

QUIMIOTERAPIA Y TERAPIA ANTI HER 2 EN CANCER DE MAMA METASTASICO EN EL EMBARAZO SEGUIDO DE TRATAMIENTO QUIRURGICO

Julia Berwart¹, Fedro A Peccatori²

¹ Unidad de ginecología, Hospital Emergencias Clemente Alvarez, Rosario, Argentina.

² Unidad de fertilidad y procreación en oncología, Instituto Europeo de Oncología IRCCS, Milan, Italia.

Correspondencia: dra.juliaberwart@gmail.com

Resumen

Al momento del diagnóstico de cáncer de mama, del 5 al 10% de las mujeres presentan el mismo en estadio metastásico. Aunque está asociado a mal pronóstico, avances en los tratamientos sistémicos han mejorado los índices de supervivencia en las últimas décadas.

El manejo local del tumor primario en estadio metastásico continúa en debate, diversos estudios demuestran que la cirugía del tumor primario puede ser beneficiosa.

El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes diagnosticadas durante el embarazo y debe ser tratada lo más similarmente posible al tratamiento estándar de las pacientes jóvenes no embarazadas.

Presentamos el caso clínico de una paciente joven embarazada con cáncer de mama metastásico con respuesta clínica completa a la quimioterapia seguida de tratamiento quirúrgico.

Palabras claves *cáncer de mama, embarazo, estadio IV, tratamiento quirúrgico, tumor primario.*

Introducción

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente diagnosticado en mujeres en edad reproductiva [1].

Al momento del diagnóstico de cáncer de mama, del 5 al 10% de las mujeres presentan el mismo en estadio metastásico [2].

El diagnóstico de cáncer de mama en el embarazo (BCP) es infrecuente, representa el 1-5% de todos los diagnósticos en mujeres jóvenes, con una incidencia de 1: 3000 embarazos [3].

El BCP suele presentarse en estadios más avanzados cuando se compara con pacientes no embarazadas, esto se debe frecuentemente a un retraso en el diagnóstico [4].

Presentamos el caso clínico de una paciente joven embarazada con cáncer de mama metastásico y respuesta clínica completa a la quimioterapia con posterior tratamiento quirúrgico, seguido de una revisión bibliográfica.

Caso clínico

En el año 2018 se evalúa paciente de 33 años, Gestas 3, Cesáreas 2, cursando embarazo de 16 semanas. Al examen físico, en el área retroareolar de la mama derecha se palpa un tumor de consistencia aumentada de 10 cm aproximadamente de diámetro mayor con márgenes irregulares y axila clínicamente negativa. Punción biópsica: carcinoma ductal infiltrante grado histológico 3, inmunohistoquímica: Receptor de Estrógeno Positivo (35%). Receptor de Progesterona Positivo (85%) Her 2/neu Positivo (Score 3+), Ki67: 37%. Resonancia magnética nuclear de cuerpo entero sin contraste: imágenes compatibles con metástasis hepática del segmento V de 29 mm (Figura 1) y milimétricas en el ala ilíaca derecha. El test genético fue negativo (BRCA 1 y 2 no mutado).

Luego de una evaluación cardiológica con ecocardiograma, la paciente recibió quimioterapia (epirubicina 90 mg/m²+ ciclofosfamida 600 mg/m²) por 4 ciclos durante el embarazo con remisión parcial del tumor mamario, respuesta completa de la lesión del área ilíaca e incremento de la lesión hepática. Las dosis fueron calculadas según la superficie corporal utilizando el peso real en el momento de la quimioterapia. El último ciclo se administró 5 semanas antes del parto, para evitar la toxicidad materna e infantil al momento del mismo.

Considerando la positividad HER 2 y de la contraindicación de la terapia anti HER 2 durante el embarazo el caso fue discutido en reunión multidisciplinaria con la decisión de finalizarlo antes del término. A las 35 semanas y 4 días, 4 semanas posteriores al último ciclo de quimioterapia, nace por cesárea programada, debido al antecedente obstétrico de la paciente de dos cesáreas previas, un niño vigoroso con un peso de 2.345 gr y talla de 49 cm. El examen anatomopatológico de la placenta fue negativo.

La paciente continuó tratamiento con trastuzumab, pertuzumab y docetaxel por 8 ciclos. La resonancia magnética nuclear de cuerpo entero sin contraste, finalizada la quimioterapia, informó: reducción mayor al 50% de la lesión mamaria y reducción de la dimensión y funcionalidad de la lesión hepática. Prosigue tratamiento con trastuzumab + pertuzumab, decapeptyl y exemestane. Luego de un año la resonancia magnética nuclear de cuerpo entero sin contraste informa: remisión completa de la lesión hepática (Figura 2) y óseas. La ecografía mamaria evidenció dos formaciones milimétricas de 10 y 7 mm en el cuadrante superoexterno de la mama derecha.

Se discutió en reunión multidisciplinaria y junto a la paciente cirugía a realizar, se llevó a cabo una mastectomía con conservación del complejo areola y pezón más biopsia del ganglio centinela que resultó negativo, colocación de prótesis mamaria definitiva y pexia contralateral. El examen anatomopatológico informó: neoplasia lobulillar in situ (LIN2) asociada a fibrosis.

Al presente, luego de 22 meses del diagnóstico, la paciente goza de buena salud, de excelente estado y se encuentra libre de enfermedad, con un ecocardiograma normal.

Discusión

Tradicionalmente el cáncer de mama metastásico se considera incurable [5]. La terapia primaria es sistémica (quimioterapia, tratamiento hormonal y tratamiento biológico) [6, 7] con el objetivo de reducir la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida.

Aunque está asociado a mal pronóstico, avances en los tratamientos sistémicos han mejorado los índices de supervivencia de estas pacientes en las últimas décadas [8, 9, 10, 11].

El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes diagnosticadas durante el embarazo [12]. Generalmente, la terminación no es requerida y el embarazo no empeora el pronóstico de la enfermedad; sin embargo, en el caso de pacientes con pronósticos desfavorables y estadios avanzados durante el primer trimestre, está recomendado evaluar la terminación del mismo [13].

La estadificación durante el embarazo debe tener en cuenta los peligros de la radiación ionizante. Por esto la centellografía ósea es contraindicada como también la tomografía axial computarizada. En las pacientes embarazadas con tumores localmente avanzados una posibilidad es utilizar resonancia magnética nuclear de cuerpo entero sin contraste [14].

El cáncer de mama en el embarazo debe ser tratado lo más similarmente posible al tratamiento estándar de las pacientes jóvenes no embarazadas.

La mayoría de los tratamientos pueden ser utilizados con seguridad, dependiendo de la edad gestacional.

El tratamiento quimioterápico está contraindicado en el primer trimestre del embarazo debido a la asociación del mismo con malformaciones fetales. En el segundo y tercer trimestre está recomendado, siguiendo en lo posible, las mismas guías que para pacientes jóvenes no embarazadas [15]. Diferentes drogas (doxorubicina, epirubicina, docetaxel y paclitaxel) demostraron una disminución constante de la curva de concentración plasmática y un aumento del clearance durante el embarazo. Estos cambios pueden afectar los niveles de droga libre en sangre pudiendo dar lugar a una reducción de la eficacia terapéutica; sin embargo, ninguna investigación ha evidenciado una disminución en la eficacia terapéutica como tampoco una menor supervivencia comparado con pacientes no embarazadas [16]. Durante el embarazo la dosis no debe modificarse, el cálculo se realizará según el peso real de la paciente durante el mismo. Para evitar la administración de alta concentración de droga al recién nacido al momento del nacimiento, este debe posponerse al menos 4 semanas después de la última dosis de quimioterapia. [17].

El mismo tratamiento neoadyuvante o adyuvante con antraciclinas, ciclofosfamida y taxanos que es administrado en pacientes no embarazadas es recomendado luego del primer trimestre. El régimen recomendado es el de antraciclinas seguido de taxanos. La epirubicina tiene menor pasaje placentario que la doxorubicina, por esto es de elección [13] y es preferible el uso de paclitaxel semanal que docetaxel debido a la menor toxicidad hematológica del primero [18].

Algunos agentes como los anti-HER2 y la terapia endócrina están contraindicados debido a la toxicidad fetal que pueden provocar. El trastuzumab está asociado a oligo-anhidramnios cuando es administrado por largo tiempo en el segundo y tercer trimestre [19].

Uno de los factores más importantes determinante de la salud fetal es la edad gestacional a la finalización del embarazo, por esto que antes de las 37 semanas debería ser evitado, sin embargo cada caso debería ser discutido individualmente. En el caso de nuestra paciente la falta de respuesta a nivel hepático y la oportunidad de realizar tratamiento anti HER2 luego del embarazo condicionó la finalización del mismo a las 35 semanas, luego de completada la maduración pulmonar fetal.

Generalmente no se recomienda la lactancia durante la quimioterapia, ya que los fármacos utilizados se excretan en la leche humana, dependiendo esto de la capacidad de unión a las proteínas plasmáticas, la ionización y la liposolubilidad del fármaco [20].

La lactancia es posible luego de tres semanas de finalizada la quimioterapia. Un estudio que comparó mujeres sometidas a quimioterapia durante el embarazo con mujeres no expuestas, demostró una diferencia significativa en la percepción de disminución del suministro de leche por parte de las pacientes como así también una mayor necesidad de proporcionar alimentación suplementaria a sus bebés [21].

La cirugía en el estadio IV ha sido históricamente reservada como tratamiento paliativo de las complicaciones del tumor primario: sangrado, ulceración, infección en el sitio del tumor (cirugía descrita como mastectomía "toilette") o a distancia (compresión medular, fracturas óseas patológicas, resección de metástasis únicas óseas o cerebrales y pleurodesis). El impacto en la sobrevida de la cirugía del tumor primario en este estadio está en debate.

En otros tumores del organismo se demostró que el control del tumor primario puede mejorar la supervivencia, como es el caso del cáncer metastásico renal, melanoma, colorectal y gástrico [22,23,24,25]. Es posible que la remoción del tumor primario tenga un efecto inmunomodulador, disminuyendo la carga tumoral, eliminando la fuente posible de metástasis o disminuyendo la probabilidad de desarrollar células potencialmente resistentes [26,27].

También ha sido sugerido que la resección quirúrgica del tumor primario puede estimular el crecimiento de metástasis, pudiendo acortar la supervivencia [28,29]. Otras hipótesis fundamentan que el cáncer de mama se propaga a través de la sangre y los vasos linfáticos, por lo tanto, el control local no es importante y no influye en el desarrollo de metástasis posteriores [30].

Diversos estudios retrospectivos indican que la cirugía del tumor primario en pacientes con cáncer de mama en estadio IV puede ser beneficioso [31,32,33,34].

Un meta-análisis que evaluó diez estudios, todos ellos retrospectivos, con un total de 28.693 pacientes, sugiere que en pacientes seleccionadas sometidas a cirugía del tumor primario se observó una mejoría de los tiempos de supervivencia (40%) en comparación con las pacientes tratadas con terapia sistémica sola (22%) [35]. Es posible que esta mejoría en la supervivencia tenga un sesgo en la selección de pacientes: más jóvenes, saludables, con una baja carga tumoral, oligometástasis o metástasis de localización más favorable y tumores con mejores perfiles biológicos [36].

Hay seis estudios randomizados y controlados en progreso en diferentes países: Estados Unidos, Austria, Holanda, Japón, India y Turquía. Hoy en día tenemos resultados de dos de estos trabajos.

El primero, un estudio indio que seleccionó a 350 pacientes con cáncer de mama estadio IV que respondieron a la terapia sistémica de inicio. Estas pacientes fueron randomizadas en dos grupos, uno que recibió tratamiento locoregional (TLR) mientras que el otro grupo no. Este estudio reportó que no hay diferencias en cuanto a sobrevida global en ambos grupos, 43% en el grupo sin TLR vs 42.9% en el grupo con TLR a 2 años [37].

El segundo es un estudio realizado en Turquía que randomizó 278 pacientes, un grupo recibió solamente terapia sistémica y el otro recibió tratamiento locoregional seguido de terapia sistémica. Este trabajo obtuvo una mayor sobrevida global a 5 años del 41.6 % vs 24.4% a favor del grupo que recibió tratamiento locoregional. Se observó que las pacientes con mayor sobrevida eran aquellas con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, menores de 55 años y metástasis óseas únicas [38].

Conclusiones

El cáncer de mama metastásico puede ser tratado eficazmente durante el embarazo. La quimioterapia con antraciclinas y taxanos administrada en el embarazo es eficaz para la paciente y segura para el feto. Al contrario el trastuzumab y pertuzumab como así también la terapia endocrina están contraindicados debido al daño fetal que pueden provocar.

El tratamiento locoregional puede ser fuertemente considerado en aquellas pacientes, como es el caso presentado, con buen estado general, enfermedad sistémica oligometastásica, biología tumoral favorable, teniendo en cuenta la edad de la paciente. Es esencial contar con un equipo multidisciplinario que incluya a médicos oncólogos, mastólogos, obstetras, pediatras, cirujanos, psicólogos y enfermeros capacitados para un abordaje integral.

Referencias bibliográficas:

1. Rosenberg SM, Newman LA, Partridge AH. Breast cancer in young women: rare disease or public health problem? *JAMA Oncol.* 2015; 1: 877-8.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., editors. SEER cancer statistics review_Bethesda: National Cancer Institute,1975–2008.http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/.
3. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: Gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev,* 2008; 34: 302-312.
4. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of woman with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2532-9
5. Wood WC, Muss HB, Solin LJ, et al: Cancer of the breast, in DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer Principles & Practice of Oncology.* Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 1453-1462
6. Bernard-Marty C, Cardoso F, Piccart MJ: Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer. *Oncologist* 9:617-632, 2004
7. Hortobagyi GN: Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 339:974-984, 1998
8. Fangjian G, Yong-fang K, Ya Chen T, Sharon H, Abbey B. Trends in Breast Cancer Mortality by Stage at Diagnosis Among Young Women in the United States. *Cancer.* 2018 Sep 1; 124(17): 3500–3509
9. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Eng J Med.*1998;339:974–84.
10. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, et al. Is breast cancer survival improving? *Cancer.* 2004;100:44–52.
11. Andre F, Slimane K, Bachelot T, et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol.* 2004;22:3302–8.
12. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG.* 2012;119(13):1572-1582.
13. Peccatori FA, Azim Jr HA, Scarfone G et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 115: 591-594

14. Peccatori FA, Codacci-Pisanelli G, Del Grande M, Scarfone G, Zugni F, Petralia G. Whole body MRI for systemic staging of breast cancer in pregnant women. *Breast*. 2017 Oct;35:177-181.
15. Peccatori FA, Azim Jr HA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24 Suppl 6: vi160-70.
16. Amant, F., et al., Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*, 2010. 46(18): p. 3158-68.
17. Van Hasselt JG et al. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol* 2014; 25: 2059- 2065.
18. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy – Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. *JAMA* 2015; published online August 6, 2015.
19. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(2):349-357
20. Ngu, S.F. and H.Y. Ngan, Chemotherapy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016. 33: p. 86-101.
21. Stopenski, S., et al., After Chemotherapy Treatment for Maternal Cancer During Pregnancy, Is Breastfeeding Possible? *Breastfeed Med*, 2017. 12: p. 91-97
22. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:1655–1659
23. Essner R, Lee JH, Wanek LA, et al. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg*. 2004;139(9): 961–6.
24. Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? *Arch. Surg*. 2000;135(5):530–4
25. Hallissey MT, Allum WH, Roginski C, et al. Palliative surgery for gastric cancer. *Cancer*. 1988;62(2):440–4.
26. Danna EA, Sinha P, Gilbert M, et al. Surgical removal of primary tumor reverses tumor-induced immunosuppression despite the presence of metastatic disease. *Cancer Res*. 2004;64(6):2205–11.
27. Norton L, Massague J, et al. Is cancer a disease of self-seeding? *Nat Med*. 2006;12(8):875–8.
28. Demicheli R, Valagussa P, Bonadonna G. Does surgery modify growth kinetics of breast cancer micrometastases? *Br J Cancer*. 2001;85:490 – 492.
29. Retsky M, Bonadonna G, Demicheli R, et al. Hypothesis: induced angiogenesis after surgery in premenopausal node-positive breast cancer patients is a major underlying reason why adjuvant chemotherapy works particularly well for those patients. *Breast Cancer Res*. 2004;6:R372–R374.

30. Fisher B. The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective. *Cancer Res.* 1992;52:2371–2383.
31. Carmichael AR, Anderson EDC, Chetty U, Dixon JM. Does local surgery have a role in the management of stage IV breast cancer? *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:17–9.
32. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988–2003 SEER data. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2187–94.
33. Blanchard DK, Bhatia P, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Does surgical management of stage IV breast cancer affect outcome?. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 2006(Suppl 1):100:18
34. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery.* 2002;132:620–7.
35. Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2828–34.
36. Khan SA. Primary tumor resection in stage IV breast cancer: consistent benefit, or consistent bias? *Ann Surg Oncol.* 2007;14(12):3285–7
37. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, Budrukkar A, Mittra I, Gupta S. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1380–8.
38. Soran A, Ozmen V, Ozbas S. et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol* (2018) 25: 3141. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6494-6>.

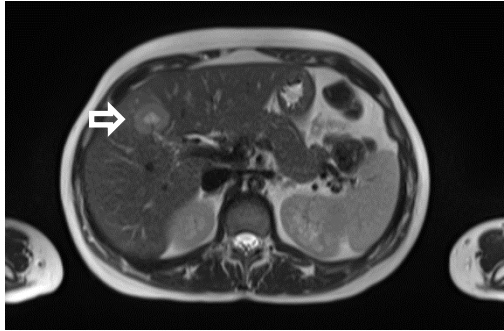


Figura 1. Resonancia magnética nuclear de cuerpo entero sin contraste: imágenes compatibles con metástasis hepática del segmento V de 29 mm

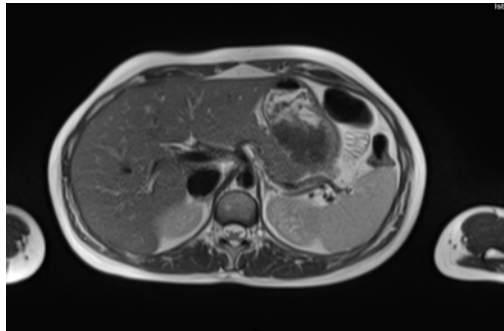


Figura 2. Resonancia magnética nuclear de cuerpo entero sin contraste: remisión completa de la lesión hepática