

## CARCINOMA DE MAMA Y EMBARAZO \*

*Dr. DEOBALDO FEBLES ALFONZO*

La asociación de cáncer de mama y embarazo, pese a su escasa frecuencia, plantea una serie de problemas de conducta muy difíciles de encasillar en normas más o menos precisas.

Esta dificultad resulta de la extrema variabilidad de cada caso, lo que explica las opiniones, a veces diametralmente opuestas en este tema, como en materia de carcinoma de mama en general.

### NOMENCLATURA

Esta asociación patológica se considera al mismo título que cardiopatías y embarazo, diabetes y embarazo, tuberculosis y embarazo, etc. La reciprocidad entre ambos polos condiciona muchas veces las particularidades evolutivas.

Mejor aun sería considerar carcinoma de mama y estado grávido puerperal, ya que las peculiaridades biológicas que se inician con la gravidez, se prolongan y culminan en el puerperio. En el cáncer de mama y embarazo hay un especial interés en ciertos aspectos de la lactancia.

Podría ampliarse más el campo de esta asociación, si consideramos la influencia que un posible embarazo ejercería sobre una paciente tratada anteriormente de un carcinoma mamario. El cáncer de mama resultaría así considerado, en relación con toda la clínica de la reproducción.

### OPORTUNIDAD DEL DIAGNOSTICO

Aproximadamente la cuarta parte de los carcinomas de mama se diagnostican antes de los 45 años; se comprende, por tal motivo, que una gestación pueda darse concomitantemente con la neoplasia mamaria.

\* Trabajo de la Clínica del Prof. J. J. Crotogini.

Por lo demás, el diagnóstico puede realizarse durante un embarazo, durante la lactancia o en el puerperio, pero también puede tratarse de una paciente ya tratada por un cáncer de mama que expresa su deseo de un próximo embarazo.

## NOCIONES GENERALES SOBRE EL TEMA. HORMONAS Y DESARROLLO DE LA MAMA

Desde el punto filogénico, la glándula mamaria representa a una glándula sudorípara de elevada especialización.

Todos los cambios que se sucederán en la mama normal tienen una determinante hormonal, por lo que la mama en su histodinamia fisiológica es un órgano esencialmente hormonodependiente. Si también lo es en la fisiopatología tumoral, es materia de discusión.

Durante la niñez, la glándula tubulada de la edad fetal permanece en reposo para retomar el ritmo de crecimiento a partir de la pubertad con los cambios hormonales de ese período. Se inicia entonces la organización lóbulo-lobulillar de la mama adulta. Terminada esta etapa, la glándula corresponderá anatómicamente a un estadio maduro, pero no secretante, condición esta última que se constituirá durante el embarazo.

En la primera mitad de la gestación se produce una intensa hipertrofia e hiperplasia de las unidades glandulares, a lo que se agrega una extensa red de finos capilares sanguíneos de neoformación, así como de colectores linfáticos.

En la segunda mitad, comienzan a diferenciarse las unidades secretantes, alvéolos o ácinos, a punto de partida de las áreas en las que la proliferación canalicular es más extensa.

En esta mama con tal proliferación epitelial, vascular y linfática, comienza en el puerperio la secreción láctea.

Tres hechos son a destacar en esta evolución de los cambios mamarios o ciclo mamario.

a) *La dependencia hormonal de los cambios histodinámicos de la mama normal.*— En la mama se cumple un verdadero ciclo evolutivo, que se repite incesantemente una vez dadas las condiciones que se requieren para que el mismo sea completo. Los ciclos de crecimiento y de reposo siguen los vaivenes de la secreción hormonal ovárica, placentaria, hipofisiaria y suprarrenal. En la vejez, cuando se ha agotado el caudal hormonal, la mama sufre una involución paralela a la involución general del organismo.

El estrógeno promueve la proliferación canalicular, en tanto que la progesterona estimula el desarrollo alveolar. Ambas hormonas son segregadas en cantidades crecientes por la placenta y su influencia en la mama es innegable. La mama también recibe la estimulación de prolactina de origen placentario, según ha sido demostrado recientemente.

La acción de los estrógenos, como se ha demostrado en cultivo de placenta y de endometrio, se ejerce sobre los sistemas enzimáticos celulares y sobre el metabolismo del ácido ribonucleico. El estrógeno se combina con una forma inactiva de la enzima difosfopirideno-nucleótido-dehidrogenasa, activándola y ésta a su vez permite la oxidación del trifosfopirideno-nucleótido (TPN), elemento vital en la energía de recambio de la célula. Por su acción sobre el metabolismo del ácido ribonucleico, los estrógenos activan la síntesis proteica.

b) *Distribución irregular de los cambios glandulares.*— Los cambios estructurales de la mama no se realizan en forma paralela en todos los sectores de la glándula, encontrándose zonas más evolucionadas junto a otras de menor desarrollo. Parecería como si entre las distintas unidades glandulares se estableciera una especie de rotación funcional. Esta disparidad zonas anatomofuncional de la mama se repite en numerosos procesos patológicos de la misma.

c) *El tipo especial de fenómeno secretorio.*— El tipo apocrino de la secreción mamaria, hace que sea la misma célula la que cae, total o parcialmente, en la luz acinocanalicular, para integrar el producto de secreción. Esto es muy importante para explicar las particularidades de transmisión del llamado “factor lácteo” de Bittner, como luego veremos.

## RESULTADO FINAL DEL CICLO MAMARIO

Al terminar la lactancia se ha completado el ciclo mamario y comienza la regresión hacia un nuevo estado de reposo. La regresión no es del todo completa, persistiendo algunos ácinos y una acumulación láctea en varios canales. Cuando este fenómeno de estasis residual es más acentuado, se le ha considerado de cierta importancia en la aparición del neoplasma.

Durante la segunda mitad del embarazo y en la lactancia, la mama es un órgano de activo metabolismo, con gran captación de hormonas, con gran incremento de la vascularización ar-

terial y venosa y con una riquísima red linfática. Pero hay una gran diferencia entre la mama gravídica y la lactante en cuanto al tenor hormonal: mientras que en la segunda mitad de la gestación la secreción estrogénica es muy elevada, luego del parto y durante el puerperio se ha reducido notablemente.

## CONDICIONES DE DESARROLLO DEL CANCER MAMARIO

Como hecho llamativo debe decirse que el cáncer de mama en la especie humana, es similar en sus características biológicas, en su difusión, en su histogénesis y microscopia, que el cáncer mamario en ratones y en el perro. Cabe suponer que la misma etiología del carcinoma tenga mucha similitud en las tres especies. En base a las experiencias en ratones, se analizan cuatro grupos de factores necesarios para crear las condiciones de desarrollo de la neoplasia.

1) *Predisposición genética.*— La transmisión cromosómica de una predisposición cancerígena, sensibiliza a la mama a la acción de los otros factores.

En el cáncer de la mujer, cierto grado de predisposición hereditaria es un elemento trascendente en los antecedentes de las pacientes. El desarrollo del cáncer en mellizas homólogas, en forma simétrica y simultánea apoya esta predisposición genética.

2) *Estímulo hormonal.*— La estimulación hormonal en los roedores es importante para crear las condiciones anatómicas de la mama, favorables al desarrollo de la neoplasia.

En la especie humana, Sommers comparó los órganos endocrinos de mujeres muertas por cáncer de mama, con los de fallecidas por otras causas. Entre las mujeres con cáncer mamario encontró mayor frecuencia de hiperplasia del estroma ovárico, del endometrio, de la corteza suprarrenal y de las células basófilas y anfófilas del lóbulo anterior de la hipófisis, a la vez que atrofia del tiroides. Sin embargo, ninguna disfunción endocrina específica se ha tipificado para el cáncer de mama en la especie humana.

Sabida la evidente estimulación que ejerce el embarazo sobre el crecimiento de la glándula normal, podría anticiparse su efecto nocivo así como una acción de mordiente sobre el desarrollo tumoral.

Sin embargo, como una de las tantas paradojas que encontramos en cáncer de mama, la entidad es significativamente más

frecuente en nulíparas, o en mujeres con paridad reducida, que en múltiparas; ocurre, al contrario de lo previsible, que el estado grávido puerperal reiterado sería una defensa contra el carcinoma, como lo demuestra el estudio analítico de las estadísticas.

En cambio, cuando el carcinoma ocurre concomitantemente con una gestación y particularmente si es diagnosticado en la segunda mitad de la misma, tiene mayor probabilidad estadística de tratarse de una forma invasora.

Se ha incriminado a la acción del aumento de la hidrocortisona en la gravidez, una interferencia en los mecanismos inmunitarios que perturbaría la protección del huésped contra las células cancerosas.

3) *El llamado "factor lácteo" de Bittner.*— Uno de los avances más importantes en la etiología del cáncer mamario en ratones ha sido el hallazgo de Bittner (en el año 1936) de un agente vehiculizado por la leche, responsable de la transmisión hacia las crías de la predisposición cancerígena. En muchos sentidos el "factor lácteo" tiene similitud con los virus: sobrevive varios meses en glicerol; si se lo deseca y congela permanece activo largo tiempo; puede multiplicarse en embriones de pollo; tiene propiedades citotróficas específicas. Además tiene propiedades antigénicas para animales de especies distintas. Otra característica viral es que se multiplica en el interior del citoplasma o del núcleo de las células colonizadas. Se halla en muchos órganos y tejidos de cepas de ratones con elevada incidencia cancerígena, pero no se le comprueba ni en las excretas, ni en la placenta. La transmisión se hace por la leche y por el esperma de machos de alta carcinogénesis. Las madres pueden infectarse por apareamiento con tales machos.

El pasaje del virus intracelular a la secreción láctea, se produce por el tipo apocrino de la glándula mamaria, al desprenderse parte o toda la célula y caer en la luz acinocanalicular integrándose a la secreción.

En la especie humana no ha podido aislarse el "factor lácteo", pero tampoco puede negarse la probabilidad de su existencia. Por tal razón se desaconseja la lactancia en mujeres que han sido tratadas por carcinoma mamario.

4) *Factores ambientales.*— Otros factores, tales como la dieta, el calor, el hacinamiento, parecen influir en la determinación del cáncer en los roedores, tal vez modificando la reactividad celular o la producción de hormonas.

## SITUACIONES CLINICAS

a) *Mujer tratada por carcinoma de mama, soltera, operada, que consulta sobre matrimonio e hijos.*

b) *Mujer casada, con o sin hijos, tratada por carcinoma de mama, que consulta sobre nuevo embarazo.*

Para estas dos situaciones la respuesta es prácticamente la misma. Del estudio estadístico recientemente publicado por Vera Peters y James William Meakin, del Instituto del Cáncer de Ontario, surge que la ocurrencia de embarazos posteriores al tratamiento del cáncer de mama no tienen influencia adversa en la evolución de la paciente, ni modifican el porcentaje de sobrevivida de los cinco años. La explicación de este hecho debe ser con toda probabilidad, que las pacientes que se han embarazado subsiguientemente a un carcinoma, pertenecen a los casos más favorables y menos agresivos. Puede responderse a estas pacientes, tratadas anteriormente de un carcinoma mamario de los grados más favorables, sin edema de piel, sin recidiva en el momento actual, que pueden casarse y pueden abordar un embarazo, sin que ello aumente los riesgos previsibles. Sin embargo, es prudente aconsejar una espera de uno o dos años, plazo que algunos, como Lewison, prolongan hasta los cinco años si hubo metástasis axilar, para intentar un embarazo. Ese plazo es en el que se producirán las metástasis, si ellas han de ocurrir.

Por supuesto que si el carcinoma pertenecía a grados más avanzados, es obvio que se desaconseje la gravidez. En cuanto al casamiento en esas circunstancias, quedará librado al deseo de la futura pareja, en conocimiento por lo menos del cónyuge de los riesgos vitales de la paciente.

También tienen interés en este capítulo los antecedentes familiares carcinomatosos, dado que en esta afección importa mucho la predisposición hereditaria para la enfermedad, ya sea genética o extracromosómica, como ya vimos.

c) *Carcinoma de mama y embarazo simultáneos.*— Cuando el diagnóstico de carcinoma de mama se realiza concomitantemente con la existencia de un embarazo y por tanto en una mujer joven, el primer impulso terapéutico podría ser: mastectomía radical, interrupción de la gravidez, esterilización o eventualmente castración. Toda esta sanción terapéutica, realizada incluso en corto período de tiempo, podría significar un trauma físico y moral, tanto o más importante que la propia afección que se pretende curar. De ahí que cada caso debe ser cuidadosamente analizado antes de disponer el plan terapéutico a seguir.

Cuando se analizan las publicaciones a través de un largo período de tiempo, que se inicia en la pasada centuria, se advierten sucesivos cambios de opinión, pasando por posiciones diametralmente opuestas. Lo primero que debe quedar establecido, es que los estadios avanzados o desfavorables del cáncer de mama, quedan fuera de toda discusión. En ellos, cualquiera sea la conducta que se adopte, nada mejorará el pronóstico de estas pacientes. Para estos casos no pueden establecerse premisas y cada caso será resuelto según la característica del mismo, edad del embarazo, etc.

El problema queda limitado, fundamentalmente, a los grados operables del carcinoma, es decir, en la clasificación internacional, los grados I ( $T_1 N_0 M_0$ ), IIa ( $T_2 N_0 M_0$ ), IIb ( $T_1 T_2 N_1 M_0$ ), agregando sin edema de piel, o con edema moderado.

¿Interrupción del embarazo o prosecución del mismo?  
¿Tratamiento inmediato del tumor o postergación del mismo?

Del análisis estadístico en publicaciones recientes, surgen algunos hechos de gran interés en esta materia.

De una manera general puede decirse que cuando la concomitando es con la segunda mitad de la gravidez, hay una tendencia estadística mayor a las formas más evolucionadas, si se encara el tratamiento quirúrgico durante el embarazo, en tanto que la aparición del carcinoma en la primera mitad de gestación y en el puerperio o lactancia no acarrea diferencias significativas con series de pacientes no grávidas. Esta diferencia de comportamiento del neoplasma, en cuanto al porcentaje de recidivas y de sobrevida a los cinco años, cuando la neoplasia ocurre en la segunda mitad del embarazo, aunque su comienzo real haya sido más precoz, es significativa si el tratamiento activo, quirúrgico, se realiza antes del parto. En estas condiciones hay una diferencia estadística llamativa, señalada por la disminución del porcentaje de sobrevidas y en la aparición más precoz de metástasis. En cambio, la terapia activa en los primeros meses de gestación o en el puerperio, no aumenta los riesgos previsibles. En relación con estos conceptos es aconsejable, en los casos de carcinomas operables, que durante el último trimestre de la gravidez la intervención sea realizada luego del parto, en el puerperio, ya se trate de parto espontáneo o inducido. Cuando el carcinoma coincide con un embarazo en el quinto o sexto mes, tratándose de casos favorables, cabe postergar toda terapia hasta llegar a una viabilidad fetal razonable, efectuar entonces inducción o cesárea electiva y luego encarar la solución quirúrgica del tumor de mama. Estadísticamente se demuestra el beneficio del retraso en la sanción quirúrgica del neoplasma, cuando es descubierto en la segunda mitad de la

gravidez. Entretanto se vigila estrictamente a la paciente, controlando posibles cambios en el tamaño del tumor o la aparición de nódulos axilares; si en sucesivos exámenes no se observa variantes en esos aspectos, la espera o postergación no es peligrosa, sino que por el contrario, aumenta los beneficios del tratamiento quirúrgico. En nuestro medio, el Dr. Leborgne no considera que exista una predilección de determinado período de gravidez por formas más agresivas de cáncer de mama, pero en cambio admite el concepto de muchos autores, de que durante la gravidez, en enfermas jóvenes, hay una mayor incidencia estadística del cáncer agudo. Puede decirse que aproximadamente la cuarta parte de los cánceres agudos o inflamatorios, ocurren durante el período grávido puerperal. Hay autores como Haagensen que expresan que el embarazo y la lactancia no predisponen al cáncer inflamatorio.

En cuanto a la interrupción o prosecución del embarazo durante el primer trimestre, aunque cabría la interrupción de mismo, ello debe estar condicionado al interés por el niño (por ejemplo, mujer sin hijos, si ha sido tratada por esterilidad, segundo matrimonio sin hijos, etc.), a los antecedentes en el sentido de la predisposición hereditaria al cáncer mamario y a la propia posición de la pareja ante la interrupción.

Ya aclaramos que esto está referido a los cánceres más favorables, ya que en los estadios más avanzados, en el primer trimestre de la gestación, y por tanto con una espera de varios meses por delante hasta lograr una adecuada y segura viabilidad fetal, lo más sensato es la interrupción de la gravidez, aunque respetando el deseo de la pareja.

En los cánceres más avanzados descubiertos en el último trimestre, habitualmente progresan rápidamente y dan metástasis precoces. No están indicadas intervenciones demasiado mutilantes y muchas veces la actinoterapia será lo único a plantear como tratamiento. En estos casos es posible que la intervención cesárea sea más frecuente, ya que las más de las veces se hará con carácter electivo.

d) *Carcinoma de mama durante la lactancia.*— Muchos de los cánceres diagnosticados en este período se inician, en rigor, en los últimos meses de gravidez. Como ya expresamos, la lactancia no parece influir desfavorablemente el desarrollo tumoral y el pronóstico está condicionado a los mismos parámetros que el carcinoma de mama en general, sin que la concomitancia sea una causa adicional de empeoramiento. Ya vimos que puede encararse el tratamiento quirúrgico sin temor a que se acrecienten los riesgos previsibles para el caso clínico considerado.

e) *Proscripción de la lactancia en enfermas tratadas por carcinoma mamario.*—De acuerdo a lo ya expresado con respecto al “factor lácteo” de Bittner, aunque el mismo no haya sido demostrado en la especie humana, se desaconseja la lactancia en enfermas con cáncer de mama para evitar la eventual transmisión del referido factor.

Es importante investigar en los antecedentes de las pacientes, la existencia o no de una lactancia si la madre tuvo carcinoma mamario.

f) *Hija adulta de madre con cáncer de mama.*—De aplicarse a la especie humana los hallazgos investigados en los roedores, es posible que concurren en esta mujer dos condicionantes cancerígenas: a) una predisposición hereditaria, de transmisión cromosómica, tanto más probable cuanto más numerosos sean los antecedentes familiares de cáncer; b) una predisposición adquirida, transmitida a través de la lactancia si la hubo y por tanto de transmisión extracromosómica.

Esta mujer debe controlarse de tanto en tanto, pero no hay contraindicación de embarazos. Recordemos que, por lo demás, el carcinoma mamario es más frecuente en nulíparas o en mujeres de paridad reducida. Esta mujer no debe recurrir en ningún momento a los anovulatorios.

#### RIESGOS DE ALGUNAS CONDUCTAS TERAPEUTICAS EN EL CANCER DE MAMA COINCIDENTE CON UNA GRAVIDEZ

1) *Cirugía.*—Es perfectamente realizable en los casos en que está indicada. Dos hechos deben tenerse en cuenta: uno es que durante los últimos meses de gravidez, es siempre preferible posponer la cirugía hasta la solución del problema obstétrico; lo otro, es que el aumento de la vascularización de la mama en el estado grávido puerperal, podría crear algunas dificultades de hemostasis, que debe hacerse más cuidadosa.

2) *Quimioterapia hormonal.*—Por tratarse de mujeres jóvenes, la única hormonoterapia que se plantearía sería la androgenoterapia. Los fetos femeninos, cuando se ha decidido proseguir la gestación, podrían correr riesgos de masculinización con esta terapia, que debe hacerse a elevadas dosis, por lo que se desaconseja en estas condiciones.

Es necesario tener en cuenta que la supresión de la lactancia, para lo que tan a menudo se recurre a la administración de estrógenos, debe realizarse exclusivamente en base a la compresión mamaria, aplicación de hielo, drenando la mama con poca frecuencia y sólo si la ingurgitación es acentuada.

3) *Quimioterapia no hormonal*.— Por la posible toxicidad para el feto y los riesgos de muerte fetal o de malformaciones, se desaconseja la quimioterapia no hormonal si se ha decidido proseguir la gravidez hasta la viabilidad fetal. Al parecer la ametopterina, o methotrexate, tienen menos riesgos que los demás.

4) *Actinoterapia*.— Los riesgos de las radiaciones durante la gravidez se han exagerado desmedidamente; ellos van siendo aun menores en la medida que progresa el embarazo. Hoy día asistimos a un verdadero “empuje radiológico” durante la gravidez; sin embargo, no debe exagerarse en este terreno y consideramos atinado que si la actinoterapia puede postergarse entre tanto se asegura la adecuada viabilidad fetal, ello es la conducta que debiera plantearse.

## ESTERILIZACION Y CARCINOMA DE LA MAMA

A menudo se plantea, según lo que hemos explicado, una espera prudencial para encarar un embarazo en enfermas que han sido tratadas por cáncer de mama.

De ningún modo debe recurrirse a la anticoncepción hormonal, ya que cualquiera sea el criterio que se tenga con respecto a la acción catalizadora del crecimiento tumoral por los estrógenos, no es de sentido común exponer a la paciente a un riesgo adicional, así sea éste nada más que probable.

Deben plantearse otros métodos de anticoncepción, tales como los dispositivos intrauterinos.

Muy pocas veces habrá de recurrirse a la esterilización definitiva, sin castración, por ligadura tubaria; habitualmente esta conducta es concomitante con una castración quirúrgica o actínica.

## EL PROBLEMA DEL “FETO CANCEROSO”

Las metástasis en el feto del cáncer de mama no han sido descritas; sólo se conocen en casos de melanocarcinomas.

En nuestra Clínica tuvimos un caso de metástasis carcinomatosa en el cuerpo amarillo gravídico, en una mujer muerta por neoplasma de mama generalizado, siendo portadora de un embarazo de cuatro meses, con feto y placenta exentos de invasión neoplásica.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

Pese a todo lo que se ha escrito sobre la acción cancerígena de los estrógenos, el aumento de la incidencia del cáncer de mama, con el avance de la edad, es paralelo a la caída progresiva de los estrógenos. La coexistencia de carcinoma de mama y estado grávido puerperal es baja, porque la incidencia del cáncer de mama es escasa en mujeres jóvenes; la cuarta parte de los casos ocurre antes de los 45 años.

Los embarazos subsiguientes a un tratamiento de cáncer de mama, no tienen mayor influencia estadística sobre el porvenir de estas pacientes. Cuando el tratamiento activo, quirúrgico, del tumor mamario fue realizado durante la segunda mitad de la gestación, hubo una reducción significativa en el porcentaje de sobrevividas a los cinco años, así como un acortamiento en el plazo de aparición de metástasis.

De esto se deduce la conveniencia de efectuar el tratamiento quirúrgico luego de la solución obstétrica del caso, es decir, en el puerperio si el cáncer es diagnosticado en la segunda mitad de la gestación. En cambio no hay inconveniente alguno en encarar la terapia quirúrgica durante la primera mitad del embarazo y en el puerperio.

La lactancia siempre debe suprimirse ante el riesgo de trasmisión extracromosómica de factores cancerígenos a la descendencia.