

Conduita terapeutică în cancerul de sân asociat sarcinii

The management of breast cancer in pregnancy

**O. Toader,
A. Voichițoiu,
A. Vintea,
N. Suci**

IOMC "Alfred Rusescu",
Maternitatea „Polizu”
București

Correspondență:
Dr. Vintea Alexandra
e-mail: alex_vintea@
yahoo.com

Toți autorii au contribuit
în mod egal la elaborarea
acestui articol.

Abstract	Rezumat
<p><i>Breast cancer is the second most frequent malignancy in pregnancy. It represents a therapeutic challenge because the literature data about diagnosis and treatment are scarce and the current guidelines do not cover the topic. The diagnosis is difficult and it involves a high index of suspicion. The therapeutic approach is multidisciplinary and it involves especially surgery and chemotherapy and, if done properly, it has minimum effects on the fetus.</i></p> <p>Keywords: breast cancer, pregnancy, surgery, chemotherapy</p>	<p><i>Cancerul mamar este a doua cea mai frecventă neoplazie asociată sarcinii și reprezintă o provocare terapeutică, deoarece datele din literatură despre diagnosticul și tratamentul bolii nu sunt suficiente, iar recomandările nu sunt standardizate. Diagnosticul este dificil și presupune un indice ridicat de suspiciune. Abordul terapeutic este multidisciplinar și este reprezentat în special de chirurgie și chimioterapie, iar efectuat corespunzător are în general efecte adverse minime asupra produsului de concepție.</i></p> <p>Cuvinte-cheie: cancer de sân, sarcină</p>

Cancerul de sân asociat sarcinii reprezintă cancerul mamar diagnosticat pe parcursul sarcinii, în primul an post-partum sau oricând în perioada lactației.

Managementul acestor paciente reprezintă o provocare, scopul fiind alegerea conduitei terapeutice optime pentru mamă, cu șanse maxime de supraviețuire, minimizând efectele adverse asupra produsului de concepție. Incidența bolii este de aproximativ 0,2-3,8%⁽¹⁾.

În ultimii ani s-a constatat o tendință în rândul femeilor de a-și planifica sarcina pentru vârste mai înainte. De aceea, incidența bolii poate crește, iar dorința femeii de a renunța la sarcină în favoarea tratamentului este din ce în ce mai mică.

Majoritatea cancerelor mamare asociate sarcinii sunt reprezentate de carcinoame ductale invazive și sunt în general slab diferențiate și diagnosticate într-un stadiu avansat (mai ales cele diagnosticate pe perioada lactației)⁽²⁻⁵⁾.

S-a constatat o incidență crescută a carcinomului mamar inflamator la femeile gravide^(6,7). Un diagnostic corect presupune un indice înalt de suspiciune și orice leziune suspectă de la nivelul sânelor necesită biopsie pentru confirmarea diagnosticului, atât în sarcină, cât și în afara acesteia.

Managementul bolii respectă ghidurile de tratament ale cancerului de sân pentru femeia gravidă, cu anumite modificări pentru a proteja produsul de concepție.

Tratamentul nu trebuie amânat din cauza sarcinii, însă femeia trebuie corect informată despre opțiunile terapeutice ale bolii, riscurile și beneficiile tratamentului, cât și despre prognosticul atât al ei, cât și al fătului.

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical rămâne singura opțiune terapeutică cu intenție de radicalitate a bolii, putând fi efectuat în orice moment al sarcinii și nu se asociază cu efecte adverse majore asupra produsului de concepție. Este reprezentat de mastectomie radicală modificată de tip Madden sau sectorectomie/cadranectomie cu limfodisecție axilară (tratament conservator). Mastectomia poate fi de primă intenție la debutul sarcinii deoarece răspunsul la terapia sistemică nu este garantat și se evită astfel temporizarea radioterapiei până după naștere, fapt ce poate influența prognosticul bolii. Tratamentul conservator nu influențează negativ riscul de recurență, însă de cele mai multe ori necesită radioterapie adjuvantă și de aceea ar trebui efectuat mai ales în trimestrele doi și trei de sarcină⁽⁸⁻¹¹⁾. Evaluarea statusului ganglionilor axilari reprezintă o etapă importantă în managementul cancerului mamar. Afectarea acestora reprezintă un criteriu în selectarea tratamentului adjuvant și oferă informații prognostice, iar limfodisecția axilară oferă rezultate favorabile în controlul local al bolii. Datorită morbidității scăzute, se pune tot mai mult accent pe biopsia ganglionului santinelă. Beneficiile acesteia au fost dovedite în cazul cancerului mamar în general, însă utilizarea tehnicii în sarcină rămâne controversată⁽¹²⁻¹⁴⁾. Coloranții vitali ar putea fi utilizați în sarcină, însă necesită îndemânare din partea chirurgului, iar administrarea lor este de obicei limitată, din cauza riscului de șoc anafilactic și pentru că nu se cunosc efectele acestora asupra fătului⁽¹⁵⁾. Utilizarea dozelor mici de substanțe trasoare radioactive este contradictorie, deși doza totală de

radiații absorbite la nivelul produsului de concepție este sub pragul de 50 miligray acceptat pentru apariția reacțiilor adverse. Dacă tehnica este corect efectuată, riscul de moarte *in utero* sau de apariție a malformațiilor fetale rămâne minim⁽¹⁶⁾. Însă până vor apărea suficiente studii care să demonstreze siguranța metodei, biopsia ganglionului santinelă nu trebuie folosită de rutină în sarcină⁽¹⁷⁾.

Radioterapia

Deși este folosită de rutină în tratamentul cancerului de sân în cazul femeilor negravidă, radioterapia trebuie amânată până după naștere. Complicațiile cele mai frecvente sunt avortul sau moartea fetală *in utero*, malformațiile congenitale, tulburări de creștere și dezvoltare ale produsului de concepție, efecte carcinogenetice asupra produsului de concepție^(18,19).

Cantitatea de radiații la care este expus fătul depinde de doză și de vârsta sarcinii și, deși este obligatorie folosirea echipamentului protector de plumb, doza totală de radiații va fi mai mare, cu cât sarcina este mai avansată și uterul începe să se apropie de diafragm.

Riscul cel mai mare de afectare a produsului de concepție este în primul trimestru de sarcină, mai ales în primele 50 de zile după concepție, atunci când are loc organogeneza. Există cazuri în literatura de specialitate când s-a administrat tratament radioterapic pe parcursul sarcinii, iar fătul nu a suferit malformații congenitale⁽²⁰⁾. Totuși, radioterapia trebuie amânată pe cât posibil până în post-partum, existând suficiente dovezi că amânarea acesteia cu până la 3 luni nu influențează negativ prognosticul pacientei^(21,22).

Tratament sistemic

Pacientele cu cancer de sân în sarcină sunt de obicei diagnosticate într-un stadiu avansat al bolii și necesită de multe ori tratament neoadjuvant sau adjuvant. Modificările fiziologice ale organismului apărute în sarcină (creșterea volumului plasmatic cu creșterea clearance-ului hepatic și renal, scăderea motilității gastrointestinale cu perturbarea absorbției substanțelor administrate oral, scăderea albuminемiei cu creșterea fracțiunilor active plasmatică ale substanțelor medicamentoase, apariția celui de-al treilea spațiu - cel amniotic) influențează farmacocinetica chimioterapicelor.

Mai multe studii au demonstrat siguranța administrării chimioterapiei pe parcursul sarcinii după primul trimestru. La începutul sarcinii, chimioterapia se asociază cu risc crescut de malformații congenitale, anomalii cromozomiale sau avort (15-20% vs. 2-3%)⁽²³⁻²⁷⁾. Majoritatea agenților chimioterapici sunt de categorie D (studiile au demonstrat riscul de apariție a anomaliilor fetale, dar beneficiile tratamentului pot depăși riscul potențial). Alegerea chimioterapiei este dificilă, deoarece nu sunt suficiente studii care să analizeze evoluția pe termen lung a copiilor proveniți din mame chimiotratate pe parcursul sarcinii.

Glicoproteina P este o proteină transmembranară și este întâlnită în țesuturile tumorale și se asociază

cu rezistența celulelor canceroase la tratament. Ea a fost identificată și la nivelul țesutului fetal și placentar și conferă rol protector la efectele adverse ale medicamentelor (mai ales în cazul antraciclinelor și al taxanilor)^(28,29).

Dintre complicațiile chimioterapiei, cel mai frecvent se întâlnesc restricția de creștere intrauterină, nașterea prematură, leucopenia tranzitorie sau greutatea mică la naștere^(23,30,31). Tratamentul ar trebui evitat cu 3-4 săptămâni înainte de naștere pentru a evita mielosupresia tranzitorie neonatală cu risc crescut de sepsis neonatal și deces. Pe cât posibil, nașterea ar trebui planificată după maturarea pulmonară fetală corespunzătoare (după 34 de săptămâni de sarcină). De asemenea, nașterea trebuie să aibă loc atunci când indicii leucocitari și granulocitari materni sunt relativ în limite normale pentru a scădea posibilele complicații infecțioase sau hemoragice.

Cele mai utilizate combinații chimioterapice sunt doxorubicină + ciclofosamidă sau fluorouracil + doxorubicină + ciclofosamidă⁽³⁰⁻³³⁾.

Toate substanțele se excretă în laptele matern și de aceea alăptarea ar trebui evitată.

Tratamentul anti-HER2

Oncogena HER-2/neu, situată pe cromozomul 17, codifică sinteza unei proteine transmembranare ce face parte din familia receptorilor tirozin-kinazici. Acești receptori prezintă aceleași caracteristici structurale și funcționale cu receptorul pentru factorul de creștere epidermal și sunt frecvent asociați cu cancerul de sân. Factorii de creștere care se leagă de receptorul HER-2 stimulează creșterea și diviziunea celulară. Tumorile care prezintă receptorii HER2 pe suprafața celulelor sunt de obicei slab diferențiate, cu rată de proliferare crescută și se asociază cu risc crescut de recurență și de rezistență la chimioterapie. De aceea, este foarte important tratamentul anti-HER2 cu anticorpi monoclonali (Transtuzumab/Herceptin) sau cu Lapatinib.

S-a constatat că țesutul embrionar prezintă receptori HER2, ceea ce sugerează implicarea acestor receptori în dezvoltarea embrionară.

Administrarea de transtuzumab induce oligoamnios și se poate asocia cu hipoplazie pulmonară fetală, anomalii scheletale și deces neonatal⁽³⁴⁾. Transportul transplacentar al acestuia a fost demonstrat în mai multe studii efectuate pe animale și de aceea folosirea transtuzumabului pe parcursul sarcinii ar trebui evitată.

Transtuzumabul se excretă în laptele matern și se recomandă abținerea de la alăptare pe perioada tratamentului, precum și timp de 6 luni de la administrarea ultimei doze.

Tratamentul hormonal

Sunt foarte puține date în legătură cu terapia anti-hormonală în sarcină. Utilizarea modulatorilor receptorilor de estrogen (SERMs) sau a inhibitorilor de aromatază ar trebui evitată. Administrarea tamoxifenului în sarcină se poate asocia cu sângerări vaginale, avort, malfor-

mații congenitale sau chiar deces fetal *in utero*⁽³⁵⁻³⁷⁾. De asemenea, nu sunt cunoscute efectele pe termen lung ale tamoxifenului sau posibila asociere a acestuia cu apariția de cancer genitale la fetițe (asemănător sindromului DES secundar administrării în sarcină de dietilstilbestrol)⁽³⁷⁾. S-a demonstrat apariția anomaliilor de tract genital în cazul administrării tamoxifenului la șoareci⁽³⁸⁾.

Tamoxifenul poate suprima secreția lactată și de aceea ar trebui evitat în cazul alăptării.

Terminarea sarcinii

Reprezintă o opțiune adesea luată în calcul în cazul gravidelor diagnosticate cu cancer mamar. Indiferent de decizia pacientei, aceasta trebuie informată despre complicațiile și riscurile tratamentului asupra produsului de concepție, despre prognosticul bolii de bază, precum și despre viitorul ei obstetrical și complicațiile tratamentului asupra fertilității.

Prognostic

Prognosticul matern este controversat. În trecut se considera că modificările hormonale din sarcină

influențează negativ evoluția bolii, însă ultimele studii demonstrează că sarcina nu influențează prognosticul bolii de bază. Însă de obicei boala este diagnosticată într-un stadiu mai avansat din cauza întârzierii diagnosticului și astfel supraviețuirea la 5 ani este modificată, iar riscul de apariție a metastazelor este crescut.

Prognosticul fetal este favorabil, mai ales când tratamentul sistemic este inițiat după terminarea primului trimestru de sarcină.

Nu sunt studii care să evalueze prognosticul pe termen lung în ceea ce privește dezvoltarea copiilor proveniți din mame tratate pentru cancer mamar. Prematuritatea încă reprezintă o problemă majoră și ar trebui evitată.

Concluzii

Tratamentul cancerului de sân asociat sarcinii presupune o abordare multidisciplinară între chirurg oncolog, ginecolog, radioterapeut și oncolog. Inițierea terapiei nu trebuie amânată, aceasta ducând la controlul eficient al bolii. Terminarea sarcinii nu influențează prognosticul, acesta fiind determinat mai ales de stadiul inițial al bolii. ■

Bibliografie

- Gemignani ML, Petrek JA, Borgen PI. Breast cancer and pregnancy. *Surg Clin North Am* 1999; 79(5):1157-69.
- Anderson BO, Petrek JA, Byrd DR, et al. Pregnancy influences breast cancer stage at diagnosis in women 30 years of age and younger. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:204.
- Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27:45.
- Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003; 98:1055.
- Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, et al. Pregnancy and breast cancer: a population-based study. *Virchows Arch* 2003; 443:44.
- Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Int J Cancer* 1997; 72:720.
- Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138: 91.
- Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002; 131:108.
- Kuerer HM, Cunningham JD, Bleiweiss IJ, et al. Conservative surgery for breast carcinoma associated with pregnancy. *Breast J* 1998; 4:171.
- Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20:442.
- Dominici LS, Kuerer HM, Babiera G, et al. Wound complications from surgery in pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Dis* 2010; 31:1.
- Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94:2542.
- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703.
- Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol* 2007; 5:10.
- Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002; 95:385-388.
- Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(9):1348-51.
- Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(3):232-6.
- Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6:328.
- Greskovich JF Jr, Macklin RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol* 2000; 27:633.
- Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6(5):328-33.
- Helewa M, Levesque P, Provencher D, Lea RH, Rosolowich V, Shapiro HM. Breast cancer, pregnancy and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24(2):164-80.
- Wyatt RM, Beddoe AH, Dale RG. The effects of delays in radiotherapy treatment on tumour control. *Phys Med Biol* 2003; 48(2):139-55.
- Giacalone PL, Laffargue F, Bénos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. *Cancer* 1999; 86:2266.
- Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74:207.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2008.
- Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, Zarrabi MH. Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group. *Cancer* 1987; 60:1143.
- Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16:337.
- Arceci RJ, Croop JM, Horwitz SB, Housman D. The gene encoding multidrug resistance is induced and expressed at high levels during pregnancy in the secretory epithelium of the uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85(12):4350-4.
- van Kalken CK, Giaccone G, van der Valk P, et al. Multidrug resistance gene (P-glycoprotein) expression in the human fetus. *Am J Pathol* 1992; 141:1063.
- Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5:283.
- Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:781.
- Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107:1219.
- Byrd BF Jr, Bayer DS, Robertson JC, Stephenson SE Jr. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation. *Ann Surg* 1962; 155:940.
- Zagouri F, Sergeantanis TN, Chrysikos D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137:349.
- Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994; 271:1905.
- Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997; 350:183.
- Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy--case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001; 80:405.
- Cunha GR, Taguchi O, Namikawa R, Nishizuka Y, Robboy SJ. Teratogenic effects of clomiphene, tamoxifen and diethylstilbestrol on the developing human female genital tract. *Hum Pathol* 1987; 18(11):1132-43.