Estudio descriptivo de una serie de casos de pacientes que cursaron un embarazo y cáncer

Descriptive study of a case series of patients who had a pregnancy and cancer

Sixuan Cheng, Pamela López, Sebastián Cinquini

RESUMEN

El diagnóstico de cáncer durante el embarazo, definido como cualquier neoplasia maligna detectada durante la gestación o hasta un año después del parto, presenta un desafío significativo para el equipo de salud desde el punto de vista psicológico, bioético y clínico/obstétrico. Este tipo de casos requiere un abordaje multidisciplinario para asegurar un diagnóstico y tratamiento adecuados tanto para la madre como para el feto. La prioridad es la salud materna, aunque se deben considerar los potenciales efectos teratogénicos y elegir el tratamiento oncológico más beneficioso. La incidencia de cáncer en el embarazo es de aproximadamente 1 en cada 1000-2000 embarazos, con un aumento debido al retraso en la edad de embarazo. El cáncer de mama es el más común, seguido de los carcinomas de cérvix, ovario, colorrectal y melanoma. El cáncer durante el embarazo representa una tercera parte de las causas de muerte materna en este período. Aunque los datos actuales no muestran una diferencia clara en el pronóstico y la supervivencia global entre mujeres embarazadas y no embarazadas, estudios indican que la supervivencia puede ser similar o incluso mejor en aquellas diagnosticadas después del parto. Este estudio retrospectivo en el Hospital Británico de Buenos Aires analiza los casos de cáncer durante el embarazo entre 2018 y 2023, describiendo el diagnóstico, tratamiento y resultados perinatales para mejorar la comprensión y manejo de esta patología.

Palabras clave: cáncer, embarazo, tratamiento oncológico, diagnóstico, salud materna, trabajo multidisciplinario.

ABSTRACT

The diagnosis of cancer during pregnancy, defined as any malignant neoplasm detected during pregnancy or up to one year after delivery, presents a significant challenge for the health team from a psychological, bioethical and clinical/obstetric point of view. This type of case requires a multidisciplinary approach to ensure adequate diagnosis and treatment for both the mother and the fetus. The priority is maternal health, although the potential teratogenic effects must be considered and the most beneficial oncological treatment must be chosen. The incidence of cancer in pregnancy is approximately 1 in every 1000-2000 pregnancies, with an increase due to delay in the age of pregnancy. Breast cancer is the most common, followed by cervical, ovarian, colorectal, and melanoma carcinomas. Cancer during pregnancy represents a third of the causes of maternal death in this period. Although current data do not show a clear difference in prognosis and overall survival between pregnant and non-pregnant women, studies indicate that survival may be similar or even better in those diagnosed after childbirth. This retrospective study at the British Hospital of Buenos Aires analyzes cases of cancer during pregnancy between 2018 and 2023, describing the diagnosis, treatment and perinatal outcomes to improve the understanding and management of this pathology.

Keywords: cancer, pregnancy, oncological treatment, diagnosis, maternal health, multidisciplinary work.

Fronteras en Medicina 2024;19(1):22-26. https://DOI.org/10.31954/RFEM/202401/0022-0026

INTRODUCCIÓN

A la fecha, uno de los desafíos más grandes que tiene el equipo de salud desde el punto de vista psicológico, bioético y clínico/obstétrico es el diagnóstico de cáncer en el embarazo, definido como toda neoplasia maligna diagnosticada durante la gestación o hasta el primer año posterior al parto. Este tipo de pacientes requiere el trabajo multidisciplinario de todas las especialidades involucradas para poder realizar un diagnóstico y tratamiento ajustado a la necesidad de la paciente y el feto, teniendo en cuenta el potencial teratogénico y la elección del esquema de tratamiento oncológico más beneficioso para la paciente sabiendo que la regla general es la prioridad de la salud materna por sobre el bienestar del feto[1].

La incidencia de cáncer en esta situación se sitúa en torno al 1 cada 1000/2000 embarazos, lo que corresponde al 0.07-0.1% de todos los tumores malignos, y presenta una tendencia en ascenso dado el retraso de la edad de embarazo. El 75% es diagnosticado durante el puerperio[2].

En orden de incidencia decreciente de neoplasias sólidas, en primer lugar se ubica el cáncer de mama, seguido de carcinoma de cérvix, carcinoma de ovario, carcinoma colorrectal y melanoma[3].

El cáncer durante el embarazo representa una tercera parte de las causas de muerte materna durante la gestación[4]. No obstante, los datos bibliográficos de que disponemos no pueden demostrar una clara relación en lo que respecta al pronóstico y a la sobrevida global de estas pacientes en comparación con mujeres no embara-

1. Servicio de Oncología. Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Sebastián Cinquini. Servicio de Oncología, Hospital Británico. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Argentina. Tel.: (54-11) 43046900. sebastiancinquini@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 13/01/2024 | Aceptado: 28/02/2024

Tabla 1. Características de las pacientes incluidas.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Edad al diagnóstico	42	32	43	46	32
Embarazos previos	1	1	0	0	1
Semana de gestación al diagnóstico	25	32	Puerperio	Puerperio	16
Tipo de tumor	Adenocarcinoma de cérvix	Melanoma cutáneo	Adenocarcinoma ginecológico	Carcinoma de mama	Carcinoma de mama
Estadio	Ib2	Recaída	Iv	Iiib	Iiia
Tratamiento oncológico	Sí	Sí	Síi	Sí	Sí
Feto al nacer	Vivo	Vivo	-	-	Embarazo controlado al momento del cierre de la recolección de datos
Apgar	9/10	9/10	-	-	-
Paciente viva	No se sabe	Sí	No	Sí	Sí

zadas; pero hay estudios retrospectivos que demuestran que, en el cáncer de mama, la sobrevida de las pacientes que fueron diagnosticadas con cáncer durante el embarazo es similar a las mujeres no embarazadas, con incluso un aumento de la sobrevida en aquellas supervivientes que se embarazan 6 meses o más después del diagnóstico[5]. Por esta razón, es imperioso el trabajo multidisciplinario para un manejo correcto de los protocolos diagnósticos y de tratamiento, así como la recolección y publicación de datos y reportes de casos para una mayor comprensión de esta patología.

En este contexto, se realiza este trabajo retrospectivo observacional donde haremos una revisión de la bibliografía y describiremos los casos reportados de cáncer y embarazo en el Servicio de Oncología del Hospital Británico de Buenos Aires, en los últimos 5 años, así como las conductas tomadas desde el punto de vista oncológico, quirúrgico, anatomopatológico y obstétrico.

El objetivo de este estudio fue describir las características de las pacientes tratadas en nuestra institución relacionadas con el diagnóstico, tratamiento, vigilancia y resultados perinatales de pacientes embarazadas con cáncer con el fin de aportar a la comunidad científica más cantidad de datos para mayor y mejor comprensión de la patología que ayuden en la toma de decisiones en circunstancias similares.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo efectuado en pacientes embarazadas, con diagnóstico de cáncer o al año del parto, atendidas en el Hospital Británico de Buenos Aires entre los años 2018 a 2023. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Británico.

Población

Se incluyeron mujeres, con embarazo constatado por ecografía o bHCG positiva o en contexto del primer año de puerperio. Se excluyeron pacientes con patologías oncológicas o autoinmunes previas.

Análisis descriptivo

Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión descriptivas.

RESULTADOS

Características generales

Se recopilaron datos de 5 pacientes que corresponden al diagnóstico de cáncer en el embarazo que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, durante los años 2018 a 2023. Se describen las pacientes en la **(Tabla 1).**

El promedio de edad al diagnóstico de la enfermedad oncológica fue de 39 años. El tumor más frecuente fue el cáncer de mama, seguido el por cáncer de origen ginecológico. Las cinco pacientes realizaron tratamiento oncoespecífico, ya sea durante el embarazo o durante el puerperio. Una paciente falleció a los 2 años del diagnóstico por progresión de enfermedad de base tras múltiples líneas de tratamiento.

Dos de las pacientes tuvieron el diagnóstico de cáncer durante el puerperio: una fue con feto fallecido durante la semana 37 de causa desconocida, que al segundo mes del puerperio se le hace el diagnóstico cáncer en contexto de ascitis por implantes peritoneales múltiples. La otra paciente presentó como cuadro inicial mastalgia al amamantar al noveno mes del puerperio. Esta última debió suspender la lactancia dado el inicio del tratamiento oncológico.

Una de las pacientes fue diagnosticada durante el segundo trimestre de gestación, por lo que realizó quimioterapia con carboplatino + paclitaxel por 3 ciclos (último ciclo un mes previo a finalizar el embarazo) y posterior al parto realizó tratamiento con RT. Una paciente presentó recaída de melanoma (diagnosticado hacía 5 años) durante su tercer trimestre de gestación, se decide por comité multidisciplinario realizar cesárea programada en la semana 36. Ambos fetos nacidos por cesárea programada entre las semanas 36-37, no tuvieron complicaciones neonatales, presentaron buen *score* de APGAR al nacer.

Tabla 2. Relación de la dosis de radiación en relación con el efecto fetal de acuerdo con la edad gestacional.

Dosis de radiación	Efecto en el feto
Menos de 0.1 Gy	Sin efecto mayor
0.1-0.15 Gy	Mayor riesgo de malformaciones
2.5 Gy	Malformaciones en la mayoría de los casos
Más de 30 Gy	Aborto
Edad gestacional	
Desde la concepción hasta el día 10	Letal
Semanas 2-12	Malformaciones en la mayoría de los casos, retraso del crecimiento
Semanas 13-16	Retraso del crecimiento y retraso mental
Semanas 17-26	Enfermedad maligna, esterilidad y defectos genéticos

La última paciente, quien se encontraba embarazada al momento del cierre de la recolección de datos, recibía tratamiento activo, por una recaída dérmica de cáncer de mama HER2+, con trastuzumab emtansina cuando quedó embarazada de forma involuntaria, recibiendo 1 dosis de tratamiento en la semana 11 de gestación. El Servicio fue notificado de su embarazo en la semana 16, por lo que suspendió tratamiento oncoespecífico y se indicaron controles obstétricos estrictos. Hasta el momento de la publicación, el embarazo transcurre sin complicaciones.

Diagnóstico y estadificación

Al igual que cualquier otra patología oncológica, tanto el diagnóstico como la estadificación tienen un impacto directo en el pronóstico y la sobrevida global de la paciente. En el caso del cáncer y embarazo, se vio que estas mujeres presentan 2.5 veces más riesgo de ser diagnosticadas en estadios más avanzados con su consecuente efecto en el pronóstico, dado que muchas veces se solapan los síntomas del embarazo con los del cáncer[6].

Esto implica que es importante tener en cuenta este posible diagnóstico en pacientes en edad fértil y eventualmente, de ser confirmado, realizar estudios de extensión de la enfermedad para una correcta estadificación y posterior elección del tratamiento.

Está recomendado el uso de la ecografía en primer lugar para el diagnóstico, y en casos en que la ecografía sea insuficiente, es de elección la resonancia magnética nuclear (RMN) sin gadolinio, ya que este atraviesa la placenta.

Los estudios que requieren uso de radiación ionizante como radiografías, mamografías, tomografías computarizadas o tomografía por emisión de positrones (PET) deben ser utilizados solamente cuando el beneficio supere los riesgos y efectos adversos, dado que es de conocimiento general el efecto teratogénico de este tipo de radiación en los 3 trimestres del embarazo, por lo que se deben evitar dosis de radiación mayor a 0.1 mGy. Esto

Tabla 3. Radiación ionizante y sus dosis.

Métodos de imagenología	Dosis
Ecografía (US) y resonancia magnética (MRI)	0.001 - 0.1
Radiografía (cabeza, tórax, extremidad), mamografía	0.1 - 1.0
Radiografía de abdomen/pelvis, radiografía de columna lumbar	1.0 - 10
TC de tórax	1.0 - 10
TC abdominal, gammagrafía ósea con tecnecio-99m, TC pélvica, PET-CT FDG	10 - 50

se debe a que las células en proliferación son más sensibles a los efectos de la radiación que las células que han completado la división celular, por lo que el primer trimestre (semana dos a ocho del embarazo, durante el periodo de organogénesis) es el período de mayor riesgo. Los efectos más frecuentemente descritos de la radiación sobre el embrión o feto humano son la restricción de crecimiento, el retraso en el neurodesarrollo y el aborto/muerte fetal; la dosis umbral para la teratogénesis es cualquier exposición mayor a 100 mGy[7].

De ser necesaria la utilización de estos estudios, se deben realizar sin contraste, ya sea gadolinio o yodado, porque estos atraviesan la placenta. En las pacientes en lactancia, se puede utilizar el gadolinio[6].

En la **Tabla 2** se describe la relación de la dosis de radiación en relación con el efecto fetal de acuerdo a la edad gestacional. Los tipos de estudios que utilizan radiación ionizante, así como sus dosis, se describen en la **Tabla 3**[7,8].

Por lo tanto, durante la estadificación de la paciente, los usos de imágenes con radiación ionizante deben ser con el debido criterio médico en relación al diagnóstico de la paciente, teniendo en cuenta los posibles efectos adversos en el feto (de ser posible siempre con protección abdominal) pero simultáneamente sabiendo que la estadificación correcta es menester para un adecuado tratamiento y el eventual pronóstico de la paciente.

Por otro lado, para la evaluación del ganglio centinela (por ejemplo, en el cáncer de mama), el uso de nucleótidos radiactivos (tecnecio 99) que emiten una radiación menor a 5 mGy es lo preferido. Es la tinción azul que está contraindicada por su potencial anafiláctico (2%).

DISCUSIÓN

Tratamiento farmacológico

Como ya fue mencionado, el uso de quimioterapia en el primer trimestre del embarazo conlleva un alto riesgo de teratogénesis y debe ser evitado, por lo cual su aplicación está recomendada a partir del segundo trimestre en concordancia con estudios retrospectivos donde se observó que la incidencia de malformaciones mayores cae de un 14% en el primer trimestre a un 3% a partir del segundo trimestre, lo cual es similar al de la población general[7]. En caso de ser inevitable la administración de dichos fármacos durante el primer trimestre, se recomienda la terminación del embarazo o en

su defecto informar a la paciente sobre los altos riesgos teratogénicos.

Debido a su bajo pasaje a través de la placenta las antraciclinas y los taxanos son drogas seguras que se pueden utilizar en el segundo y tercer trimestre del embarazo, aunque el monitoreo obstétrico debe ser más estricto en búsqueda de mínimos indicios de complicaciones fetales.

La dosis debe recalcularse en cada ciclo por las variaciones del peso durante el embarazo, teniendo en cuenta que la farmacocinética de las drogas puede verse modificada por ellas[7].

Un aspecto importante a tener en cuenta es que, para evitar complicaciones hematológicas fetales como la neutropenia neonatal y riesgo materno de infección y sangrado, la última administración de quimioterapia debe ser al menos 3 semanas previas a la fecha probable de parto o partir de la semana 35. Se recomiendan los esquemas semanales por su menor toxicidad hematológica y menor período del nadir[6,8].

El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) debe ser basado en la necesidad clínica dado que atraviesa la barrera placentaria durante el segundo y tercer trimestre y no hay evidencia suficiente para evaluar su teratogenicidad[6,8]. Asimismo, los bisfosfonatos deben ser evitados por su biodisponibilidad ósea por largos períodos de tiempo y posible alteración en el crecimiento óseo fetal.

En pacientes con diagnóstico durante el puerperio, los datos sobre la seguridad con respecto a la lactancia y la quimioterapia son escasos. De acuerdo con el régimen de quimioterapia utilizado podría ser posible la lactancia interciclos con descarte de la leche durante los días de tratamiento activo. La excreción de la quimioterapia por leche materna depende de la solubilidad lipídica, tamaño molecular, ionización, vida media en el plasma materno, la unión a proteínas y la fase de la lactancia[9]. Está descrito que posterior a siete vidas medias de la droga, el 99% de esta ya se ha eliminado, por lo que sería más seguro dejar pasar al menos 5 vidas medias antes de reiniciar la lactancia[11]. De todas formas, hoy en día en la práctica habitual se recomienda la suspensión total de la lactancia.

En el cáncer de mama, la terapia endocrina ha demostrado ser teratogénica (hasta un 20% de los casos) en cualquier etapa del embarazo, por lo cual este tipo de tratamiento se encuentra contraindicado[8].

Los anticuerpos monoclonales como los anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) están contraindicados durante todo el embarazo por su asociación con la presencia de oligohidramnios/anhidramnios. No obstante, en un metaanálisis reciente se pudo observar que el uso de trastuzumab en embarazadas en el primer trimestre es seguro y que las alteraciones del líquido amniótico aparecen cuando se administran a partir del segundo trimestre. Esto puede estar explicado por la ausencia del factor de transferencia neonatal (FnRn) en la placenta durante el primer trimestre (hasta la semana 20-22) por lo que el traspaso activo de la IgG es mínimo[8-10]. A pesar de la evidencia, sigue siendo un fármaco contraindicado durante el embarazo. Con respecto al pertuzumab, no hay datos suficientes para evaluar su toxicidad por lo que continúa estando contraindicado durante todo el embarazo.

En cuanto al ado-trastuzumab emtansina (TDM-1) y otros inhibidores de tirosin kinasa (TKI) de la familia del HER así como otros *targets* moleculares, tampoco se encuentran autorizados durante todo el embarazo ante la escasa bibliografía disponible. En circunstancias donde no existe mejor alternativa que su uso y especialmente cuando esto traería una disminución en la supervivencia de la paciente, se deberá realizar un análisis cauteloso de los posibles riesgos y beneficios del uso de estas drogas en casa caso en particular.

La inmunoterapia es otra familia de fármacos que hoy se usa cada vez más frecuentemente y muchas veces en contexto de neoadyuvancia en tumores de mama o pulmón. Entendiendo que durante el embarazo existe una mayor tolerancia inmunológica por la presencia de un feto semialogénico, el uso de este tipo de tratamiento que inhibe la tolerancia inmunológica, en teoría, podría ser dañino para el feto, por lo que actualmente a falta de datos, no se recomienda su uso en embarazadas.

Cirugía

El tratamiento quirúrgico durante el embarazo es también un tema en discusión. Si bien no hay evidencia suficiente para contraindicarlo, las posturas a favor son controversiales.

En el caso del cáncer de mama, las indicaciones de cirugía conservadora de mama y ganglio centinela son las mismas que en la paciente no embarazada.

En los tumores de origen ginecológico, la cirugía se decide en base a varios factores como el deseo de mantener el embarazo, la localización del tumor primario, el estadio de la enfermedad y la semana de gestación. Teniendo en cuenta esta información se decide de forma multidisciplinaria en conjunto con la paciente el tratamiento quirúrgico más beneficioso para la paciente y menos riesgoso para el feto.

Con respecto a las cirugías laparoscópicas, no hay suficiente evidencia que compare laparotomía vs laparoscopias y la elección depende fundamentalmente del *expertise* del equipo quirúrgico. Sin embargo, la cirugía laparoscópica debe ser realizada preferentemente en menos de 90 minutos dado que hay evidencia de que eso disminuye las complicaciones y contracciones pretérmino[6].

Radioterapia

El uso de radiación terapéutica durante el embarazo puede producir, entre otras cosas, retraso en el cre-

cimiento fetal, malformaciones, alteraciones del crecimiento y desarrollo, efectos mutagénicos y carcinogénicos, y muerte fetal. Por el alto riesgo de efectos adversos, su uso terapéutico está contraindicado en cualquier etapa del embarazo. Su uso está recomendado posterior a la finalización del embarazo.

En conclusión, el cáncer en el embarazo es una patología que obtiene cada vez mayor visibilidad en el ámbito de la oncología dado su aumento en incidencia y su complejidad en el tratamiento. Los últimos datos publicados demuestran que el uso de quimioterápicos después del primer trimestre no tiene una importante repercusión en la incidencia de malformaciones fetales, aunque sí tiene un aumento del riesgo de complicaciones neonatales como bajo peso para la edad gestacional o admisión a la unidad de neonatología. Asimismo, se pudo observar que la principal causa de estas complicaciones neonatales o incluso en los retrasos en el neurodesarrollo están más asociados a la prematurez que al tratamiento oncológico en sí[6]. Por ende, en estos últimos años se está observando una reducción en la finalización prematura del embarazo por causa materno-oncológicas[13], evidenciado por el aumento de parto de niños vivos.

BIBLIOGRAFIA

1. Mathieu E, Merviel P, Antoine JM, Uzan S. Cancer et grossese: le point de vue de l'obstétricien [Cancer and Pregnancy: the point of view of the obstetrician]. Bull Cancer 2002;89:758-64.
2. Parazzini F, Franchi M, Tavani A, Negri E, Peccatori FA. Frequency of Pregnancy Related Cancer: A Population Based Linkage Study in Lombardy, Italy. Int J Gynecol Cancer 2017;27:613-9.
3. Giacalone PL, Laffargue F. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy. A report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. Cancer 1999;85:1203-4.
4. Surbone A, Peccatori F, Pavlidis N. Why is the topic of cancer and pregnancy so important? Why and how to read this book. Recent Results Cancer Res 2008;178:1-2.
5. Iqbal J, Amir E, Rochon PA, Giannakeas V, Sun P, Narod SA. Association of the Timing of Pregnancy With Survival in Women With Breast Cancer. JAMA Oncol 2017;3:659-5.
6. Maggen C, Wolters VERA, Cardonick E, et al. International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP). Pregnancy and Cancer: the INCIP Project. Curr Oncol Rep 2020;22:17.
7. Hepner A, Negrini D, Hase EA, et al. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. World J Oncol 2019;10:28-34.
8. Zagouri F, Dimitrakakis C, Marinopoulos S, Tsigginou A, Dimopoulos MA. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. ESMO Open 2016;1:e000016.
9. Eastwood-Wilshere N, Turner J, Oliveira N, Morton A. Cancer in Pregnancy. Asia Pac J Clin Oncol 2019;15:296-308.
10. Cubillo A, Morales S, Goñi E, et al. Multidisciplinary consensus on cancer management during pregnancy. Clin Transl Oncol 2021;23:1054-66.
11. Oikonomou G, Bothou A, Eirini O, et al. Breastfeeding and its Association with Breast Cancer: a Systematic Review of the Literature. Maedica (Bucur) 2024;19:106-15.
12. Webb KE, Sakhel K, Chauhan SP, Abuhamad AZ. Adnexal mass during pregnancy: a review. Am J Perinatol 2015;32:1010-6.
13. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, et al. International Network on Cancer and Infertility Pregnancy (INCIP). Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. Lancet Oncol 2018;19:337-46.