC | | | | |
| Adriamicina | 60 | iv | 1 | 21 días |
| Ciclofosfamida | 600 | iv | 1 | |

Fuente: Boletín Oncológico del área sanitaria de Teruel, 2017

Clasificación de los fármacos citotóxicos se basa según el mecanismo de acción y la estructura química del fármaco, distribuyéndose en los grupos siguientes:

Tabla 3: clasificación de los citotóxicos.

| | | |
|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Alquilantes | Alquilantes clásicos | Ciclofosfamida |
| | Nitrosureas | Carmustina |
| Antibiótico | Antraciclinas | Adriamicina, Epirubicina |
| | Alcaloides de la vinca | Vincristina |
| Alcaloides derivados de las plantas | Epidodofilotoxinas | Etoposido |
| | Alcaloides del tejo | Placitaxel, Docetaxel |
| | Camptotecinas | Irinotecan |
| | Antifolatos | Etotrexate |
| Antimetabolitos | Tomudex | |
| | Antipurinas | 6-Tioguanina |
| | Antipirimidinas | 5-Fluoracilo, Gemcitabina |
| | Antidenosina | Pentostatina |
| Cisplatino y derivados | Cisplatino, Carboplatino | |
| Otros fármacos | Dacarbacina, Procarbicina | |

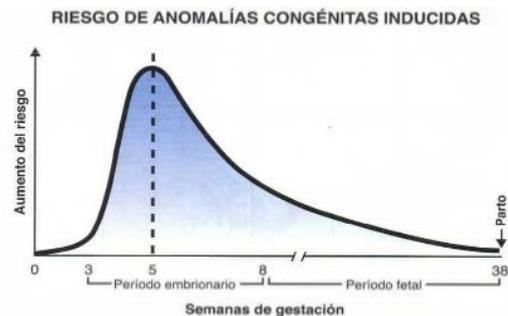
Fuente: Elaboración propia 2018

La quimioterapia para este cáncer asociado al embarazo puede emplearse como adyuvante, después de haber realizado un tratamiento local definitivo (como cirugía), o neoadyuvante, cuando existe la enfermedad tumoral mamaria no susceptible de cirugía y se opta por acción sistémica para conseguir el control de la enfermedad y crear citorreducción química [29]. Se ha documentado el riesgo de los fármacos antitumorales administrados antes de las 15 semanas de gestación, periodo de la organogénesis inicial del feto ya que puede intervenir en su diferenciación celular. La seguridad con la quimioterapia durante la gestación no es fácil de determinar ya que los protocolos se diseñan para pacientes no gestantes, más los cambios fisiológicos en el

embarazo, ya citados, que condicionan variaciones farmacocinéticas de los agentes que se utilizan [18].

Se define como teratogénesis "la alteración morfológica, bioquímica o funcional, inducida durante el embarazo que es detectada durante la gestación, en el nacimiento o con posterioridad. Estas alteraciones pueden clasificarse en mayores (focomegalia) o menores (retraso en el desarrollo del comportamiento)" [13].

Grafica 1: riesgo de anomalías del desarrollo inducidas por la quimioterapia.



Fuente: Embriología médica, Langman, [19]

Las causas de las malformaciones congénitas pueden ser:

Factores genéticos, como las alteraciones cromosómicas, factores ambientales como medicamentos o virus y herencia multifactorial (factores genéticos y ambientales que actúan de manera conjunta). Para que un medicamento pueda ser considerado un teratógeno humano se debe demostrar una relación de tipo dosis/respuesta, ósea, que cuanto mayor es la exposición durante el embarazo más grave es el efecto fenotípico [16].

De los 24 artículos seleccionados la información recogida, se refleja en las gráficas que aparecen a continuación.

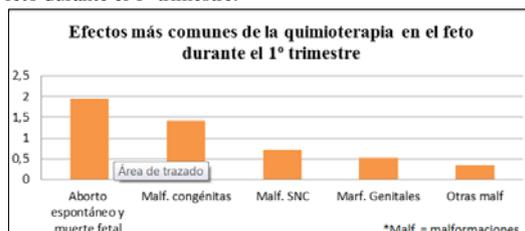
Los efectos más comunes de la quimioterapia en la gráfica 2 durante el 1º trimestre debido al alto potencial tóxico que tienen los fármacos y su capacidad para traspasar la barrera placentaria. Un 7,63 % de los autores coinciden en la contraindicación de la quimioterapia en el primer trimestre por el desarrollo de órganos y sistemas del embrión. Un 6,36 % de los autores opinan que la quimioterapia se puede utilizar durante el 2º y 3º trimestre ya que los riesgos para el feto han disminuido en cantidad y gravedad.

Grafica 2: Uso de la quimioterapia en el embarazo

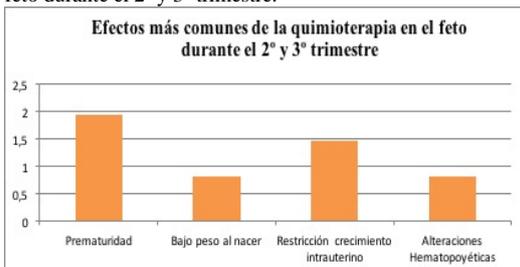


El aborto espontáneo y muerte fetal en la gráfica 3 con casi un 1.96% del total es el porcentaje más alto, después malformaciones congénitas casi 1.42%, malformaciones del S.N.C. un 0.70%, malformaciones genitales 0.50% y otras. En caso donde se requiera tratamiento urgente se administrará priorizando la supervivencia de la madre.

Gráfica 3: Efectos más comunes de la quimioterapia en el feto durante el 1º trimestre.

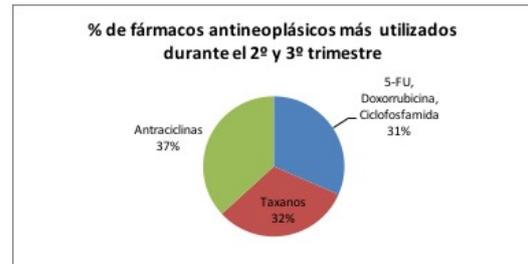


Gráfica 4: Efectos más comunes de la quimioterapia en el feto durante el 2º y 3º trimestre.



La prematuridad en la gráfica 4 es el efecto más frecuente, un 1.93%, seguido de un menor crecimiento intra uterino con un 1.42% después con el mismo porcentaje 0.80%, bajo peso al nacer y posibles alteraciones hematopoyéticas.

Gráfico 5: % de los fármacos antineoplásicos más utilizados durante el 2º y 3º trimestre.



En la gráfica 5 según los autores se opta por citostáticos de menor grado de toxicidad, menor probabilidad de traspasar la barrera placentaria y buen pronóstico del cáncer siendo los antineoplásicos más utilizados en el 2º y 3º trimestre los esquemas de antraciclinas con un 37 %, después los taxanos con un 32 % y la combinación de 5-fu, doxorubicina y ciclofosfamida con el 31%.

Conclusiones:

- 1- Está contraindicada la quimioterapia en el primer trimestre del embarazo por la evidencia en los estudios de malformaciones congénitas y abortos espontáneos. En caso de necesidad en la aplicación de los protocolos se prioriza la vida de la madre sobre la del embrión.
- 2- Durante el 2º y 3º trimestre se puede administrar quimioterapia aunque los trabajos revisados describen disminución del crecimiento intrauterino, bajo peso y prematuridad sin evidencias de daños congénitos.
- 3- En nuestro trabajo no hemos encontrado estudios que analicen efectos a largo plazo de la quimioterapia en hijos de madres embarazadas.
- 4- Como tratamiento antineoplásico en el protocolo de los estudios revisados se utilizan los esquemas de Antraciclinas y la combinación de 5-FU, Doxorubicina y Ciclofosfamida siendo el Metrotexate contraindicado por su alto nivel tóxico.

Bibliografía

1. Aldea de la Fuente. A, T.F.G. U.Valladolid. 2016
2. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. The Lancet. 2012; 379(9815):570-579.
3. Asociación Catalana de Técnicos en Imagen para el Diagnóstico – actedi - Estudios de RM, seguros durante los primeros meses de embarazo 09/10/2016. www.actedi.net
4. Benardete-Harari Denise N., Kershenovich-Gersson Janisse, Meraz Ávila Diego, Galnares-Olalde Javier Andrés, Olaya-Guzmán Emilio José. Uso

- de la quimioterapia durante el embarazo. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2016; 54 (6):752-58
5. Bonilla-Musoles F, Pellicer A. *Obstetricia, reproducción y ginecología básicas*. Madrid: Medica Panamericana; 2008. p. P. 80.)
 6. Breastcancer.org. Factores de riesgo del cáncer de mama: Genética [Internet]. 2018 [citado 14 abril 2018]. Disponible en : <http://www.breastcancer.org/es/riesgo/factores/genetica>
 7. Cáncer de mama | Asociación Española Contra el Cáncer. Aecc.es. 2018 <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama>
 8. Cáncer de mama. Cancer.Net 2018 Aprobado por la Junta Editorial de Cancer.Net, 04/2017 Jefa de Redacción Lidia Schapira , Md, Fasco
 9. Comisión de Salud Pública. Agentes citostáticos. Ministerio de Sanidad y Consumo. Protocolo de vigilancia sanitaria. 2003
 10. Cordeiro C, Gemignani M. Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary. *The Breast Journal*. 2017;23(2):200-205.
 11. Diccionario de la lengua española. Real Academia Española
 12. Escuredo Rodríguez B, Escuredo Rodríguez B. *Estructura y función del cuerpo humano*. Madrid, etc.: McGraw-Hill Interamericana; 2002.
 13. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Juniaux ERM, et al. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. Sixth edition. Philadelphia, PA, USA: Elsevier; 2012. pp. 1256-1276.
 14. García Manero M, López García G, Pina Insausti L, Lizárraga S. Cáncer de mama durante el embarazo. *Revista Médica Universidad de Navarra* 2018; 52 (1):18-24
 15. Garrido Sánchez MC, Martín Díaz CM, Bosch Gallardo M, Ageitosa AG, Herrero Antón MA, Sánchez Díaz E. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama gestacional. *Prog Obstet Ginecol*. 2017; 60(6):594-596
 16. Gerson Raquel, Serrano Alberto, Flores Vázquez, Fabiola, Villalobos Alberto. Quimioterapia en cáncer de mama durante el embarazo. *Medigraphic Artemira*. 2006; 51(1): 29-32
 17. Instituto Nacional de Estadística. Ine.es. 2018 <http://www.ine.es/welcome.shtml>
 18. Juárez A, Rivera A, Islas L, Duran M, Téllez S, Cruz J et al. ¿Efecto teratogénico por quimioterapia en cáncer mamario?. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2013; 40(2):55-57.
 19. Langman J, Sadler T, Bridges T, Leland J, Sadler-Redmond S, Tosney K et al. *Embriología médica*. 12th ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2009
 20. Lara Jiménez P. Lloret Sáez-Bravo M. *Principios generales del cáncer*. Madrid: Arán; 2012
 21. Litton Jennifer K, Theriault Richard L. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *The Oncologist*. 2010; 15:1238-1247
 22. Mayol Oltra A, Caballero Garate A, Calvete Chornet J, Pérez Fidalgo A, Bermejo de las Heras B, Báguena Requena G et al. Cáncer de mama y embarazo. Análisis de una serie de 27 pacientes. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2012;25(1):2-7.
 23. Mitrou S, Zarkavelis G, Fotopoulos G, Petrakis D, Pavlidis N. A mini review on pregnant mothers with cancer: A paradoxical coexistence. *Journal of Advanced Research*. 2016;7(4):559-563.
 24. Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008; 108(3):333-338.
 25. Moore K, Persaud T. *Embriología Clínica*. 9 th ed. Elsevier Saunders; 2013.
 26. Muniesa Tratamiento del Cáncer de Mama *Boletín Oncológico del área sanitaria de Teruel*
 27. Muñoz Mora Crisia. Uso de la quimioterapia en el embarazo (Caso clínico y Revisión bibliográfica). *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 592; 207-210. 2010
 28. National Cancer Institute. 2018. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
 29. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, Dousias V, Zervoudis S, Stathopoulos E et al. Breast cancer during pregnancy: A mini-review. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2008;34(8):837-843.
 30. Polivka J, Altun I, Golubnitschaja O. Pregnancy-associated breast cancer: the risky status quo and new concepts of predictive medicine. *EPMA Journal*. 2018;9(1):1-13.
 31. **Puente. J, de Velasco. G.** ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? [Internet] Sociedad Española de Oncología Medica.org. 2018 [citado 25 mayo 2018].

32. Quintana, D. Bellés, G. Martínez, L. Anoz Jiménez, A. López. Tratamiento quimioterápico adyuvante del cáncer de mama: variabilidad intercentro y adhesión a las directrices actuales. *Farmacia Hospitalaria* 2002. Vol. 26. N.º 4, pp. 219-223, https://www.uv.es/joguigo/valencia/Recerca_files/el_articulo_de_revison.pdf
33. Reina-Suárez M, Ramos-Rangel Y, Cisnero-Pimentel L, Reina-Sarmiento M, Alcelú-Sarduy M, González-Suárez M. Caracterización de pacientes con cáncer de mama y sus familiares acompañantes. *Medisur [revista en Internet]*. 2018
34. Salani R, Billingsley C, Crafton S. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;211(1):7-14.
35. Shachar S, Gallagher K, McGuire K, Zagar T, Faso A, Muss H et al. Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. *The Oncologist*. 2017;22(3):324-334.
36. Shlensky V, Hallmeyer S, Juarez L, Parilla B. Management of Breast Cancer during Pregnancy: Are We Compliant with Current Guidelines. *American Journal of Perinatology Reports*. 2017; 07(01):e39-e43.
37. Soto Fuenzalida G, Martínez Acosta J, Pérez Tristán F.A., Garza Garza M.A., Hernández Sáenz O. Embarazo y cáncer de mama en el primer trimestre, reporte de un caso y revisión de la literatura. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2016 www.elsevier.es/gine
38. Walsh E, O’Kane G, Cadoo K, Graham D, Korpanty G, Power D et al. Is chemotherapy always required for cancer in pregnancy? An observational study. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*. 2017;186(4):875-881.
39. Yu HH, Cheung PS, Leung RC, Leung TN, Kwan WH. Current management of pregnancy-associated breast cancer. *Hong Kong Medical Journal*. 2017 Aug; 23(4):387-94. doi: 10.12809/hkmj166049. Epub 2017 Jun 26.