



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

CÁNCER Y EMBARAZO:
EXPERIENCIA INSTITUCIONAL DE 2009 A 2014

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DR. ROGELIO CASTILLO LUNA

DR. RODRIGO ZAMORA ESCUDERO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DRA. ANA CRISTINA ARTEAGA GÓMEZ

DIRECTORA DE TESIS

DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

ASESORA METODOLÓGICA



MÉXICO D.F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

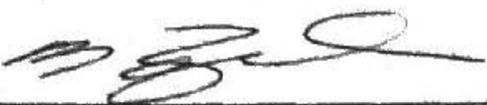
AUTORIZACIÓN DE TESIS

**CÁNCER Y EMBARAZO:
EXPERIENCIA INSTITUCIONAL DE 2009 A 2014**



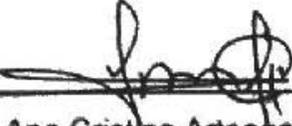
Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez

Director de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Rodrigo Zamora Escudero

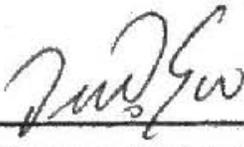
Profesor Titular del Curso en Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dra. Ana Cristina Arteaga Gómez

Directora de Tesis

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dra. Viridiana Gorbea Chávez

Asesora Metodológica

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

ÍNDICE GENERAL

SECCIÓN		PÁGINA
1.	Resumen	1
2.	Justificación	3
3.	Marco teórico	4
	Definición de Cáncer y Embarazo	
	Epidemiología	
	Evaluación y diagnóstico	5
	Tratamiento	8
	Cirugía	9
	Quimioterapia	10
	Radioterapia	12
	Terapia de soporte y control de los síntomas	
	Vigilancia obstétrica en pacientes sometidas a quimioterapia	13
	Neoplasias hematológicas	14
	Cáncer de mama	17
	Cáncer cervicouterino	23
	Cáncer de ovario	28
4.	Objetivos	33
5.	Material y métodos	34
6.	Resultados	45
7.	Discusión	58
8.	Conclusiones	62
9.	Bibliografía	63

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Cáncer y embarazo se define como aquellos cánceres diagnosticados durante el embarazo o en el primer año posterior al término del mismo. Esta situación presenta una incidencia de 1:1,000 embarazos y es una circunstancia clínica única debido a las implicaciones maternas y fetales del tratamiento oncológico durante la gestación.

OBJETIVO: Identificar el tipo de neoplasia más relacionada al embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer) de 2006 a 2014, describir el manejo durante la gestación y los resultados perinatales.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio de cohorte simple, retrospectiva, observacional y descriptiva de mujeres que llevaron control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes con diagnóstico de cáncer y embarazo, considerando el tratamiento recibido, la evolución del embarazo y los resultados perinatales.

RESULTADOS: Se incluyeron 47 pacientes, la edad media fue de 28 ± 7.3 años y el diagnóstico de cáncer se realizó en promedio a las 19 semanas mediante estudio histopatológico. Los 4 tipos de cáncer más frecuentes fueron leucemia y a nivel de mama, cérvix y ovario, que correspondieron al 84.9% del grupo de estudio. 53% de las pacientes recibieron quimioterapia y 27.6% fueron sometidas a cirugía durante la gestación. En las pacientes que recibieron quimioterapia se observó mayor proporción de aborto diferido, parto pretérmino, ingreso materno a unidad de cuidado intensivos, peso bajo para edad gestacional y síndrome de dificultad respiratoria.

CONCLUSIONES: La cirugía y la quimioterapia después del primer trimestre de gestación son seguras tanto para la madre como para el feto, siempre y cuando se realice una vigilancia multidisciplinaria en centros especializados que oferten este tipo de tratamientos durante el embarazo.

1. ABSTRACT

INTRODUCTION: Cancer and pregnancy is defined as cancer diagnosed during pregnancy or one year post-partum, the incidence is estimated to be 1:1,000 pregnancies and presents a single clinical circumstances due to maternal and fetal implications of cancer treatment during pregnancy.

OBJETIVE: Identify the type of cancer most often related to pregnancy at Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer) of 2006-2014 and describe the treatment during pregnancy and the perinatal outcomes.

MATERIAL AND METHODS: A single cohort study, retrospective, observational and descriptive of women with diagnosis of cancer and pregnancy who received antenatal attention at INPer, considering the treatment and course of pregnancy and perinatal outcomes.

RESULTS: 47 patients were included, the mean age was 28 ± 7.3 years and the diagnosis of cancer was made on average at 19 weeks by histopathology. The 4 types of cancer most frequents were leukemia, and in breast, cervix and ovary, corresponding to 84.9% of the study group. 53% of the patients received chemotherapy and 27.6% underwent surgery during pregnancy. Higher proportion of early pregnancy loss, preterm birth, maternal admission to intensive care unit, low weight for gestational age and respiratory distress syndrome in patients who received chemotherapy during pregnancy was observed.

CONCLUSIONS: Surgery and chemotherapy after first trimester of pregnancy are safe for both: mother and fetus, when a multidisciplinary monitoring is performed in specialized centers who offer this treatments during pregnancy.

2. JUSTIFICACIÓN

La asociación de cáncer y embarazo es una entidad clínica poco frecuente, con una incidencia de aproximadamente 1:1000 embarazos^{1,2,9}, realizar el diagnóstico de malignidad durante este periodo fisiológico representa un tema de alta magnitud y trascendencia debido a las implicaciones diagnósticas, terapéuticas, complicaciones obstétricas y a la supervisión del embarazo^{4,7}.

Dicha entidad representa una circunstancia clínica única, ya que los síntomas de malignidad se pueden confundir con los del embarazo, la exploración física se compromete por los cambios anatómicos durante el mismo y el uso de estudios de imagen se encuentra limitado^{1,2,11,13}. El embarazo no altera la biología ni el comportamiento del cáncer, sin embargo las complicaciones secundarias al tratamiento oncológico pueden comprometer la evolución del embarazo, lo que plantea interrogantes en lo referente al manejo de la paciente en su condición fisiológica especial y a la seguridad del feto^{7,12}.

La cirugía y la quimioterapia durante el embarazo no están contraindicadas, sin embargo el tratamiento y vigilancia de estas pacientes se debe realizar con un enfoque multidisciplinario en centros especializados tanto en oncología como en obstetricia^{2,4,6}.

Uno de los objetivos principales de los Institutos Nacionales de Salud en México es la investigación científica en el campo de la salud y prestación de servicios de atención médica de alta especialidad, motivo por lo cual se realizó un análisis de los resultados perinatales en una cohorte retrospectiva de mujeres con cáncer y embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 DEFINICION: CANCER Y EMBARAZO

En la literatura mundial se acepta la definición para cáncer y embarazo:

- **Aquél que incluye los cánceres diagnosticados durante el embarazo y en el primer año posterior al embarazo (periodo que incluye la lactancia)^{1,7,11,10}.**

En relación al cáncer de mama, la amplitud de esta definición refleja la amplia variación en su incidencia, que se produce durante el embarazo o la lactancia, que oscila entre 0.2% y el 3.8%⁸.

3.2 EPIDEMIOLOGÍA

Un alto porcentaje de mujeres diagnosticadas de cáncer son adultas jóvenes, presentado un impacto importante en el aspecto reproductivo secundario al tratamiento ². En Canadá en el año 2006, de los 1.2 millones de diagnósticos de cáncer que se realizaron, el 9% se hizo entre los 20 y 44 años, y al menos dos tercios de esos correspondieron a mujeres^{7,16}. En Estados Unidos, en el año 2013, de las 805,500 mujeres a quienes se les diagnosticó cáncer, el 20-30% fueron menores de 45 años ^{2,17}. De acuerdo a la Sociedad Americana Contra el Cáncer en su publicación Datos y Estadísticas sobre el cáncer entre los hispanos/latinos en 2012 el 26% de los diagnósticos de cáncer se realizó en personas menores de 50 años y aproximadamente dos hombres hispanos y una de cada tres mujeres hispanas presentó cáncer en algún momento de su vida. Las 10 primeras causas de cáncer en mujeres en el año 2012 fueron las siguientes: mama (29%), colon y recto (8%), tiroides (8%), pulmones y bronquios (7%), cuerpo uterino (7%), Linfoma no Hodgkin (5%), Renal (4%), Cuello uterino (4%), Ovarios (3%) y Leucemia (3%)¹⁹. El número de casos de cáncer de mama en México se estimó en 20,044 en 2012 y para cérvix en 13,960, con respecto a la mortalidad por cáncer de mama fue 31% mayor que por cáncer de cérvix, correspondiendo a las 2 primeras causas de mortalidad por cáncer en mujeres¹⁸.

Las neoplasias más comunes en las mujeres de 15 a 34 años son el melanoma maligno, cáncer de mama, leucemia, cáncer cervicouterino, tumores del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin. El cáncer de ovario, colorectal y de pulmón son más comunes entre los 35-54 años ⁹.

El diagnóstico de cáncer realizado durante el embarazo es una situación poco común, con una incidencia de 1:1,000 embarazos, con incremento en las últimas décadas debido a dos factores: las neoplasias específicas del sexo (mama, ovario y cervicouterino) se presentan a edades más tempranas y al aumento de la edad media del primer embarazo y de los embarazos posteriores ^{1, 2, 10}. Los cánceres más comunes asociados al embarazo son: mama, cervicouterino, melanoma, linfomas y leucemias agudas. Entre los años 2006 y 2012 se estimó la siguiente incidencia en Estados Unidos (tabla 1) ^{1,2}:

Tabla 1. Incidencia de tipos de tumor durante el embarazo 2006-2012, Estados Unidos.	
Neoplasia	Incidencia (por número de embarazos)
Melanoma	1:1,000-10,000
Mama	1:3,000-10,000
Cervicouterino	1:2,000-10,000
Linfoma	1:1,000-6,000
Leucemia	1:75,000-100,000
Ovario	1:10,000-100,000
Colorrectal	1:13,000
Tiroides	1:7,000

3.3 EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Generalmente el obstetra es quien inicia la línea de investigación de los síntomas de las pacientes que presentan cáncer durante el embarazo, establece el diagnóstico, realiza las referencias apropiadas y debe considerar el impacto del tratamiento antineoplásico sobre la infertilidad y en embarazo futuros. El diagnóstico de cáncer cuando se realiza durante el embarazo lleva a realizar un juicio crítico por las siguientes razones²:

- 1) Los síntomas de malignidad se confunden con los del embarazo (nausea/vómito, cambios mamarios y dolor abdominal).

- 2) El examen físico está comprometido, secundario a cambios propios del embarazo.
- 3) Dificultad y limitación para realizar pruebas de imagen.
- 4) Limitación para la utilidad de marcadores tumorales.

Ante la sospecha de malignidad además del interrogatorio minucioso y la exploración física completa, se deben realizar pruebas de imagen que no ocasionen afección fetal secundaria, sin retrasar el abordaje diagnóstico ya que esto puede afectar el pronóstico y limitar las opciones terapéuticas ². Durante el embarazo está indicado el uso de la ecografía y resonancia magnética, los cuales no están asociados a riesgos durante el embarazo. Los estudios de imagen que exponen a la paciente a radiación ionizante se asocian a resultados adversos como: aborto, malformación, retraso mental o carcinogénesis; dichos efectos dependen de la dosis de radiación, localización anatómica de interés y la edad gestacional ^{1, 2, 12}. Cuando se han agotado las opciones de estudio y es necesario utilizar pruebas de imagen que empleen radiación, su uso está justificado. El blindaje de la pelvis materna es una técnica que disminuye la dosis de radiación a la que se expone al feto. Dosis de 5 rads no se asocian con efectos teratogénicos, especialmente cuando la organogénesis ha culminado. Dosis de 10-20 rads se asocian con malformaciones y disminución de la capacidad intelectual. En la tabla 2 se enlistan los estudios de imagen que emplean radiación y la dosis a la que se expone al feto ^{1, 2, 8, 11}.

Tabla 2. Exposición y dosis de radiación fetal con estudios de imagen.			
Procedimiento	Dosis fetal (cGy)	Procedimiento	Dosis fetal (cGy)
Radiografía de tórax (AP y lateral)	0.00006	Columna lumbosacra	0.2-0.6
Radiografía abdominal	0.15-0.26	Mastografía	0.01-0.04
Radiografía pélvica	0.2-0.35	TC Tórax	0.01-1.3
Pielografía IV	0.4-0.9	TC Abdomen	0.8-3
Enema de bario	0.3-4	TC Pelvis	2.5-8.9
Columna dorsal	<0.001	Gammagrafía ósea	0.15-0.20
Columna lumbar	0.4-0.6		
El umbral de dosis para daño fetal se estima entre 10-20 cGy.			

Los marcadores tumorales son utilizados para diagnóstico, evaluación de la eficacia terapéutica y detección de recurrencia durante el seguimiento, sin embargo su utilidad es limitada en casos de cáncer y embarazo porque su elevación no se correlaciona con la presencia de la malignidad si no a los cambios fisiológicos del embarazo²⁰. Ciertas complicaciones obstétricas inducen más variaciones en estas sustancias por ejemplo: la elevación de Ca 125 ha sido asociada con amenaza de aborto y se conoce el incremento de la deshidrogenasa láctica en preeclampsia severa y síndrome de HELLP (por sus siglas en inglés Hemolysis, Elevated liver function tests, low platelets)²¹.

Los niveles de gonadotropina coriónica humana, alfa-fetoproteína, antígeno contra células escamosas, Ca 15-3 y Ca 125 se encuentran alterados durante el embarazo, sin embargo el antígeno carcinoembrionario, Ca 19-9, inhibina B, hormona antimülleriana y deshidrogenasa láctica son útiles^{20,22}. En la tabla 3 se muestran las características generales de los marcadores tumorales utilizados en ginecología.

Tabla 3. Marcadores tumorales utilizados en ginecología y sitios de producción			
Marcador tumoral	Uso en oncología	Sitio de producción en el adulto	Sitio de producción durante el embarazo
Antígeno Ca 15-3	Cáncer de mama	Epitelio glandular de la mama	Incierto (placenta)
Antígeno de células escamosas	Cáncer cervical de células escamosas	Epitelio escamoso (benigno y maligno)	Incierto (feto)
Antígeno Ca 125	Cáncer de ovario no mucinoso	Endocervix, endometrio, trompas uterinas, pleura, pericardio y peritoneo.	Decidua y amnios
Inhibina B	Tumores de células de la granulosa	Células de la teca y granulosa.	
Hormona antimülleriana		Células de la granulosa	Células de Sertoli de fetos masculinos
Deshidrogenasa láctica	Tumor de células germinales	Citoplasma celular	

Durante el embarazo debe realizarse biopsia en todos los casos en los que se sospeche cáncer ya que constituyen el patrón de oro para dicho diagnóstico. Las biopsias de tejido y aspiraciones con aguja fina se realizan con mínimos riesgos. En el caso particular de las biopsias de cérvix, son más propensas a sangrar, sin embargo pueden ser controladas con nitrato de plata, solución de Monsel o presión

local^{2,3,12,15}. El legrado o raspado endocervical es un procedimiento contraindicado durante el embarazo²³.

El entorno que involucra tanto la vigilancia prenatal, el tratamiento oncológico y el nacimiento debe estar conformado por especialistas en medicina materno fetal, obstetras, oncólogos médicos y quirúrgicos, anestesiólogos, neonatólogos, anatomopatólogos, trabajo social y psicología, y llevarse a cabo en hospitales que cuenten con experiencia e infraestructura óptima¹; esto permitirá ofrecer las medidas oportunas ante un posible nacimiento pretérmino secundario a complicaciones obstétricas propiamente dichas, comorbilidades médicas maternas o eventos quirúrgicos durante el embarazo como parte del manejo oncológico y la presencia de restricción de crecimiento intrauterino por la exposición a quimioterapia^{2,3}. El manejo multidisciplinario es la piedra angular del tratamiento de las pacientes diagnosticadas de cáncer durante el embarazo².

3.4 TRATAMIENTO

Después de haber establecido el diagnóstico de malignidad se debe hacer un análisis conjunto con la paciente y su familia acerca de los efectos del tratamiento y las expectativas sobre el embarazo en base a los deseos de la paciente, estadio del cáncer y edad gestacional, sin retrasar el inicio del tratamiento neoplásico. Para elegir el manejo oncológico se deben equilibrar los resultados del mismo con la repercusión que tiene sobre el embarazo (pérdida del embarazo, prematurez, restricción de crecimiento intrauterino o retraso intencional del tratamiento de la neoplasia materna)². Sin embargo, la decisión final sobre el tratamiento oncológico lo tiene la paciente. Además de la cirugía, la quimioterapia en mujeres con cáncer durante el embarazo es factible después del primer trimestre⁷. La información de la literatura médica acerca de los resultados perinatales a largo plazo de los hijos de pacientes que recibieron tratamiento oncológico durante el embarazo es obtenida de estudios retrospectivos con muestras pequeñas de pacientes o reportes de casos¹.

El tratamiento oncológico dependerá la edad gestacional, tipo de neoplasia, estadio clínico de la enfermedad y de la decisión de la paciente, siendo factibles después del primer trimestre ^{1, 2, 7}. Se debe evitar el nacimiento pretérmino, sin embargo cuando la interrupción del embarazo se planee entre las semanas 35-37 para optimizar el tratamiento oncológico o se presente parto pretérmino, está indicada la aplicación de esteroides entre las semanas 24-34 para acelerar la madurez pulmonar fetal. Los esquemas utilizados son: betametasona 12 mg intramuscular cada 24 horas por 2 dosis y dexametasona 6 mg intramuscular cada 12 horas por 4 dosis^{1,15,28}.

3.5 CIRUGÍA

Aproximadamente el 0.75 al 2% de las pacientes embarazadas serán sometidas a cirugía durante el embarazo ¹¹, misma que juega un papel diagnóstico y terapéutico ², considerándose el pilar del tratamiento de tumores sólidos ¹.

La cirugía durante el embarazo es segura a partir del segundo trimestre, debe realizarse con un adecuado monitoreo materno para prevenir la hipoxia, hipotensión e hipoglucemia. La posición durante la cirugía debe ser con lateralización a la izquierda para evitar la compresión de la vena cava ¹¹. La cirugía abdominopélvica conservadora o modificada solo se implementa si no se compromete el estado de salud de la paciente¹ y la vía laparoscópica es el método de elección, con ajustes en la técnica quirúrgica debido a los cambios anatómicos durante el embarazo ^{2, 12}. Se recomienda programar el tratamiento quirúrgico durante el segundo trimestre del embarazo (idealmente entre las 16 y 20 semanas) ¹². Con respecto a la exposición a anestésicos durante el primer trimestre se ha encontrado mayor incremento en las tasas de aborto, sin embargo no hay riesgo de malformaciones congénitas ^{1, 2}. La monitorización fetal continua durante el procedimiento quirúrgico es factible cuando no se realiza cirugía a nivel abdominal, por lo que se debe monitorizar la frecuencia cardiaca fetal durante el procedimiento quirúrgico después de las 24 semanas, en cirugías abdominales o en embarazos menores a 24 semanas se debe corroborar

bienestar fetal (doppler o ultrasonido obstétrico) antes y después del evento quirúrgico para excluir daño fetal directo asociado a la cirugía^{2,11}.

El principal efecto adverso es la prematuridad, secundaria a procedimientos quirúrgicos a nivel abdominal ², sin embargo no existen estudios que soporten el uso profiláctico de tocolisis durante el embarazo. Cuando se presenta parto pretérmino perioperatoriamente o en el post quirúrgico se debe considerar el uso de tocolíticos, para este efecto se cuenta con una amplia variedad de fármacos, los más utilizados son los agonistas beta adrenérgicos, sulfato de magnesio, antagonistas de calcio y antiinflamatorios no esteroideos, principalmente la indometacina. El uso de indometacina se limita para antes de las 32 semanas de gestación debido a que puede provocar el cierre prematuro del conducto arterioso, disminución de la función renal, oligohidramnios e incremento en el riesgo de enterocolitis necrotizante y hemorragia interventricular^{11,25,27}. El uso de tocolíticos se debe discutir en el preoperatorio e individualizarse para cada paciente^{24,25}. En la tabla 4 se describen los tocolíticos más utilizados y dosis²⁶.

Tabla 4. Tocolíticos más utilizados y dosis usuales		
Tocolítico	Dosis	Comentario
Nifedipino	10-20 mg dosis inicial. Continuar 10 mg cada 15 minutos. Máximo 40 mg en la primera hora 20 mg cada 6-8 horas por 48 horas	Suspender si tensión arterial <90/50 mmHg.
Indometacina	Intrarrectal 100 mg cada 12 horas, 3 dosis. Vía oral: 50 mg dosis inicial, 25 mg cada 4-6 horas.	No usar más por más de 48 horas ni después de la semana 32.
Atosiban	Dosis inicial 6.75 mg en 1 minuto. Continuar 18 mg/hora durante 3 horas, posteriormente 6 mg/hora por 48 horas (hasta un máximo de 330 mg).	-

3.6 QUIMIOTERAPIA

El impacto de la quimioterapia depende del periodo de exposición y del fármaco específico que es administrado, debido a este aspecto en particular, la gestación se divide en 3 fases: fertilización o implantación, organogénesis y fase fetal (tabla 5)².

Tabla 5. Fases del desarrollo a considerar para inicio el de quimioterapia	
FASES DEL DESARROLLO	EFFECTOS DE LA QUIMIOTERAPIA
FERTILIZACIÓN E IMPLANTACIÓN < 10 días post concepción	Las células son totipotenciales. La viabilidad dependerá del número de células que mueren durante el tratamiento: “ley del todo o nada”
ORGANOGENESIS > 10 días post concepción a 8 semanas de gestación	El riesgo de teratogénesis y malformaciones congénitas es alto y depende de los agentes administrados. La radiación y quimioterapia están contraindicada.
FASE FETAL 10-12 semanas de gestación	Periodo seguro para indicar tratamiento.

Durante la quimioterapia en el embarazo se deben considerar dos aspectos importantes ¹¹:

- a) Los **cambios fisiológicos** que afectan la farmacocinética: absorción, distribución, metabolismo y excreción; que exponen a la paciente a niveles subterapéuticos y/o tanto a la madre como al feto a efectos tóxicos.
- b) El término **“barrera placentaria”** es una falsa noción, ya que la placenta transfiere drogas de la circulación materna a la fetal (por difusión pasiva y por difusión facilitada)

El efecto de la quimioterapia esta inversamente relacionado con la edad gestacional, presentándose rangos de malformaciones congénitas de 16%, 8% y 6% en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente ². Durante el segundo y tercer trimestre, la radioterapia (aplicada en áreas superiores del cuerpo y extremidades) y la quimioterapia pueden ser administradas de forma segura ^{7, 11}, los efectos adversos que ocurren en estos periodos incluyen anomalías menores, supresión hematológica fetal, restricción del crecimiento intrauterino, prematurez y en menor frecuencia muerte fetal o neonatal.

La citotoxicidad específica de los drogas es difícil de describir debido a que frecuentemente se utilizan combinaciones con diversos fármacos como esteroides, analgésicos, antieméticos y factores estimuladores de colonias.

El número específico de quimioterapéuticos que se pueda administrar durante el embarazo es incierto y se requiere realizar investigaciones en este campo¹¹. Sin embargo la terapia combinada se asocia con un incremento de resultados adversos (25%) cuando es comparada con terapia con agente único (17%)². Específicamente los agentes alquilantes (ciclosfosfamina) y antimetabolitos (metotrexate) exponen a la paciente a alto riesgo de efectos adversos perinatales, particularmente malformaciones estructurales cuando son administrados durante el primer trimestre², los platinos (carboplatino), taxanos (paclitaxel) y agentes antibióticos (doxorubicina) tienen riesgos asociados más bajos. La interrupción del embarazo en pacientes con quimioterapia debe programarse al menos 3 semanas después del último ciclo de quimioterapia para asegurar la resolución de la mielosupresión materna y fetal ¹¹, se debe evitar el nacimiento pretérmino, sin embargo cuando la interrupción del embarazo se planee entre las semanas 35-37 (parto o cesárea) para optimizar el tratamiento oncológico, está indicada la aplicación de esteroides para acelerar la madurez pulmonar entre las semanas 24-34, con atención en hospitales que cuenten con unidad de cuidados neonatales^{1, 15}.

3.7 RADIOTERAPIA

La radiación terapéutica a nivel pélvico induce consecuencias fetales severas o letales y no es considerada con la preservación del embarazo, motivo por el cual se encuentra contraindicada^{1,11}.

3.8 TERAPIA DE SOPORTE Y CONTROL DE LOS SÍNTOMAS

Con respecto al uso de corticoides, metilprednisolona e hidrocortisona son considerablemente metabolizadas en la placenta y pequeñas dosis cruzan al compartimento fetal. Por lo tanto, se prefieren sobre la dexametasona o betametasona. La exposición a repetidas dosis de dexametasona o betametasona en modelos animales se observa disminución de peso corporal y cerebral, retraso en la maduración y trastornos hormonales. Se han observado mayores tasas de niños con problemas de atención y parálisis cerebral.

El factor estimulador de colonias granulocíticas y la eritropoyetina han sido utilizadas de forma segura durante el embarazo. Otros medicamentos que se pueden utilizar con seguridad son: metoclopramida, alizaprida, 5-HT antagonistas, NK1 antagonistas, corticoides, factores de crecimiento, eritropoyetina, paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos^{7, 11, 13}.

3.9 VIGILANCIA OBSTÉTRICA EN PACIENTES SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA

El inicio de la terapia antineoplásica sistémica puede representar un posible daño para el feto, sin embargo, una adecuada vigilancia permite diagnosticar tempranamente las complicaciones^{50,57,60}.

La vigilancia fetal debe ser realizada preferentemente por médicos materno-fetales especialistas en el diagnóstico y manejo prenatal de las complicaciones asociadas al cáncer y embarazo^{50,57,59}. Las principales complicaciones fetales asociadas a la administración de quimioterapia en el embarazo son las desencadenadas durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, las cuales se presentan en casi la mitad de los fetos expuestos, entre las que se encuentran restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), parto pretérmino, ruptura prematura de membranas y bajo peso al nacimiento, lo que representa un incremento en el riesgo de muerte neonatal^{59,60,61,63}. Aún en aquellas pacientes no candidatas a recibir quimioterapia durante el embarazo, la vigilancia fetal debe ser estrecha y principalmente encaminada a identificar alteraciones del crecimiento fetal, así mismo, se debe tener en cuenta la posibilidad de parto pretérmino espontáneo o iatrógeno. Se debe indicar la administración de esquema de madurez pulmonar y realizar valoración de la madurez pulmonar (con análisis de líquido amniótico) para tomar en cuenta la viabilidad neonatal y evitar complicaciones debido a la prematuridad^{50,57,59,60,61,63}.

3.10 NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

- **3.10.1 Epidemiología**

La neoplasia hematológica más frecuente durante la gestación es el Linfoma de Hodgkin con una incidencia de 1:1,000-6,000 embarazos, los Linfomas no Hodgkin son raros, y los reportados durante la gestación son las variedades: Difuso de células grandes, linfoma linfoblástico y linfoma de Burkitt. La incidencia de leucemia durante el embarazo es rara, la cual se estima en 75,000 a 100,000 embarazos por año^{80,81}. La leucemia es el cáncer más común en los niños y adolescentes y representa la tercera parte de todos los casos de cáncer en menores de 15 años y la cuarta parte de los casos de cáncer que ocurren antes de los 20 años⁸¹. Las leucemias agudas se presentan en 1;100,000 embarazos, la más frecuente es la leucemia mieloide aguda, en las últimas décadas ha amentado la frecuencia de ésta relacionada al aumento de edad promedio de la población gestante^{81,82}.

- **3.10.2 Diagnóstico**

Los síntomas de la leucemia son inespecíficos, sin embargo se caracterizan por síndrome anémico, purpúrico-hemorrágico y síndrome febril, mismos que no exceden los 2 a 3 meses de evolución. La presencia de organomegalias se observa en el 50% de los casos⁸³. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la examinación y recuento de células en muestras de biopsia y aspiración de la médula ósea, con la observación de blastosis medular que iguale o supere el 30% de la totalidad celular^{81,82,83}.

- **3.10.3 Estadificación**

La clasificación de estadificación de Ann Arbor se utiliza para estadificar linfomas, ha sido adoptada tanto por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y por la Union for International Cancer Control (UICC) (tabla 6).

Tabla 6. Clasificación de Estadificación de Ann Arbor	
Estadio I	Una sola región ganglionar o un solo sitio extralinfático localizado
Estadio I_E	Infiltración localizada de un solo órgano o sitio extralinfático
Estadio II	Dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma
Estadio II_E	Infiltración localizada de un solo órgano o sitio extralinfático y una o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.
Estadio III	Regiones ganglionares a ambos lados del diafragma
III1	Abdomen superior (esplénico, celiaco, portal)
III2	Abdomen inferior (paraaórtico, mesentérico)
Estadio III_E	Regiones ganglionares a ambos lados del diafragma acompañadas de infiltración localizada de un órgano o sitio extralinfático.
Estadio IV	Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos extranodales con o sin involucro de ganglios linfáticos. Infiltración localizada de un órgano o sitio extralinfático con involucro de regiones ganglionares no regionales al previo.
A	Sin síntomas sistémicos
B	Con síntomas sistémicos (fiebre >38°C, diaforesis, pérdida de peso de >10% en los últimos 6 meses.
X	Enfermedad voluminosa. Ganglio >10 cm en el diámetro máximo o tumor mediastinal > de una tercera parte del diámetro interno del tórax en la radiografía, medido entre T5/T6. La afección de hígado y/o médula ósea se considera estadio IV.

La leucemia no se clasifica como la mayoría de los tipos de cáncer. La leucemia, por definición, es un cáncer de células de médula ósea que forma los glóbulos blancos, los cuales representan, por lo menos, el 25% de todas las células normales de la médula ósea. Cuando se realiza el diagnóstico de leucemia, la médula ósea de la mayoría de los huesos ya está afectada por tal motivo no es necesario clasificarla en estadios^{81,82}.

• 3.10.4 Tratamiento

Se deben tomar en cuenta dos consideraciones en el manejo de pacientes con linfoma o leucemia durante el embarazo: la madre, que necesita terapia oncológica óptima y el desarrollo fetal, que puede ser potencialmente afectado por la enfermedad o el efecto teratogénico de la terapia empleada.

En el manejo de linfoma no Hodgkin durante el embarazo el régimen de quimioterapia estándar es ciclofosfamida, doxorubicina, vinicristina y prednisona (CHOP), con lo que se han demostrado resultados favorables cuando se inicia su administración en el segundo trimestre^{84,85}.

Las pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin durante el embarazo pueden recibir doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD) a partir del segundo trimestre, el tratamiento con dicho régimen no se ha asociado con malformación fetal significativa⁸⁶.

La leucemia mieloide aguda durante el embarazo se ha manejado clásicamente con daunorrubicina o idarrubicina en combinación con citarabina, sin embargo su administración durante el embarazo se ha asociado con alta morbilidad y mortalidad fetal cuando se usa en el primer trimestre, probablemente debido a su paso por la barrera placentaria. El uso de citarabina en combinación con doxorubicina ha sido utilizado en el manejo de leucemia aguda con resultados aceptables^{1,85,86}.

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda se divide en: inducción a la remisión, tratamiento post-remisión o consolidación y terapia de mantenimiento o continuación (tabla 7)^{87,88,89,90,91,92,93,94}.

Tabla 7. Fases de la quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda		
	Fases de quimioterapia	Efecto
Inducción	Vincristina Prednisona/dexametasona L-asparaginasa	Remisión completa >95%
Consolidación	1.- Metotrexate (contraindicado) L-asparaginasa, 6 mercaptopurina y citarabina. 2.- Dexametasona, vincristina, L-asparaginasas, doxorubicina y tioguanina con o sin ciclofosfamida. Quimioterapia intratecal: metotrexate, citarabina e hidrocortisona.	Disminución de la tasas de recaída medular (<5%)
Mantenimiento	6-mercaptopurina y metotrexate.	-

En la siguiente tabla se esquematiza de forma resumida el manejo de leucemia durante el embarazo de acuerdo a la edad gestacional a la que es diagnosticada (tabla 8)^{88,89,92}.

Tabla 8. Decisión terapéutica en pacientes con leucemia y embarazo de acuerdo a la edad gestacional a la que se diagnostica

LEUCEMIA	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
Aguda (Mieloide o linfocítica)	Discutir la interrupción del embarazo	Terapia de inducción con doxorubicina y citarabina	Interrupción del embarazo y posteriormente inicio de quimioterapia.
Promielocítica aguda		Doxorubicina y ácido trans-retinoico (ATRA)	
Mieloide crónica	Interferón alfa	Interferón alfa o imatinib	

Algunos estudios muestran incremento en la incidencia de aborto espontáneo o muerte fetal cuando se emplea daunorrubicina y citarabina. La quimioterapia administrada después del primer trimestre ha sido asociada con un ligero incremento de nacimientos pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino, cuando son administrados poco antes de la interrupción del embarazo se puede presentar mielosupresión neonatal transitoria^{88,95}.

- **3.10.5 Pronóstico**

Los reportes de la literatura acerca del pronóstico de los hijos de madres que recibieron quimioterapia durante el embarazo no revelan daño ni mal pronóstico tanto en los casos de aparición temprana como tardía en la gestación. El embarazo no afecta el pronóstico de la enfermedad^{83,86,96}.

3.11 CANCER DE MAMA

- **3.11.1 Epidemiología**

La incidencia estimada de cáncer de mama y embarazo es estimada en 1.3-2.4:10,000 nacidos vivos, que equivale a 2-3% de los casos de cáncer de mama. El incremento de la incidencia del cáncer de mama durante el embarazo se asocia a la postergación del embarazo cada vez a edades mayores. Se observa mayor frecuencia de mutaciones de los genes BRCA 1 y 2 en mujeres embarazadas, representando 12.4% de todos los casos, contra una cifra de 4.25% para un grupo de control^{1,64}. El carcinoma ductal infiltrante es la variedad histológica más frecuente, representa 75-90% de los cánceres diagnosticados durante el embarazo.

La incidencia de cáncer inflamatorio en el embarazo es de 1-5-4%. Aproximadamente 65-90% de los cánceres de mama diagnosticados durante el embarazo se encuentra en estadio II-III, comparado con 45-66% de los diagnosticados en los mismos estadios en mujeres no embarazadas^{65,66}.

- **3.12.2 Diagnóstico**

Durante el embarazo, es obligatorio el examen de las mamas en la primera visita de control prenatal, ya que 1-2% de las pacientes con cáncer de mama están embarazadas al momento de realizar el diagnóstico^{10,67}. El cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo se presenta en etapas más avanzadas que en mujeres de la misma edad sin embarazo. El tamaño medio del tumor al momento del diagnóstico es de 3.5 cm frente a 2 cm en las pacientes no embarazadas. Un mayor número de pacientes con cáncer de mama y embarazo presentan ganglios linfáticos axilares positivos con respecto a las pacientes no embarazadas. El síntoma más común de cáncer de mama durante el embarazo es la presencia de tumoración^{65,66,67}. Se requiere de un alto índice de sospecha en la evaluación de una masa de mama entre las mujeres embarazadas y lactantes, debido a los cambios fisiológicos del durante el embarazo, ante la presencia de una tumoración mamaria la evaluación diagnóstica de inicia de inmediato. Aunque la mastografía es el estudio de imagen de elección, su sensibilidad disminuye en las pacientes embarazadas y en periodo de lactancia debido a la incremento en el contenido de agua y del tejido glandular de la mama. La tasa de falsos negativos de mujeres embarazadas respecto a las no embarazadas es de 14% vs 6%, respectivamente. La mastografía produce poco riesgo de exposición a radiaciones en el feto^{11,67,68}. La resonancia magnética presenta menos sensibilidad debido al incremento del flujo sanguíneo a las mamas, con el inconveniente de presentar un potencial riesgo fetal debido al uso de gadolinio¹¹. El ultrasonido es el método de imagen de elección cuando se sospecha de cáncer de mama asociado al embarazo, el cual puede distinguir lesiones quísticas en 97% de locas casos y se ha determinado una sensibilidad de 100%⁶⁹.

Cuando hay una masa palpable se deberá valorar la realización de biopsia. El procedimiento diagnóstico de elección es la biopsia excisional bajo anestesia local. La tasa de complicaciones por la toma de biopsia es mayor en las mujeres embarazadas debido al aumento de la vascularización y la presencia de la leche materna, que sirve como medio de cultivo. Otra posible complicación es la formación de fístulas lácteas^{66,69,70}.

• **3.11.3 Estadificación**

Tabla 9. Clasificación TNM para cáncer de mama ⁷¹			
T	TUMOR PRIMARIO		
Tx	No se puede evaluar el tumor primario		
T0	No existe prueba de tumor primario		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
		CLIS	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>
		Paget	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> en el parénquima mamario subyacente.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión	T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión
		T1a	El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión
		T1b	El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión
		T1c	El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T2	El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.		
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión		
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos)	T4a	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
		T4b	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
		T4c	Ambos, T4a y T4b.
		T4d	Carcinoma inflamatorio
N	GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (CLÍNICO)		
Nx	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (por ejemplo, fue extirpado previamente)		
N0	Sin ganglios linfáticos regionales palpables		
N1	Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles		
N2	Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.	N2a	Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras
		N2b	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares.
N3	Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la	N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares.

	cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios.	N3b	Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales.
		N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales
M	METÁSTASIS A DISTANCIA		
MX	No evaluable		
M0	Sin metástasis a distancia		
M1	Con metástasis a distancia		

ESTADIO	T	N	M
0	Tis	NO	M0
IA	T1 (incluye T1 mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N2	M0
	T3	NO	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	NO	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

• 3.11.4 Tratamiento

El manejo del cáncer de mama durante el embarazo debe seguir la práctica habitual como en el entorno de la paciente no embarazada¹. La interrupción del embarazo no tiene efectos benéficos sobre el pronóstico del cáncer de mama y generalmente no es una opción terapéutica, a menos que el embarazo limite en forma significativa el uso de quimio o radioterapia⁷². Los agentes quimioterapéuticos usados para el tratamiento de cáncer de mama son categoría D de la FDA. Sin embargo cuando se administran después del primer trimestre, los protocolos estándar son seguros y la tasa de malformaciones fetales no se incrementa.

Se han reportado complicaciones como parto pretérmino, taquipnea transitoria del recién nacido, bajo peso al nacer, enfermedad de membrana hialina y leucopenia transitoria. Los protocolos usados durante el embarazo son FAC (fluoracilo, doxorubicina y ciclofosfamida), AC (doxorubicina y ciclofosfamida), CE (ciclofosfamida y epirubicina) y CMF (ciclofosfamida, metotrexate y fluoracilo) y su administración durante el segundo y tercer trimestre se considera segura. La quimioterapia debe evitarse 4 semanas antes del nacimiento para reducir el riesgo de infección o hemorragia debido a pancitopenia^{1,71,73}. No se recomienda el uso de tamoxifeno debido a la evidencia de malformaciones del tracto genital. El uso de taxanos y los datos sobre los efectos del trastuzumab solo se han descrito en reportes de casos por lo cual no es fiable la información que se tiene al respecto de estos fármacos y su relación con alteraciones fetales, por lo cual se deben utilizar con precaución y monitorizando cuidadosamente el crecimiento del feto y la función renal^{69,74}.

La intervención quirúrgica durante el embarazo debe posponerse posterior a la semana 12. Actualmente la tasa de mastectomía en las mujeres embarazadas es superior a la tasa de tumorectomía debido al gran tamaño del tumor y evitar la radioterapia adyuvante por los efectos dañinos sobre el feto aun en dosis terapéuticas. La cirugía conservadora de mama no es recomendada debido a que se ha observado incremento en las recurrencias locales^{1,72,74}.

Cuando la paciente opta por la conservación de la mama en el primer o segundo trimestre, se debe considerar interrupción del embarazo para que se pueda iniciar la quimio/radioterapia en dosis óptimas. Sin embargo, el tratamiento adyuvante es menos efectivo en el cáncer de mama asociado al embarazo^{72,73,74,75}.

Es importante reconocer que el aplazamiento de la radioterapia, cuando se realiza cirugía conservadora, representa un retraso de hasta 6 meses, lo que aumenta el riesgo de recidiva local^{1,76}.

Se cuenta con datos limitados con respecto a la realización de ganglio centinela con el uso de tecnecio-99 durante el embarazo, sin embargo estos son satisfactorios, y no se observan defectos fetales secundarios a su realización y se ha encontrado que no se presenta evidencia de recidiva axilar en una mediana de seguimiento de 32 meses. El uso de azul patente está contraindicado durante el embarazo^{1,73,76}.

Las pacientes con estadios avanzados (estadio III y IV) tienen una expectativa a los 5 años de solo 10%. Los tumores irresecables y avanzados deben ser tratados de forma paliativa y el embarazo progresa y se interrumpe dependiendo del tratamiento necesario y los deseos de la madre^{74,77}.

Sobre la base de estudios retrospectivos limitados, el embarazo no parece comprometer la supervivencia en mujeres con cáncer de mama, por lo tanto no está indicada la interrupción del mismo. No obstante, la decisión debe ser tomada después de la discusión de un equipo multidisciplinario con el paciente y su familia⁷⁸. La radioterapia adyuvante no es un procedimiento de urgencias por lo que es aconsejable posponerla posterior a la interrupción del embarazo^{1,76,78}.

- **3.11.5 Pronóstico**

El retraso del diagnóstico es el principal factor para el mal pronóstico del cáncer de mama asociado al embarazo, más aún para el cáncer de mama inflamatorio, el cual tiene un mal pronóstico y es el más observado durante el embarazo^{67,68}.

La tasa de supervivencia en mujeres embarazadas no presenta diferencia estadísticamente significativa con respecto a las pacientes no embarazadas. El mal pronóstico en el grupo de pacientes embarazadas es debido a la presentación clínica tardía, más que a su relación con el embarazo. En el mayor estudio prospectivo hasta la fecha, del MD Anderson, 57 mujeres fueron tratadas con quimioterapia FAC y seguidas durante una media de 38.5 meses, no se observaron complicaciones significativas cuando se administró quimioterapia durante el segundo y tercer trimestre, no se produjeron mortinatos, abortos o muertes

perinatales. Sin embargo hubo 3 nacimientos antes de las semana 34 y 1 fue antes de las semana 29, debido a preeclampsia^{72,73,74,78}.

La comparación entre las mujeres embarazadas y no embarazadas de edad similar, tamaño tumoral, estatus ganglionar, receptores de estrógenos e histopatología, no presentan diferencias con respecto al pronóstico. Sin embargo el diagnóstico en mujeres embarazadas y lactantes se puede retrasar de 9 a 15 meses a diferencia de las mujeres no embarazadas en las que la detección de tumor mamario y el diagnóstico de cáncer de mama es de aproximadamente 1 mes. Las mujeres embarazadas tienen un riesgo mayor a 2.5 veces de presentar metástasis que las pacientes no embarazadas^{69,79}. Se ha sugerido que los cambios hormonales asociados con el embarazo pueden inducir comportamientos clínicos más agresivos, ya que las etapas TNM más avanzadas se observan entre mujeres embarazadas y dan como resultado un peor supervivencia libre de metástasis y disminuyen la sobrevida global^{71,74,75,78,79}.

3.12 CANCER CERVICOUTERINO

- **3.12.1 Epidemiología**

El cáncer cervicouterino es una de las neoplasias que más se asocia con el embarazo. La incidencia de esta patología es de 0.1-12:10,000 gestaciones, estimándose que el 2.7-3% de los casos de cáncer cervical se diagnostica durante el embarazo. El curso de la enfermedad y el pronóstico del cáncer de cérvix es similar durante la gestación^{31, 42,43}.

- **3.12.2 Diagnóstico**

La oportunidad de diagnosticar el cáncer cervicouterino en el embarazo es tres veces mayor en comparación con las pacientes no embarazadas, debido a que el tamizaje mediante la citología cervical es un componente esencial del control prenatal⁴⁴.

Las lesiones de bajo grado requieren exploración colposcópica y la biopsia cervical está indicada ante la sospecha de lesión intraepitelial de alto grado (NIC 2-3) o cáncer invasor, la cual debe realizarse bajo visualización colposcópica^{44,45,46}.

El diagnóstico se establece mediante la biopsia cervical confirmatoria o conización cervical, sin embargo el cono cervical diagnóstico es un procedimiento reservado para cuando la biopsia cervical sea insuficiente y solo cuando se tenga una sospecha alta de enfermedad invasora, para establecer un diagnóstico. Se realiza entre la semana 14 a la 20 de gestación. La morbilidad asociada con este procedimiento es alta y las principales complicaciones son hemorragia en el 10%, infección 5%, muerte fetal 5% o parto pretérmino en el 10-15% de los casos. El legrado endocervical está contraindicado durante el embarazo^{47,48}.

En pacientes con estadios avanzados (IB1 o mayor, o tipo histológico de alto riesgo, debe considerarse la realización del ultrasonido pélvico y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). La RMN de abdomen tiene una sensibilidad del 88% y especificidad del 91%, adecuadas para detectar el compromiso ganglionar (1cm) y enfermedad loco-regional; aun cuando no existe evidencia del daño con gadolinio para el desarrollo fetal, la recomendación es evitar su empleo. La tomografía por emisión de positrones está contraindicada en el embarazo^{48,49,50}.

- **3.12.3 Estadificación**

La estadificación se basa en el examen clínico, siguiendo los lineamientos propuestos por la FIGO en 2009 (tabla 10).

Tabla 10. Estadificación del Cáncer Cervicouterino			
ETAPA	HALLAZGOS		
I	TUMOR CONFINADO A CÉRVIX		
IA	Carcinoma invasivo diagnosticado por microscopía. Invasión estromal con máximo de profundidad de 5 mm medido desde la base del epitelio y extensión horizontal no mayor a 7 mm	IA1	Invasión estromal menor de 3 mm de profundidad y 7 mm o menos de extensión horizontal.
		IA2	Invasión estromal mayor de 3 mm pero no mayor de 5 mm de profundidad y 7 mm o menos de extensión horizontal.

IB	Lesión clínicamente visible, confinada al cérvix, o lesión microscópica mayor a IA2.	IB1	Lesión clínicamente visible < a 4 cm en su mayor dimensión
		IB2	Lesión clínicamente visible > a 4 cm en su mayor dimensión.
II	CARCINOMA CERVICAL QUE INVADE MÁS ALLÁ DEL ÚTERO, PERO NO A LAS PARED PÉLVICA O EL TERCIO INFERIOR DE LA VAGINA		
IIA	Tumor sin invasión parametrial	IIA1	Lesión clínicamente visible, < a 4 cm en su mayor dimensión
		IIA2	Lesión clínicamente visible > a 4 cm en su mayor dimensión
IIB	Tumor con invasión parametrial		
III	EL TUMOR SE EXTIENDE A LA PARED PÉLVICA Y / O COMPROMETE EL TERCIO INFERIOR DE LA VAGINA, HIDRONEFROSIS Y / O CAUSA O DISFUNCIÓN RENAL		
IIIA	El tumor compromete el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica		
IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica y / o causa hidronefrosis o disfunción renal		
IV	SE EXTIENDE MÁS ALLÁ DE LA PELVIS VERDADERA O INVADE LA MUCOSA DE LA VEJIGA Y/O RECTO		
IVA	Extensión del tumor a los órganos pelvianos cercanos.		
IVB	Extensión a órganos distante		

- **3.12.4 Tratamiento**

La paciente necesita una orientación cuidadosa para tomar decisiones de interrumpir el embarazo y postergar el embarazo o continuar con el mismo y retrasar la terapia oncológica y sincronizar la resolución del embarazo. La edad gestacional al momento del diagnóstico tiene gran importancia en la toma de decisiones, retrasar el tratamiento hasta alcanzar la madurez fetal puede ser aceptable siempre y cuando no existan consecuencias adversas para la madre o el feto^{44,47}.

Los criterios que rigen el tratamiento del cáncer cérvico uterino durante el embarazo son: la etapa clínica (considerando el tamaño tumoral), edad gestacional, estado ganglionar, subtipo histológico y el deseo de la paciente³¹. Las opciones terapéuticas pueden ser las mismas de la paciente no embarazada, sin embargo la tendencia actual es preservar el embarazo en etapas tempranas y ganglios negativos. Las opciones terapéuticas incluyen cirugía con o adyuvancia con quimioterapia o quimioterapia neoadyuvante, más cirugía radical al finalizar el embarazo⁵¹.

Los tipos histológicos convencionales como el epidermoide, ad.enocarcinoma y adenoescamoso, tienen el mismo pronóstico y manejo, contrario al carcinoma de células pequeñas, el cual tiene un mal pronóstico y se recomienda la terminación del embarazo con tratamiento inmediato^{47,49,52}.

El 70% del cáncer cervical durante el embarazo se diagnostica en estadio I de acuerdo con la FIGO. El diagnóstico se realiza mediante la conización cervical. Si los márgenes son negativos, se recomienda un manejo expectante: revisión clínica y examen colposcópico cada trimestre independientemente del tipo histológico; si el margen es positivo, el riesgo de enfermedad residual es significativo y deberá tener un seguimiento durante el embarazo mediante revisión clínica y colposcópica cada trimestre y realizar una re-escisión o histerectomía de 6 a 8 semanas posterior a la resolución del embarazo^{31,52}.

El momento idóneo para realizar la conización es entre las semanas 14 y 20 de gestación, nunca se debe realizar 4 semanas previas a la fecha probable de parto por riesgo de sangrado durante el parto y se puede realizar con bisturí frío o electorcoagulación. La conización cervical se asocia a parto pretérmino (RR 2.59), Peso bajo al nacer (RR 2.53) y nacimiento por cesárea (RR 3.17) y ruptura prematura de membranas (RR 1.71)^{53,54,55,60}.

ESTADIO IA2, IB1

El estado ganglionar pélvico es un factor pronóstico determinante en el cáncer cervicouterino asociado al embarazo, para su evaluación es la linfadetenelectomía laparoscópica, o por laparotomía entre la semana 18- 23 de gestación, en algunos centros europeos la recomendación estándar es realizarla mediante laparoscopia^{51,53,54}. En ausencia de compromiso ganglionar, existen dos modalidades de tratamiento, la más aceptada es el seguimiento clínico y radiológico hasta la madurez fetal.

La segunda opción es traquelectomía radical preservando útero y el embarazo, este recurso se debe reservar para pacientes con tumor localizado al cérvix menor de 2cm, sin compromiso ganglionar y deseo de preservar la fertilidad^{50,51,58}. Este procedimiento se asocia con altas tasas de pérdida fetal 15 días posterior a su realización, por lo que deberá ser valorado en forma individualizada y canalizar a centros con experiencia para reducir riesgos. En México no se recomienda ésta conducta debido a las altas tasas de pérdida fetal y a la ausencia de centros especializados⁵². En estadio IB1 se recomienda esperar maduración fetal, parto a término y realizar cesárea seguida de histerectomía radical^{53,56}.

ESTADIO LOCALMENTE AVANZADO (IB2-IV)

El manejo de la enfermedad localmente avanzada, se centra en la elección de quimioterapia neoadyuvante con agentes aceptables en el embarazo por su bajo índice teratogénico, preservando el embarazo, o quimioterapia más radioterapia con pérdida del embarazo con aborto espontáneo a las tres semanas de iniciado el tratamiento^{57,58}. La quimioterapia neoadyuvante durante el embarazo cumple dos funciones: reducir el tamaño tumoral y el control de las micrometástasis^{52,58}.

Si la paciente desea continuar con el embarazo, se puede administrar la quimioterapia neoadyuvante hasta alcanzar la madurez fetal^{60,63}.

Se ha establecido al cisplatino como un estándar de tratamiento (50 mg/m²) más paclitaxel (75 mg/m² cada 2 semanas), por dos ciclos o combinado con bleomicina, 5-flouracilo y vincristina. En cuanto a las respuestas a la quimioterapia, se han reportado 10% completas y 64% parciales; 23% enfermedad estable y sólo 4% progresión^{57,58}.

Se recomienda posponer la resolución del embarazo de 2-3 semanas después de la quimioterapia. La modalidad de resolución del embarazo no afecta la sobrevivencia de la paciente. Se recomienda la resolución vía cesárea reduciendo el riesgo de hemorragia, distocia y diseminación tumoral durante la dilatación cervical^{55,57,59}.

Con relación a la profundidad de invasión tumoral, algunos autores refieren que lesiones menores de 3 mm, se recomienda la resolución vía vaginal; si la profundidad de invasión es >3 mm, presentan invasión linfovascular, los tumores son friables y de gran tamaño no es prudente intentar la vía vaginal por el riesgo de obstrucción en el progreso de trabajo de parto y hemorragia obstétrica, por lo tanto, se sugiere como primera opción, la resolución vía cesárea. Cuando se realiza cesárea histerectomía radical se prefiere la realización de una incisión uterina clásica, cuña de ovario bilaterales y radiación adyuvante^{52,57,59,63}.

- **3.12.5 Pronóstico**

Los resultados oncológicos de la paciente con cáncer cervicouterino y embarazo, son similares a los reportados en paciente no embarazada y los factores pronósticos como estadio clínico, estado ganglionar, invasión parametrial, respuesta a la quimioterapia y tipo histológico afectan la sobrevida global de igual manera.

3.13 CANCER DE OVARIO

- **3.13.1 Epidemiología**

El riesgo de una mujer de presentar cáncer de ovario durante su vida es <2% y que esto ocurra en la vida reproductiva de 0.01%. La incidencia de cáncer de ovario diagnosticado durante el embarazo es de 1:10,000-100,000 mujeres embarazadas^{1,10,13}.

- **3.13.2 Diagnóstico**

La utilización de la ecografía obstétrica en el primer trimestre tiene un papel importante en la detección de masas anexiales asintomáticas^{3,29}, presentes en el embarazo en 0.2-2% y de las cuales 1-6% son malignas. La fiabilidad del uso de la gonadotropina coriónica humana, alfa-feto proteína y Ca 125 para diagnóstico y seguimiento se encuentra alterada durante el embarazo, sin embargo el antígeno carcinoembrionario, Ca 19-9 y los niveles de deshidrogenasa láctica son útiles^{1, 13, 18}.

- **3.13.3 Estadificación**

Propuesta por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia en 2014³⁰.

Tabla 11. Estadificación del Cáncer de Ovario			
ETAPA	HALLAZGOS		
I	TUMOR LIMITADO A OVARIOS (UNO O AMBOS)		
IA	Tumor limitado a un ovario; cápsula intacta, no hay tumor en la superficie ovárica. No hay células malignas en la ascitis o lavados peritoneales		
IB	Tumor limitado a ambos ovarios; cápsulas intactas, no hay tumor en la superficie ovárica. No hay células malignas en la ascitis o lavados peritoneales		
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios con cualquiera de las siguientes situaciones	IC1	Derrame quirúrgico
		IC2	Ruptura de la cápsula antes de la cirugía o tumor ovárico en la superficie.
		IC3	Lavado peritoneal positivo o células malignas en el líquido de ascitis.
II	EL TUMOR COMPROMETE UNO O AMBOS OVARIOS CON EXTENSIÓN PÉLVICA O CÁNCER PERITONEAL PRIMARIO.		
IIA	Extensión y/o implantes en útero y/o trompas de Falopio.		
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales.		
III	EL TUMOR COMPROMETE UNO O AMBOS OVARIOS CON METÁSTASIS PERITONEALES MICROSCÓPICAMENTE CONFIRMADOS FUERA DE LA PELVIS Y/O METÁSTASIS A NODOS LINFÁTICOS RETROPERITONEALES.		
IIIA	Nodos linfáticos retroperitoneales positivos y/o metástasis microscópica más allá de la pelvis.	IIIA1	Nodos linfáticos retroperitoneales positivos IIIA1 (i) Metástasis <10 mm IIIA1 (ii) Metástasis >10 mm
		IIIA2	Afección peritoneal microscópica, extrapélvica (arriba del borde) + linfonodos retroperitoneales positivo
IIIB	Metástasis macroscópica (<2cm): extrapélvica o peritoneal + linfonodos retroperitoneales positivos. Incluye extensión a la cápsula de hígado o bazo.		
IIIC	Metástasis macroscópica (>2cm): extrapélvica o peritoneal + linfonodos retroperitoneales positivos. Incluye extensión a la cápsula de hígado y bazo.		
IV	METÁSTASIS A DISTANCIA (EXCLUYE LAS METÁSTASIS PERITONEALES).		
IVA	Derrame Pleural con citología positiva.		
IVB	Metástasis a parénquima hepático o esplénico, metástasis a órganos extraabdominales (incluyendo linfonodos inguinales y linfonodos fuera de la cavidad abdominal).		

- **3.13.4 Tratamiento**

Durante el embarazo se sugiere manejo quirúrgico de masas anexiales en el segundo trimestre cuando son mayores de 8 cm, muestran datos ecográficos sugestivos de malignidad o tienen componente sólido o mixto, presenta ascitis o

evidencia de enfermedad extraovárica, generalmente la vía de abordaje tradicional es la laparotomía^{15,35}. La laparoscopia también es recomendable durante el embarazo cuando no existe alta sospecha de malignidad de la masa anexial¹⁹.

La cirugía es la piedra angular en el tratamiento del cáncer de ovario y tiene un papel diagnóstico, de estadificación y citorreducción. De acuerdo a la histología los tumores epiteliales comprenden el 49-75% de los cánceres de ovario durante el embarazo, células germinales 6-40% y los derivados del estroma un 9-16%²⁹. El 80% de los cánceres de ovario asociados al embarazo son diagnosticados en etapas tempranas, con enfermedad aún confinada al ovario, por lo cual se puede realizar cirugía conservadora (salpingooforectomía unilateral, omentectomía, citología peritoneal, biopsias y linfadenectomía pélvica y paraaórtica), sin interrumpir el embarazo^{3,6, 10,15}. El estudio transoperatorio es necesario y de acuerdo a este se normaran las conductas necesarias. Para la enfermedad avanzada se deben aplicar los principios de estadificación completa y citorreducción similar al manejo en las pacientes no embarazadas. La histerectomía durante el embarazo es rara vez indicada, a menos que esta contribuya significativamente a la detumorización^{31,32,33,34}.

En la mayoría de los tumores de células germinales malignos se puede realizar una cirugía conservadora sin comprometer la sobrevida, ya que estos tumores son muy sensibles a la quimioterapia³⁶. Los tumores de bajo potencial maligno o borderline, que representa otro tipo histológico frecuente en las mujeres con cáncer de ovario asociado al embarazo en general presentan un comportamiento indolente y buen pronóstico, estas pacientes también son candidatas a cirugía conservadora con preservación del útero y ovario contralateral, con estadificación completa aunque se puede suprimir la linfadenectomía y la omentectomía ya que no se ha observado incremento en la sobrevida al realizarlos. La quimioterapia en estas pacientes no ha demostrado beneficio a menos que existan implantes peritoneales invasores^{31,32,33}.

Los tumores epiteliales presentan el peor pronóstico dentro de los cánceres de ovario, estas pacientes deben de ser estadificadas en forma completa, realizar citorreducción y se indica quimioterapia adyuvante en todos los estadios excepto IA G1. La quimioterapia utilizada en estas pacientes es a base de carboplatino y paclitaxel, la cual no debe ser retrasada durante el embarazo^{3,15,37}.

Los tumores malignos del estroma y los cordones sexuales, son poco frecuentes y el tipo histológico más común es el tumor de las células de la granulosa, generalmente son diagnosticados en etapas tempranas y se puede realizar cirugía conservadora con estadificación completa aunque la linfadenectomía puede ser omitida³⁸. El papel de la linfadenectomía es un tema controversial en cáncer de ovario, en el manejo de los tumores epiteliales se recomienda la linfadenectomía, ya que este procedimiento tiene un impacto diagnóstico y pronóstico³⁹. El estudio ACTION representa una evidencia indirecta del papel terapéutico de la linfadenectomía, ya que se observa que en el grupo de pacientes con estadificación completa, la quimioterapia adyuvante no mejora la supervivencia cuando se compara con el grupo control⁴⁰.

Algunos tumores de ovario como el del estroma y los cordones sexuales, algunos germinales malignos y tipos histológicos epiteliales como el mucinoso, tienen comportamientos biológicos únicos que difieren de las variantes epiteliales comunes, y aunque la mayoría se estadifican en forma completa, la linfadenectomía podría suprimirse en la estadificación de algunas pacientes³⁸. Sin embargo debido a los patrones de diseminación de algunos tumores como el disgerminoma la linfadenectomía es muy importante⁴¹. Los criterios para realizar la linfadenectomía en pacientes embarazadas con cáncer de ovario son los mismos que para las no embarazadas, solo puede implicar mayor dificultad técnica por presentar un útero gestante aumentado de tamaño, mayor vascularidad y riesgo de sangrado^{37,39}.

La quimioterapia adyuvante no está indicada para el Estadio IA grado 1 de tumores epiteliales, en teratomas inmaduros grado I o disgerminomas. En caso de detectarse estadios más avanzados, se recomienda interrupción del embarazo antes de las 24 semanas y realizar la rutina completa de ovario; ante embarazos mayores a 24 semanas se debe realizar cirugía citorreductora preservando el útero y el ovario contralateral, cuya meta inicial es lograr la resección completa de la enfermedad, sin interrumpir el embarazo, en estos casos y con tumores epiteliales se indica quimioterapia adyuvante hasta la madurez fetal, paclitaxel y carboplatino y completar la cirugía después del nacimiento. No se ha observado peor pronóstico en aquellas mujeres en las que se realiza cirugía con preservación del embarazo después del segundo trimestre en los análisis multivariados ^{3, 4, 7, 10, 11, 13, 14, 15}.

- **3.13.5 Pronóstico**

El cáncer epitelial invasivo tiene el peor pronóstico de todos los tipos de cáncer de ovario, teniendo en cuenta que las recaídas son comunes entre las mujeres con cáncer epitelial de ovario, el tratamiento conservador se limita estrictamente a las pacientes con cáncer de ovario epitelial en estadio temprano y bajo riesgo^{29,31}, sin embargo aunque se tenga el diagnóstico de tumor borderline, la estadificación quirúrgica se debe completar 3-6 semanas después del parto¹⁵.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL:

Identificar el tipo de neoplasia más frecuencia relacionada al embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes del 2006 a 2014 y describir el manejo durante la gestación y los resultados perinatales.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1) Conocer la frecuencia con la que se utilizan las distintas opciones terapéuticas para el cáncer en mujeres embarazadas y las complicaciones maternas y fetales relacionadas.
- 2) Reportar las complicaciones maternas y fetales y su posible relación con el tratamiento oncológico.
- 3) Establecer la proporción de mortalidad materna y neonatal asociada a cáncer durante el periodo de estudio.
- 4) Establecer el manejo actual de esta entidad.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Longitudinal

EN RELACIÓN CON EL MÉTODO DE ESTUDIO: Observacional (no experimental)

EN RELACIÓN CON EL TIPO DE ANÁLISIS: Descriptivo

EN RELACIÓN CON LA TEMPORALIDAD: Retrospectivo

5.1 LUGAR Y DURACIÓN:

Se realizó una revisión de expedientes de una cohorte simple retrospectiva de pacientes con Cáncer y embarazo, tanto en el archivo físico y electrónico del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes del 1 enero de 2009 a 31 diciembre de 2014 de acuerdo a los criterios de inclusión.

5.2 UNIVERSO:

Mujeres que recibieron atención médica por parte del servicio de Obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes a quienes se les realizó el diagnóstico de cáncer durante el embarazo y que cumplieran con los criterios de inclusión.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Diagnóstico de embarazo: corroborado por determinación sérica de fracción β de Hormona gonadotropina coriónica humana o por ultrasonido transvaginal o abdominal.
- Diagnóstico de cáncer realizado durante el embarazo o 1 año posterior al mismo
- Diagnóstico de malignidad documentado mediante estudio histopatológico practicado en el hospital de referencia, con revisión histopatológica en el instituto o diagnóstico realizado en el instituto.
- Control prenatal y resolución del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2014
- Resolución del embarazo o muerte materna durante el periodo del estudio.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que no cumplen con el criterio: cáncer y embarazo.
- Pacientes que no concluyeron control prenatal ni tuvieron resolución del embarazo en el instituto
- Pacientes con expediente físico o electrónico con información incompleta

Se utilizó el programa SPSS, versión 20.0 (SPSS, Chicago, Illinois) y se emplearon medidas de tendencia central, frecuencias y proporciones para caracterizar a la población de estudio. Se realizaron tablas de contingencia utilizando la prueba chi-cuadrada para comparar dos variables y tablas de correlación de Pearson para determinar asociación lineal entre ciertas variables tomando en cuenta los siguientes valores de corte:

Interpretación del índice de correlación de Pearson	
Clasificación	Rango del valor r
Débil	< 0.100
Moderada	0.101-0-0.300
Moderadamente fuerte	0.301-0.500
Fuerte	0.501-0.700
Muy fuerte	>0.701

5.4 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

a) Demográficas

- **Edad materna durante el embarazo y al diagnóstico de la neoplasia maligna:** se definió como la edad cumplida en años al momento del diagnóstico. Es una variable cuantitativa continua y con escala de medición cuantitativa de razón y será expresada en años.
- **Paridad:** Incluye al número de partos, abortos y/o cesáreas. Todos ellos expresados en números arábigos. Son variables cuantitativas discretas y escala de medición cuantitativa de razón.

b) Clínicos y Patológicos

- **Edad gestacional a la realización del diagnóstico de cáncer:** Se consideró el lapso transcurrido entre el primer día de la fecha de última menstruación y la fecha de realización del diagnóstico de malignidad, cuando la fecha de última menstruación no es confiable se dató con el primer ultrasonido obstétrico, se expresa en semanas de gestación y se subdividió en primero, segundo y tercer trimestre de la gestación, lo cual es una variable cualitativa ordinaria.

- **Edad gestacional de ingreso al Instituto:** Se consideró la edad gestacional desde el primer día de la fecha de última menstruación hasta la fecha de ingreso para estudio y/o manejo, cuando la fecha de última menstruación se consideró confiable, en caso contrario la edad gestacional se dató con el primer ultrasonido obstétrico, se expresa en semanas, es una variable cuantitativa continua.
- **Tipo de neoplasia maligna:** Estuvo dado por el reporte histopatológico. Es una variable cualitativa nominal.
- **Estadificación del cáncer** de acuerdo a la escala TNM o de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, para los cánceres de Mama, ovario y cervicouterino, y de acuerdo a la Clasificación de Ann Arbor para Linfomas, variable cualitativa ordinaria.
 Tiempo transcurrido entre el término del embarazo y el diagnóstico de cáncer, el cual no debió ser mayor a 1 año, variable cuantitativa continua.
- **Tratamiento oncológico utilizado:**
 - **Quimioterapia**
 - **Quimioterapia en pacientes con leucemia**
 - **Neoadyuvancia:** Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía. Entre los ejemplos de terapia adyuvante están la quimioterapia, la radioterapia y la terapia hormonal. Es un tipo de terapia de inducción.
 - **Adyuvancia:** Tratamiento que acompaña a uno previo, considerado principal, con el fin de disminuir la probabilidad de recaída.
 Se consideraron las siguientes variables para quimioterapia:
 - 1) Recibió: SI o NO, variable cualitativa nominal.
 - 2) Drogas utilizadas: El tipo de fármaco utilizado como terapia antineoplásica neoadyuvante o adyuvante, variable cuantitativa nominal.
 - 3) Número de ciclos de quimioterapia recibida durante el embarazo, variable cuantitativa discreta.

- 4) Trimestre de la gestación a la que se inició la quimioterapia, variable cualitativa ordinaria.
 1. Primer trimestre: Hasta la semana 13 y 6 días del embarazo.
 2. Segundo trimestre: De la semana 14 a la semana 27 y 6 días del embarazo.
 3. Tercer trimestre: De la semana 28 a la semana 41 y 6 días.
- 5) Complicaciones: Definidas como la presencia de complicaciones inherentes a la administración de quimioterapia, se clasifica como: neutropenia grave, sepsis, falla orgánica múltiple, hepatitis. Es una variable cualitativa nominal.

- **Cirugía**

- **Abordaje quirúrgico** realizado de acuerdo al tipo de neoplasia presentado por cada paciente. De esta variable se marcaron varios rubros a registrar:
 - 1) Recibió: SI o NO, variable cualitativa nominal
 - 2) Trimestre de la gestación a la que se realizó la cirugía, variable cualitativa ordinaria.
 - 3) Complicaciones post quirúrgicas: Definidas como presencia de complicaciones inherentes a la cirugía reportadas en el expediente clínico, variable cualitativa nominal.

c) **Evolución del embarazo**

- **Complicaciones maternas:** Definidas como las alteraciones propias del embarazo presentadas por la paciente, se estudiaron los siguientes aspectos:
 - a. Complicaciones presentes: SI o NO, variable cualitativa nominal.
 - b. Con Quimioterapia o sin quimioterapia, variable cualitativa nominal.
 - c. Tipo de complicaciones, variable cualitativa nominal.

1. **Amenaza de parto pretérmino:** se determina con la presencia de actividad uterina aumentada en frecuencia, intensidad y duración antes de las 37 semanas de gestación.
 2. **Ruptura prematura de membranas:** se designa con este nombre a la salida de líquido amniótico a través de una solución de continuidad de las membranas ovulares en embarazos mayores a 20 semanas y/o por lo menos antes de la iniciación del trabajo de parto.
 3. **Preeclampsia severa:** hipertensión con o sin proteinuria o alteración a órgano blanco de inicio después de las 20 semanas de gestación.
 4. **Hipertensión gestacional:** hipertensión sin proteinuria, sin datos de alteración a órgano blanco de inicio después de las 20 semanas de gestación.
 5. **Corioamnioitís:** Inflamación aguda de las membranas placentarias (amnios y corion), de origen infeccioso que se acompaña de la infección del contenido amniótico (feto, cordón y líquido amniótico). Se diagnostica por fiebre materna y uno de los siguientes: taquicardia materna (>100 latidos por minuto), taquicardia fetal (>160 latidos por minuto), leucocitosis materna (>16,000 leucocitos/mm³), irritabilidad uterina, leucorrea vaginal fétida.
 6. **Aborto:** Es la terminación espontánea o provocada de la gestación antes de las 20 semanas de gestación, contando desde el primer día de la última menstruación normal, o expulsión del producto de la gestación con peso menor a 500 gr.
- **Complicaciones fetales:** Definidas como las alteraciones detectadas mediante el seguimiento ecográfico de la gestación, es una variable cualitativa nominal de la cual se estudiaron los siguientes aspectos:
 - a. **Restricción del crecimiento intrauterino:** Cuando la estimación del peso fetal por ecografía se encuentra por debajo del percentil 10 en la distribución de peso según la edad gestacional.
 - b. **Oligohidramnios:** Disminución de la cantidad de líquido amniótico, evaluado inicialmente por ultrasonido y confirmado al nacimiento.

- c. **Polihidramnios:** Incremento de la cantidad de líquido amniótico, evaluado inicialmente por ultrasonido y confirmado al nacimiento.

d) **Desenlace obstétrico**

- Edad gestacional a la interrupción del embarazo: descrito en edad gestacional, variable cuantitativa continua.
- Tipo de desenlace obstétrico: Describe la vía de nacimiento. Variable cualitativa nominal.
 - a. **Aborto:** Interrupción del embarazo antes de las 20 semanas de gestación
 - b. **Parto:** Nacimiento por vía vaginal posterior a la semana 20 de gestación o cuando el feto pesa más de 500 gr.
 - c. **Cesárea:** Interrupción del embarazo por vía abdominal después de la semana 28 de gestación, variable cualitativa nominal de la cual se tomó en cuenta la indicación para su realización:
 1. Indicación obstétrica: situación propia del embarazo que impidió relativa o absolutamente el nacimiento vía vaginal.
 2. Terapéutica: cuando se realizó cesárea para completar tratamiento quirúrgico, como fue el caso de las pacientes con cáncer de ovario, que posterior a la cesárea se completó la laparotomía protocolizada.
 3. Para evitar complicaciones maternas-neonatales secundarias a la quimioterapia y continuar tratamiento oncológico: cuando se indica la interrupción del embarazo para continuar con la quimioterapia durante el puerperio y evitar sus efectos adversos tanto maternos como fetales.
 4. Relacionada a complicaciones del tratamiento: cuando la paciente presentó sepsis o disfunción orgánica múltiple.

e) **Resultados Neonatales**

- **Nacido vivo:** Expulsión o extracción del cuerpo de la madre el producto de la concepción, independientemente de la duración del embarazo, que después de dicha separación respire o de cualquier otra señal de vida como latidos del corazón, pulsaciones del cordón umbilical o movimientos efectivos

de los músculos de contracción voluntaria, independientemente de que se haya cortado o no el cordón umbilical y que este o no desprendida la placenta.

- **Muerte neonatal:** Se refiera a la muerte del recién nacido antes de los 28 días completos de vida.
- **Recién nacidos pretérmino:** Nacimiento antes de las semana 37, los cuales se subdividieron en⁹⁷:
 1. **Inmaduro:** Nacimiento de las semanas 20 a 27.6 de gestación.
 2. **Prematuro extremo:** Nacimiento de la semana 28 a 31.6 de gestación.
 3. **Pretérmino moderado:** Nacimiento de la semana 32 a 33.6 de gestación
 4. **Pretérmino tardío:** Nacimiento de la semana 34 a 36.6 de gestación.
- **Recién nacido a término:** Nacimiento posterior a la semana 37 de gestación.
- **Peso (gramos):** se definió como el peso del recién nacido al nacer. Es una variable cuantitativa discreta y se expresó en gramos, variable cuantitativa continua. De acuerdo a gráficas que percentilan el peso de acuerdo a edad gestacional se subdividió en:
 1. **Peso adecuado para edad gestacional:** Cuando al nacimiento el peso neonatal se encuentra por arriba de la percentila 10, según la curva de Lubchenco.
 2. **Pequeño para edad gestacional:** Cuando al nacimiento el peso neonatal se encuentra por debajo de la percentila 10, según la curva de Lubchenco.
- **Apgar bajo recuperado:** La escala de Apgar es una puntuación realizada al recién nacido al minuto y a los cinco minutos de vida. Se utilizan cinco factores para evaluar el estado físico del recién nacido, cada factor se evalúa siguiendo una escala da 0 a 2, siendo 2 la máxima puntuación posible. Los factores que considera dicha escala son: Coloración de la piel, frecuencia cardiaca, respuesta refleja, tono muscular y esfuerzo respiratorio. Los recién nacidos con puntuación de Apgar menor o igual a 5 al primer minuto y que a los 5 minutos es igual o mayor a 6, es una variable cuantitativa discreta.

- **Reanimación neonatal avanzada:** Definida por la realización de maniobra adicionales a la reanimación neonatal básica, es una variable cualitativa nominal y se consideraron los siguientes aspectos:
 - **Presión positiva intermimente**
 - **Intubación endotraqueal**
 - **Masaje cardiaco**
- f) **Muerte materna:** Muerte de la mujer durante el embarazo, parto o los 42 días posteriores al parto, por cualquier causa relacionada o agravado por el embarazo, parto o puerperio o su manejo, pero no por causas accidentales.

Las neoplasias malignas fueron estadificadas mediante el sistema TNM, el cual ha sido aceptado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y por la Union for International Cancer Control (UICC), el objetivo de este sistema es realizar una correcta estadificación enfocada hacia el manejo clínico, decisión terapéutica (primaria o adyuvante), evaluación tras tratamiento o pronóstico y, unificación de criterios para proyectos de investigación y transmisión de datos entre centro de atención médica. Las características que toma en cuenta el sistema TNM comprenden:

- El tamaño o extensión (alcance) del tumor primario (**T**)
- El grado de diseminación a los ganglios linfáticos (**N**) cercanos
- La presencia de metástasis (**M**) o de tumores secundarios que se formen por la por la diseminación de células cancerosas a otras partes del cuerpo.

Un número se añade a cada letra para indicar el tamaño o extensión del tumor primario y el grado de diseminación del cáncer, como regla para su aplicación es necesaria la confirmación histológica de cáncer incluso si la estadificación es clínica. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) ha creado sistemas de estadificación basado en el sistema TNM para clasificar el estadio de cáncer cervicouterino, endometrio, ovario, vagina y vulva. Las leucemias no tienen un sistema definido de estadificación. El sistema TNM comprende lo siguiente:

Sistema TNM

Tumor primario (T)

TX	No es posible evaluar un tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ (CIS; células anormales están presentes pero no se han diseminado a los tejidos cercanos. Aunque no es cáncer, el CIS puede convertirse en cáncer y algunas veces se llama cáncer preinvasor)
T1, T2, T3, T4	Tamaño o extensión del tumor primario

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX	No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No existe complicación de ganglios linfáticos
N1, N2, N3	Grado de complicación de los ganglios linfáticos regionales (número y localización de los ganglios linfáticos)

Metástasis distante (M)

MX	No es posible evaluar una metástasis distante
M0	No hay metástasis distante
M1	Presencia de metástasis distante

Las combinaciones TNM corresponden a uno de los cinco estadios posibles. Los criterios para los estadios difieren según los tipos diversos de cáncer.

Estadio	Definición
Estadio 0	Carcinoma in situ.
Estadio I	Los números más altos indican enfermedad más extensa: Un tamaño mayor del tumor o diseminación del cáncer afuera del órgano en donde se formó originalmente hacia los ganglios linfáticos vecinos o a órganos o tejidos cercanos al sitio del tumor primario
Estadio II	
Estadio III	
Estadio IV	El cáncer se ha diseminado a órganos o tejidos distantes

Pueden existir hasta cuatro clasificaciones para cada localización:

- **Clasificación clínica (cTNM):** Basada en toda la información disponible antes del primer tratamiento definitivo, que proviene de la exploración física, imagen u otras técnicas y biopsias. Los cambios que se produzcan posteriormente no modifican el estadio clínico inicial. Esencial para la elección de la terapia inicial.
- **Clasificación histológica (pTNM):** Modificada por la información pre-tratamiento proporcionada por la cirugía; para considerarse válida precisa resecciones y extirpación linfática suficiente como para valorar la extensión T y N.

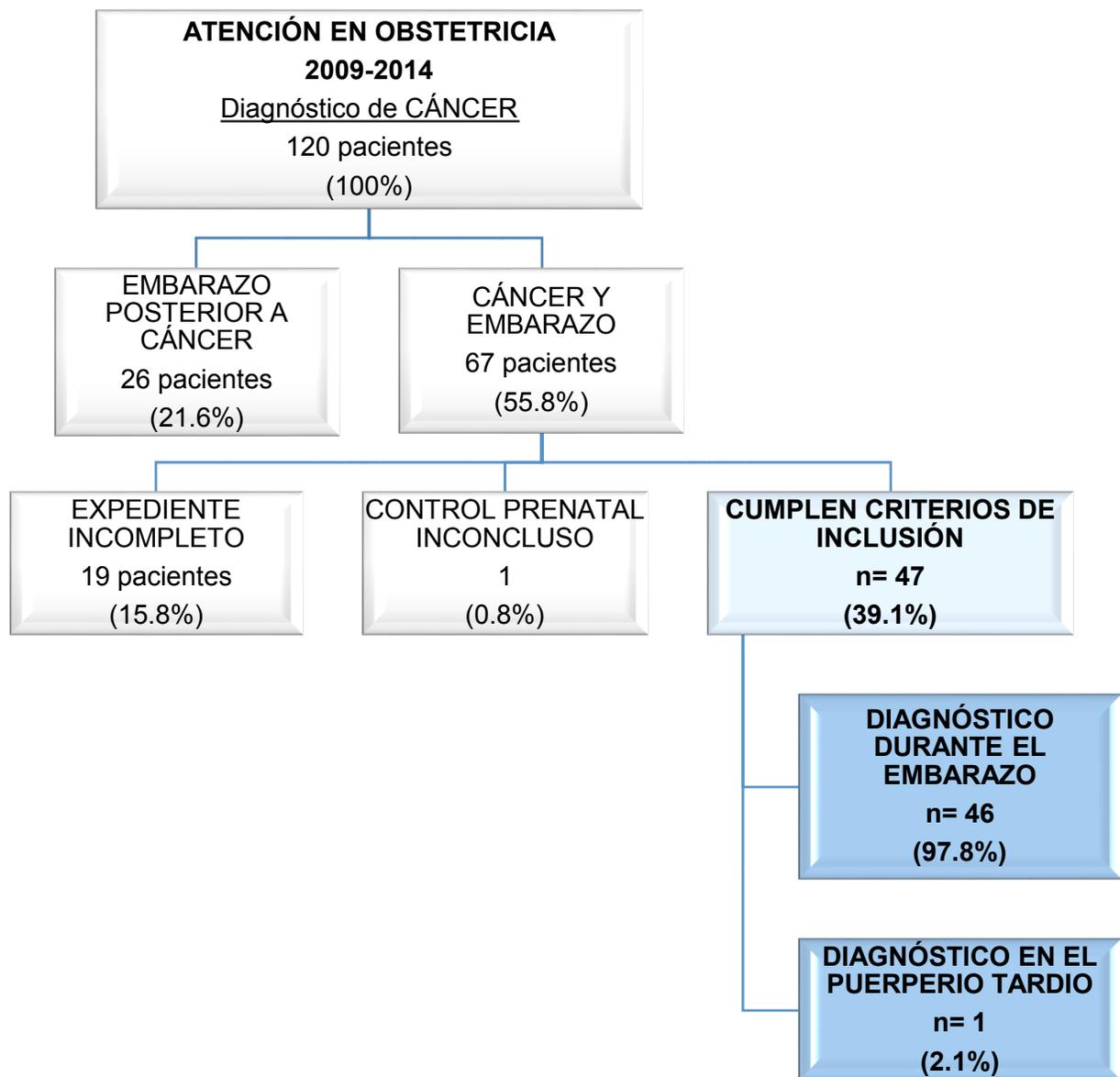
- **Clasificación para retratamiento:** Se realiza ante la presencia de recurrencia, previo a un nuevo tratamiento, requiere confirmación histológica.
- **Clasificación en necropsia:** Aquella realizada post mortem, cuando no había evidencia previa de neoplasia.

El programa de Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) financiado por el National Cancer Institute utiliza una estadificación concisa para todo tipo de cáncer, agrupando los casos en cinco categorías:

In situ	No es posible evaluar un tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ (CIS; células anormales están presentes pero no se han diseminado a los tejidos cercanos. Aunque no es cáncer, el CIS puede convertirse en cáncer y algunas veces se llama cáncer preinvasor)
T1, T2, T3, T4	Tamaño o extensión del tumor primario

6. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (5 años), el registro de estadística del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes detectó a 120 pacientes con diagnóstico de cáncer que fueron atendidas en el servicio de obstetricia, y de acuerdo a los criterios de inclusión o exclusión en este estudio se incluyeron 47 pacientes de acuerdo al siguiente flujograma.



DEMOGRÁFICOS, PATOLÓGICOS Y EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO

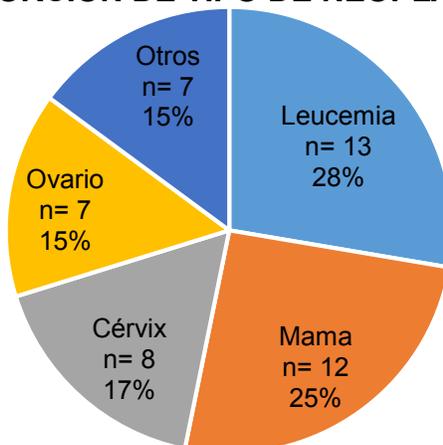
En el cuadro 1 se muestran los datos demográficos generales del grupo de estudio y en el cuadro 3 se desglosan los mismos por tipo de cáncer.

Variable	Mínimo	Máximo	Media \pm Desviación estándar
Edad	15	40	28.1 \pm 7.3
Gestaciones	1	8	2.55 \pm 1.6
Cesáreas	0	2	0.40 \pm .68
Partos	0	7	0.94 \pm 1.4
Abortos	0	31	0.91 \pm 4.5
Edad gestacional al diagnóstico Ca (semanas)	4	34	19.41 \pm 8.5
Edad gestacional de ingreso a INPer	7	36	22 \pm 7.8

En el cuadro 2 y gráfica 1 se representan la localización y los tipos de cáncer, así como el tipo histológico de cada uno.

Localización	n	%	Tipo histológico
Leucemia	13	27.6%	Leucemia linfoblástica aguda (n=8) Leucemia mieloide aguda (n=3) Leucemia mieloide crónica (n=1) Leucemia promielocítica (n=1)
Mama	12	25.5%	Ductal infiltrante (n=12)
Cérvix	8	17%	NIC III (n=3) Epidermoide (n=4) Adenocarcinoma (n=1)
Ovario	7	14.8%	Limítrofe (n=2) Disgerminoma (n=2) De células de la granulosa (n=1) Cistoadenocarcinoma endometroide (n=1) Cistoadenocarcinoma endometroide (n=1)
Linfoma	2	4.2%	Linfoma no Hodgkin de células grandes (n=1) Linfoma de Hodgkin asociado a infección por Virus de Epstein Barr (n=1)
Tiroides	1	2.1%	Cáncer Papilar (n=1)
Nasofaringe	1	2.1%	Sarcoma pleomórfico fusocelular (n=1)
Glándula parótida	1	2.1%	Mucoepidermoide (n=1)
Vejiga	1	2.1%	Papilar urotelial (n=1)
Estómago	1	2.1%	Adenocarcinoma (n=1)

**Gráfica 1.
PROPORCIÓN DE TIPO DE NEOPLASIA**



Cuadro 3. Datos demográficos de acuerdo al tipo de cáncer

		Leucemia	Mama	Cérvix	Ovario	Otros
Edad	$\bar{x} \pm DE$	21 \pm 5.3	34 \pm 3.5	30 \pm 6.5	26 \pm 8.5	31 \pm 4
	Rango	15-35	26-40	19-38	16-37	27-35
Gestas	$\bar{x} \pm DE$	2 \pm 0.81	3.2 \pm 2	3.8 \pm 1.4	1.2 \pm 0.48	2.4 \pm 1.6
	Rango	1-3	1-8	2-6	1-2	1-5
SDG diagnóstico	$\bar{x} \pm DE$	20.6 \pm 7.5	14.6 \pm 10.5	16.7 \pm 7	23.2 \pm 55.4	23.6 \pm 7.8
	Rango	8-31	4-32	5-26	13-30	14-34
SDG ingreso INPer	$\bar{x} \pm DE$	20.9 \pm 7.7	20.6 \pm 8.6	22.4 \pm 6.2	22.4 \pm 8.6	25.2 \pm 10.4
	Rango	8-32	7-34	15-31	13-36	8-36

Semanas de gestación (SDG), $\bar{x} \pm DE$ (Promedio \pm desviación estándar).

La estadificación al momento del diagnóstico se presenta en el cuadro 4, remarcándose con rojo las 4 principales neoplasias de tumores sólidos.

Cuadro 4. Estadificación oncológica de las neoplasias

Localización/Tipo de Cáncer	Estadio	Localización/Tipo de Cáncer	Estadio
Mama	IIA (n=1)	Linfoma	Iax (n=2)
	IIB (n=4)	Tiroides	IVc (n=1)
	IIIA (n=2)	Nasofaringe	III (n=1)
	IIIB (n=2)	Glándula parótida	IVc (n=1)
	IV (n=2)	Vejiga	0 (n=1)
	Sin estadificación (n=1)	Estómago	IIIC (n=1)
Cérvix	In situ (n=7)		
	IIB (n=1)		
Ovario	IA (n=4)		
	IC2 (n=1)		
	IIIA2 (n=1)		
	IVB (n=1)		

El 55.3% (n=27) de las pacientes recibieron quimioterapia durante la gestación, en promedio 4.13 ± 3.12 ciclos durante el embarazo (rango 1-12 ciclos). Recibiendo el último ciclo en promedio a las 30 ± 5.75 semanas (rango 8-35 semanas). De acuerdo al tipo de neoplasia las pacientes recibieron esquemas diversos de quimioterapia, inclusive tratándose de la misma estirpe histológica, en el cuadro 5 se enlistan los esquemas de quimioterapia recibido por las pacientes.

Cuadro 5. Porcentaje de pacientes y esquemas de quimioterapia utilizados durante la gestación de acuerdo al tipo de cáncer		
Tipo tumoral	%	Esquema de quimioterapia
Mama	66	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatino, ciclofosfamida y adriamicina • 5-Fluoracilo, doxorubicina y ciclofosfamida • Cisplatino y paclitaxel • Epirubicina, ciclofosfamida, aprepitan, dexametasona
Cérvix	12.5	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatino
Ovario	28	<ul style="list-style-type: none"> • Bleomicina, etopósido, cisplatino • Carbaplatino, paclitaxel, dexametasona
Linfoma	100	LINFOMA NO HODGKIN <ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida, vincristina, rituximab LINFOMA HODGKIN <ul style="list-style-type: none"> • Adriamicina, bleomicina, vimblastina y dacarbazina
Leucemias	100	LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA <ul style="list-style-type: none"> • Preinducción: Dexametasona y prednisona • Fase I de Inducción a la remisión: L-asparaginasa, vincristina, idarrubicina, prednisona • Fase II de Inducción a la remisión: Ciclofosfamida, citarabina, 6-mercaptopurina y citarabina e hidrocortisona intratecal. • Fase de consolidación: Etopósido y citarabina. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA <ul style="list-style-type: none"> • IR: Citarabina y doxorubicina o idarrubicina LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA <ul style="list-style-type: none"> • Imatinib LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA <ul style="list-style-type: none"> • ATRA, Citarabina y daunorrubicina ó tretinoína y dexametasona
Gástrico	100	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatino, 5-fluoracilo

De las pacientes que recibieron quimioterapia (n=27), esta fue neoadyuvante en 44.4% (n=12), adyuvante en 7.4% (n=2) y 48.1% correspondió a las pacientes con diagnóstico de leucemia. El inicio de la quimioterapia fue 18.5% (n=5) en el primer trimestre, 55.5% (n=15) en el segundo trimestre y 25.9% (n=7) en el tercer trimestre. En el cuadro 6 se presenta la proporción de complicaciones obstétricas en el grupo de pacientes que recibió quimioterapia en comparación con aquellas pacientes que no estuvieron expuestas a esta y en el cuadro 8 se presenta el grupo de pacientes

que estuvo expuesto a quimioterapia y que presentaron complicaciones posterior a la quimioterapia, obstétricas y neonatales.

Cuadro 6. Complicaciones obstétricas considerando la exposición o no a quimioterapia			
	Con QT (n=27)	Sin QT (n=20)	Población general
Aborto diferido	3 (6.3%)	0	15%
Restricción del crecimiento intrauterino	3 (6.3%)	2 (4.2%)	10%
Parto pretérmino	5 (10.6%)	1 (2.1%)	12.7%
Preeclampsia severa	1 (2.1%)	2 (4.2%)	5-10%
Ruptura prematura de membranas	1 (2.1%)	1 (2.1%)	2-3%
Ingreso a UCIA	5 (10.6%)	1 (2.1%)	-

La complicación más común asociada a quimioterapia fue neutropenia (n=7, 25.9%) y fiebre (n=5, 18.5%), tratadas con distintos esquemas antibióticos (ver cuadro 9). De las pacientes que presentaron neutropenia y fiebre los microorganismos aislados en hemocultivo fueron: Escherichia coli (n=2), Kocuria varians (n=1) y Klebsiella (n=1), en una paciente no se aisló ningún microorganismo.

Del grupo de pacientes que presentó parto pretérmino, 3 ingresaron con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino, los fármacos utilizados para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino fueron: sulfato de magnesio (en 1 paciente con placenta previa total), orciprenalina (n= 2), indometacina (n= 2, indicado hasta la semana 32 de gestación) y nifedipino (n= 2), indicados como monoterapia o combinados. A pesar del tratamiento utilizado y de haberse mitigado la actividad uterina, las 3 pacientes que presentaron amenaza de parto pretérmino desencadenaron trabajo de parto y por consiguiente el nacimiento fue pretérmino.

La vigilancia obstétrica de este grupo de pacientes se realizó de forma multidisciplinaria, la cual está enfocada a realizar un abordaje diagnóstico y terapéutico de manera óptima, en todos los casos la decisión de la paciente fue el pilar de las intervenciones médicas, ninguna paciente decidió interrumpir el embarazo. El objetivo de referencia de las pacientes al Instituto es la vigilancia precisa de la evolución del embarazo, el servicio de medicina materno fetal es quien dicta la normatividad con respecto al manejo de dichas pacientes ya que la vigilancia

del crecimiento fetal, hayan recibido quimioterapia o no, se realiza por parte de este servicio, los servicios involucrados son obstetricia, oncología y hematología, principalmente. El 97.5% (n= 45) del grupo de pacientes de este estudio fueron valoradas por el servicio de medicina materno-fetal en promedio en 2 ocasiones (rango 1-5 veces) durante la gestación, en la cual se determinó la curva de crecimiento fetal y se detectaron las siguientes alteraciones ecográficas (cuadro 7).

Cuadro 7. Complicaciones fetales en el grupo de estudio		
Complicación	Con QT	Sin QT
Polihidramnios	1 (2.1%)	1 (2.1%)
Oligohidramnios	2 (4.2%)	1 (2.1%)
Restricción del crecimiento intrauterino	3 (6.3%)	2 (4.2%)

Cabe resaltar que el aborto diferido se presentó en las pacientes con diagnóstico de leucemia a las que se inició quimioterapia durante el primer trimestre (60%) y que esta complicación no se presentó en las pacientes no expuestas.

Las intervenciones quirúrgicas y biopsias fueron realizadas a todas las pacientes, tanto para confirmación diagnóstica como para fines terapéuticos, el 27.6% (n=13) de las pacientes fueron sometidas a cirugía en promedio a las 20 semanas (rango 6-38 semanas), sin presentar complicaciones quirúrgicas ni obstétricas inmediatas, en el cuadro 9 se presenta el tipo de cirugía y la semana de gestación a las que se realizó el procedimiento. A 4 pacientes con CaCu se les realizó biopsia cervical sin presentar complicaciones posteriores a la realización de dicho procedimiento. En las pacientes que fueron sometidas a laparotomía exploradora se indicó indometacina 100 mg cada 12 horas por 3 dosis a manera de profilaxis para prevenir la presentación de amenaza de aborto o amenaza de parto pretérmino.

	SDG Inicio QT	Complicación QT	Tratamiento	Complicación obstétrica	Resolución	Complicación neonatal
LLA	23	Neutropenia y fiebre	Filgastrim, amikacina	Parto pretérmino	34	No
LLA	7	-	-	Aborto diferido	8	-
LLA	23	Neutropenia, falla orgánica múltiple	Aminas, vancomicina, meropenem	-	28	Paro cardiaco, sepsis neonatal temprana (SNT)
LMA	12	Neutropenia y fiebre	Meropenem, fluconazol	Aborto diferido	15	-
LPA	29	Hepatitis	-	RCIU V	33	Peso bajo para edad gestacional (PBEG)
LPM	26	EVC hemorrágico	MUERTE MATERNA			
LLA	21	-	-	Parto pretérmino	33	PBEG, TTRN
LLA	18	Neutropenia	TMP-SMX, nistatina, filgastrim	RCIU III Preeclampsia severa	35	PBEG, TTRN (Taquipnea transitoria del recién nacido)
LMA	24	Neutropenia y fiebre	Ceftazidima, amikacina	-	34.2	Hemorragia ventricular
LLA	28	Neutropenia y fiebre Choque séptico	Fluconazol, gentamicina, ceftriaxona	Parto pretérmino	32.4	Apgar bajo recuperado, SNT
LLA	32	Neutropenia y fiebre	Filgastrim, ceftazidima, amikacina, fluconazol, nistatina	Oligohidramnios severo	34.2	-
MAMA	6	-	-	Aborto diferido	7	
MAMA	16	-	-	Parto pretérmino	34	No
MAMA	X	-	-	RPM	35.4	No
MAMA	13	-	-	Oligohidramnios + RCIU III	38	PBEG
LNH	24	-	-	Parto pretérmino	33	TTRN

Cuadro 8. Complicaciones presentadas secundarias a la quimioterapia y tratamiento administrado, correlacionado con las complicaciones obstétricas, semanas de gestación a la resolución del embarazo y complicaciones neonatales. Se remarcan en color amarillo las pacientes que presentaron muerte materna y en rojo la causa de muerte.

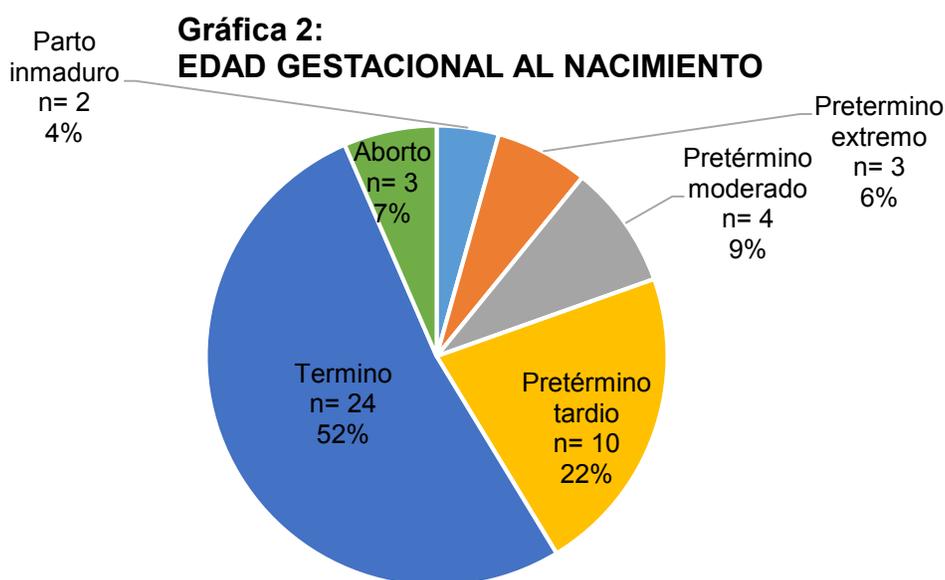
LLA (leucemia linfoblástica aguda), LMA (leucemia mieloblástica aguda), LPM (leucemia promielocítica), LNH (linfoma no Hodgkin), RCIU (Restricción del crecimiento intrauterino), RPM (Ruptura prematura de membranas), QT (Quimioterapia), SDG (semanas de gestación), EVC (Evento vascular cerebral), TMP-SMX (trimetoprim-sulfametoxazol).

Cuadro 9. Características clínicas y resultados de pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico						
Tipo de cáncer	de	SDG cirugía	Tipo de cirugía	QT	Patología obstétrica / SDG nacimiento	Patología neonatal
Mama		10	MRM Madden izq	No	40	No
Mama		6	MRM Madden der	No	38	No
Ovario		21	LAPE protocolizada	No	38	No
Ovario		27	LAPE protocolizada	Ady	37.4	TTRN
Ovario		23	LAPE protocolizada	Ady	37	No
Ovario		30	LAPE protocolizada	No	Oligohidramnios leve / 39.1	PBEG
Ovario		23	LAPE protocolizada	No	RCIU I / 39	No
Ovario		13	LAPE protocolizada	No	Preeclampsia severa / 22	MNT
Ovario		38.1	Cesárea + LAPE protocolizada	No	38.1	TTRN
Cérvix		12	Conización cervical	No	40	No
Vejiga		16.5	Resección trasuretral	No	37	No
Estómago		20	Gastrectomía subtotal	Neo	37	No
LNH		30	Toroscopia y ventana pleuroperi-cárdica	Neo	Parto pretérmino / 33	TTRN

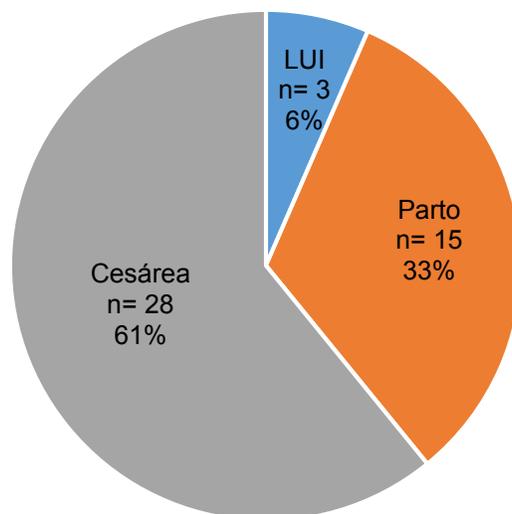
LNH (Linfoma no Hodgkin), SDG (Semanas de gestación), QT (Quimioterapia), MRM (Mastectomía radical modificada), LAPE (Laparotomía protocolizada), Ady (QT adyuvante), Neo (QT neoadyuvante), RCIU (restricción del crecimiento intrauterino), TTRN (Taquipnea transitoria del recién nacido), MNT (Muerte neonatal temprana), PBEG (Peso bajo para edad gestacional).

DESENLACE OBSTÉTRICO

En la gráfica 2 se muestra la edad gestacional al nacimiento y en la gráfica 3 la vía de nacimiento del grupo de estudio, cabe mencionar que solo se analizaron 46 pacientes ya que ocurrió una muerte materna durante la gestación.



Gráfica 3.
VÍA DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO



Cuadro 10. Indicaciones de cesárea

Indicación	n	%
Obstétrica	13	42.8
Terapéutica	4	14.2
Evitar los efectos de QT en madre y neonato	9	28.5
Complicaciones de Quimioterapia (QT)	3	10.7
Contraindicación por Ca	1	0.03
Total	28	100

En el cuadro 10 se muestran las indicaciones de cesárea, las indicaciones obstétricas fueron: taquicardia fetal persistente (n=1), placenta previa total (n=1), falta de progreso de trabajo de parto (n=1), preeclampsia severa (n=1), pretérmino moderado (33 semanas, n=1), baja reserva fetal (n=2), restricción del crecimiento intrauterino (n=2), antecedente de 2 cesáreas (n=2) y condilomatosis vulvar (n=2). La indicación terapéutica se refiere a que además de la cesárea se practicó histerectomía total abdominal +/- salpingooforectomía en las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, la cual se realizó en 4 pacientes (14.2%). En 19.5% (n= 9, que corresponden al 33.3% de las pacientes que recibieron quimioterapia) se interrumpió el embarazo entre 3-4 semanas previo al siguiente ciclo de quimioterapia para evitar complicaciones maternas-neonatales secundarias a esta, la cesárea se realizó en promedio a las 36 ± 2.5 semanas (rango de 30-38 semanas)

en 3 pacientes con cáncer de mama, 3 pacientes con leucemia, 1 con linfoma, 1 con sarcoma pleomórfico de nasofaringe y 1 con cáncer gástrico. Durante la quimioterapia la complicación que obligó a interrumpir el embarazo fue falla orgánica múltiple en una paciente. A una paciente con Cáncer cervicouterino en estadio clínico IIB se realizó cesárea a las 38 semanas (contraindicación de parto).

RESULTADOS NEONATALES

En el cuadro 11 se muestran las variables estudiadas en los recién nacidos y el destino después del nacimiento del grupo de estudio en general (gráfica 4), en el cuadro 12 se presentan las mismas variables del grupo de pacientes que estuvieron expuestas a quimioterapias durante el embarazo, la comparación de dichos resultados se muestra en el cuadro 13.

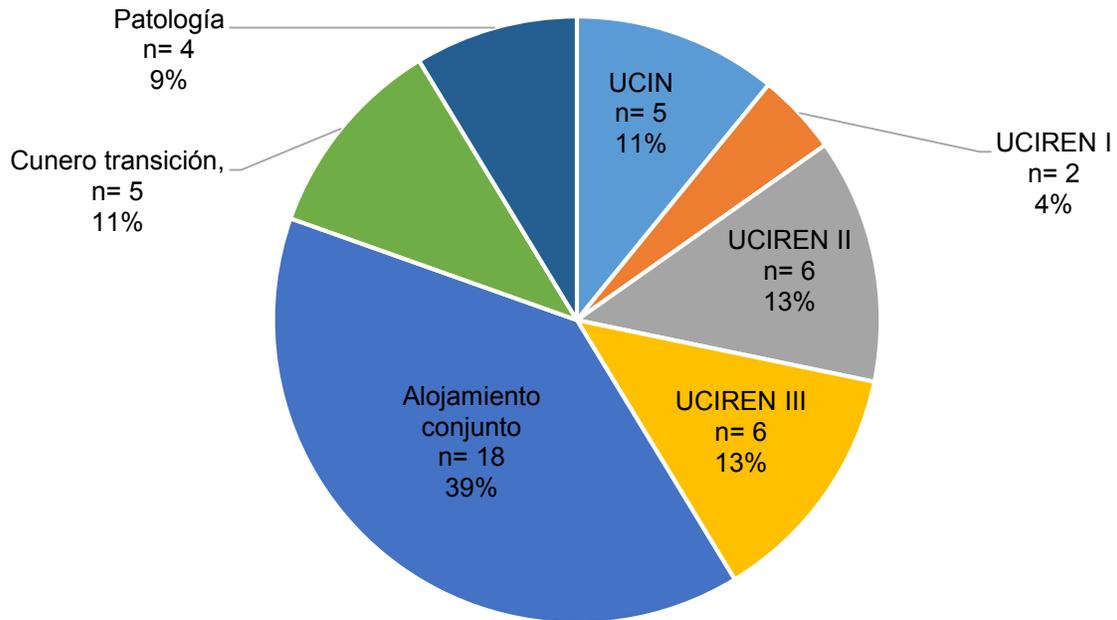
Cuadro 11. Resultados perinatales por grupo de edad								
Grupo de edad	EG*	Peso (gr)*	Nacido vivo	Apgar bajo#	Intervención#	Otra	Muerte neonatal (causa)#	Destino
Inmaduro n= 2	25	710	50%	1	-	- 1 SDR	1 M. Fetal 1 M. Neonatal	n=1 Patol n=1 UCIN
Pretérmino extremo n= 3	29	1,370	100%	2	2 Intubación y masaje cardiaco	1 SDR	2 Paro cardiaco	n=2 UCIN n=1 U II
Pretérmino moderado n= 4	33	1,797	100%	1	2 PPC	3 SDR 1 TTRN 1 Sepsis	1 Sepsis	n= 1 UCIN n= 1 U I n= 2 U II
Pretérmino tardío n= 10	34	2,159	100%	1	1 Presión positiva continua (PPC)	1 TTRN 1 Hemorragia subependimaria	1 Hemorragia subependimaria	n=1 UCIN n=2 U II n=5 U III n=3 A/C
Término n= 24	38	2,923	100%	0	2 PPC	2 SDR 1 TTRN	0	n=1 U I n=2 U II n= 1 U III n=5 C/T n=15 A/C
Total	-	-	-	4	-	-	4	43

Cuadro 12. Resultados perinatales por grupo de edad en pacientes que recibieron quimioterapia									
Grupo de edad	EG*	Peso (gr)*	Nacido vivo	Apgar bajo#	Intervención#	Otra	Muerte neonatal (causa)#	Destino	
Inmaduro n= 2	25	710	50%	1	-	- 1 SDR	1 M. Fetal 1 M. Neonatal	n=1 Patol n=1 UCIN	
Pretérmino extremo n= 2	29	1,455	100%	1	1 Intubación y masaje cardiaco	1 SDR	1 Paro cardiaco	n=1 UCIN n=1 U II	
Pretérmino moderado n= 3	33	1,670	100%	0	2 Presión positiva continua (PPC)	2 SDR 1 TTRN	0	n= 1 U I n= 2 U II	
Pretérmino tardío n= 5	35	2,790	100%	0	-	1 TTRN	0	n=4 U III n=1 A/C	
Término n= 15	38	2,840	100%	0	-	2 SDR	0	n=1 U I n= 1 U III n=5 C/T n=8 A/C	
Total	-	-	-	2	-	-	2	27	

*Se presentan los promedios de Edad gestacional (EG) al nacimiento y peso, así como el #número de eventos ocurridos, TTRN (Taquipnea transitoria del recién nacido), SDR (Síndrome de dificultad respiratoria) UCIN (Unidad de cuidados intensivos neonatales), la letra U hace referencia a UCIREN (Unidad de cuidados intermedios del recién nacido), C/T (Cunero de transición, A/C (alojamiento conjunto).

Cuadro 13. Resultados neonatales considerando la exposición o no a quimioterapia				
	Con QT (n=26)	Sin QT (n=20)	Total	%
Nacimientos pretérmino	12	7	19	41.3
Nacimientos término	15	9	24	52.1
Nacidos vivos	22	20	42	91.3
Apgar bajo	2	2	4	8.6
Peso bajo para edad gestacional	4	2	6	13
Síndrome de dificultad respiratoria	5	3	8	17.3
Taquipnea transitoria de recién nacido	2	1	3	6.5
Muerte neonatal	2	2	4	8.6

**Gráfico 4.
DESTINO NEONATAL**



La muerte materna ocurrió en 6.3% (n=3) de la población de estudio, y corresponde al 11.1% de las muertes maternas ocurridas en el periodo de estudio (n=27).

Cuadro 14. Prueba de Chi cuadrada de complicaciones en relación al uso de quimioterapia		
USO DE QUIMIOTERAPIA n= 27	n (%)	Chi ²
Complicaciones maternas durante el embarazo	5 (15.8)	p = 0.232
Complicaciones fetales	11 (40.7)	p= 1
Nacido vivo	22 (81.4)	p= 0.362
Peso bajo para edad gestacional	4 (14.8)	p= 0.665
Apgar bajo	2 (7.4)	p= 0.242
Muerte materna	3 (11.1)	p= 0.117
Muerte neonatal	2 (7.4)	p= 0.678

Cuadro 15. Prueba de Chi cuadrada de complicación en relación a la realización de cirugía durante el embarazo		
CIRUGÍA n=13	n (%)	Chi ²
Complicaciones maternas durante el embarazo	4 (30)	p = 0.122
Complicaciones fetales	3 (23)	p= 1
Nacido vivo	13 (100)	p= 0.64
Peso bajo para edad gestacional	2 (15)	p= 1
Apgar bajo	0 (-)	p= 0.292
Muerte materna	0 (-)	p= 0.281
Muerte neonatal	1 (7.6)	p= 0.396

No se observó relación estadísticamente significativa entre la quimioterapia y la cirugía durante el embarazo, sin embargo debido a que se trata de un estudio descriptivo y a que la población de estudio es pequeña no se pueden afirmar inferencias causales.

En los cuadros 16 y 17 se muestra la correlación de ciertas variables del estudio, remarcándose en color amarillos aquellas que tienen correlación fuerte entre sí.

Cuadro 16. Correlaciones						
	Peso neonatal	Ciclos QT	Complicación materna	Complicación fetal	Muerte materna	Muerte neonatal
Peso neonatal	-	,058	,253	,085	,351	,621
Ciclos QT	,058	1	-,212	-,279	,282	,245
Complicación materna en el embarazo	,253	-,212	-	,040	,060	,075
Complicación fetal	,085	-,279	,040	-	-,148	-,186
Muerte materna	,351	,282	,060	-,148	-	,569
Muerte neonatal	,621	,245	,075	-,186	,569	-

Cuadro 17. Correlaciones			
	Pretérmino	Peso neonatal	Complicaciones neonatales
Pretérmino	-	-,781	,535
Peso neonatal	-,781	-	-,409
Complicaciones neonatales	,535	-,409	-

7. DISCUSIÓN

En México, por género, las mujeres son más propensas a padecer y morir por cáncer que los hombres con una relación 2:1, siendo la principal causa de muerte en la etapa reproductiva de la mujer en nuestro país y la segunda a nivel mundial¹⁷. Se ha estimado que el 13% de los casos de cáncer en nuestro país ocurren en mujeres en edad reproductiva (20-39 años)⁹⁸. Con respecto a la incidencia de cáncer y embarazo se estima que se presenta en 1:1,000 embarazos y que 1:1,000-1,500 recién nacidos se asocian a una neoplasia maligna materna^{1,2}, se ha observado incremento en la incidencia en las últimas décadas debido a que las neoplasias específicas del sexo (mama, ovario y cervicouterino) se presentan a edades más tempranas, que representa al 57.4% (n=27) de la población de este estudio y al aumento de la edad media del primer embarazo y de los embarazos posteriores^{1, 2, 10}, en nuestro estudio la edad promedio es de 28 ± 7.3 años, sin embargo el 29.7% (n=14) de las pacientes presentaron el embarazo >35 años.

La estadística mundial reporta al cáncer de mama, cervicouterino, melanoma, linfomas y leucemias agudas como los más comunes asociados al embarazo^{1, 2}, nuestra serie de casos los 4 tipos de neoplasias más comunes son leucemia, mama, cérvix y ovario, que representan al 85% del grupo de estudio, cabe resaltar que el cáncer de mama y cérvix fueron en el 2012 las 2 primeras causas de mortalidad por cáncer en mujeres mexicanas^{18,99}.

Con respecto a las características demográficas del grupo de estudio, el rango de edad es de 15-40 años (edad media 28 ± 7.3 años), que coincide con los datos reportados en estudios mexicanos por Terán, et al y Vargas, et al. Sin embargo de acuerdo al tipo de cáncer, la edad varía, observándose en este estudio una mayor media de edad en las pacientes con cáncer de mama y cérvix (34 ± 3.5 y 30 ± 6.5 , respectivamente) con respecto a las de leucemia y ovario (21 ± 5.3 y 26 ± 8.5)^{99,100}.

En la literatura mundial se reporta que el cáncer de mama se diagnostica principalmente en estadio II y III ^{65,66}, el cáncer cervicouterino hasta en 70% en estadio I^{31,52} y hasta el 80% de los cánceres de ovario en etapas confinadas al ovario^{3,6,10,15}, en nuestra serie de casos el 75% de las pacientes con cáncer de mama se diagnosticaron en estadios localmente avanzados, 87.5% del cáncer de cérvix se realizó en estadio 0 y 71.4% del cáncer de ovario se realizó en estadio I.

En este estudio se realizó biopsia a todas las pacientes durante la gestación, a excepción de las pacientes de cáncer de ovario donde el diagnóstico y estadificación fue quirúrgico. El 27.6% de las pacientes fueron sometidas a cirugía en promedio a las 20 ± 5.7 semanas, sin reportarse complicaciones relacionadas al evento quirúrgico. Mención especial es para el grupo de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, el cual se realizó laparotomía protocolizada con preservación de útero y anexo contralateral y las pacientes con cáncer cervical a quienes se les realizó biopsia cervical para la confirmación diagnóstico y una de ellas fue sometida a conización cervical a las 12 semanas de gestación, de las cuales no presentaron complicaciones posterior a dicho evento, a diferencia de los reportado por Unter, et al y Frega, et al, que reportan la siguiente morbilidad asociada con la laparotomía y conización cervical: hemorragia (10%), infección (5%), muerte fetal (5%) y parto pretérmino (10-15%)^{47,48}. El principal efecto adverso es la prematuridad, actualmente no existen estudios que soporten el uso profiláctico de tocolisis posterior a un evento quirúrgico, en nuestra serie de casos, las pacientes sometidas a estos procedimientos recibieron tocolisis a base de indometacina, sin presentarse nacimientos pretérmino en estas pacientes.

De acuerdo a los estándares de tratamiento de las distintas neoplasias reportadas en este estudio, las pacientes se sometieron a quimioterapia bajo tratamientos estandarizados en base a medicina basada en la evidencia, recibiendo esta opción terapéutica el 27% de las pacientes que se reportan en este estudio y de acuerdo al tipo de neoplasia, en el 100% de las pacientes con leucemia, el 66% en cáncer de mama, 28% en cáncer de ovario y 12.5% de cáncer cervicouterino.

A pesar de no encontrarse diferencias estadísticamente significativas con respecto a las complicaciones obstétricas y neonatales entre las pacientes que recibieron quimioterapia durante la gestación y las que no la recibieron, se observa mayor proporción de aborto diferido, parto pretérmino, ingreso materno a unidad de cuidado intensivos, peso bajo para edad gestacional y síndrome de dificultad respiratoria en el primer grupo de pacientes. Otras complicaciones como preeclampsia severa, ruptura prematura de membranas, polihidramnios u oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino, Apgar bajo, taquipnea transitoria del recién nacido y muerte neonatal tienen una proporción similar en ambos grupos. Se estima que el riesgo de malformaciones posterior a la quimioterapia administrada durante el primer trimestre para un feto expuesto *in útero* es de 5-15% cuando se usa terapia combinada y del 10% con monofármaco y de aborto diferido en 20% de los casos^{4,7}, en nuestra serie de casos ocurrió aborto diferido en 60% de las pacientes a las que se inició quimioterapia en el primer trimestre de gestación (n= 5), las otras dos pacientes tuvieron hijos sanos.

La modalidad de resolución del embarazo no afecta la sobrevivencia de la paciente con diagnóstico de cáncer, la única neoplasia en la que se recomienda la resolución vía cesárea es en el cáncer cervicouterino, cuando la profundidad de invasión es mayor a 3 mm, hay invasión linfovascular y los tumores son friables, con el fin de reducir el riesgo de hemorragia, distocia y diseminación tumoral durante la dilatación cervical^{55,57,59}, en nuestro estudio, dado que el 87.5% de los cánceres cervicales fueron *in situ* y solo 1 paciente se encontraba en estadio IIB, y la resolución fue vía cesárea. Otros de los estándares de manejo en las pacientes que se encuentran bajo un régimen quimioterapéutico, es posponer la resolución del embarazo en promedio 3 semanas después del último ciclo de QT y antes del próximo para prevenir infecciones o hemorragia debido a pancitopenia^{55,57,59}, esta medida se tomó en 33.3% de las pacientes del estudio, interrumpiendo el embarazo 3-4 semanas previo al siguiente ciclo de quimioterapia, ocurriendo el nacimiento en promedio a las 36 semanas (rango 30-38 semanas).

El destino neonatal al nacimiento se encontró en relación a la edad gestacional, la cual siendo inversamente proporcional con respecto al ingreso a unidades de cuidados intensivos o intermedios neonatales, no se debe dejar de considerar que las pacientes sometidas a quimioterapia tuvieron mayor proporción de nacimientos pretérmino. La muerte materna por este grupo de pacientes es indirecta, y secundaria complicaciones relacionadas con la administración de quimioterapia, ocupando una proporción del 11.1% durante el periodo de estudio.

El Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes es un centro nacional de referencia para las pacientes con cáncer y embarazo, el cual cuenta con la infraestructura necesaria para llevar a cabo la vigilancia prenatal requerida en pacientes que reciben quimioterapia. El manejo es multidisciplinario e incluyen los servicios de: medicina materno fetal, oncología, hematología, obstetricia, psicología y neonatología, principalmente.

En nuestro estudio no se observó relación estadísticamente significativa entre la quimioterapia y la cirugía durante el embarazo, sin embargo debido a que se trata de un estudio descriptivo y a que la población de estudio es pequeña no se pueden afirmar inferencias causales. Actualmente se carece de estudios prospectivos para apoyar la seguridad de los tratamientos antineoplásicos, tampoco se pueden realizar guías de manejo consensuadas. La información obtenida se basa en estudios retrospectivos con muestras pequeñas de pacientes y con terapias limitadas para guiar el proceso de toma de decisiones, con este estudio se puede inferir que la cirugía y la quimioterapia durante el segundo trimestre de gestación son seguras tanto para la madre como para el feto y que los resultados neonatales dependerán del grado de prematuridad, ya que el ingreso a unidades de cuidados intensivos y la muerte neonatal, principalmente, incrementan mientras más baja es la edad gestacional.

8. CONCLUSIONES

En el Instituto Nacional de Perinatología las neoplasias más frecuentes asociadas al embarazo son: leucemia, mama, cérvix y ovario.

La etapa en la que se realizó el diagnóstico de acuerdo al tipo de neoplasia es similar a la reportada en la literatura nacional e internacional; y los estándares de quimioterapia y manejo quirúrgico se cumplieron en el grupo de pacientes reportadas en este estudio, así como las consideraciones con respecto a la interrupción del embarazo 3 semanas después y/o antes de un ciclo de quimioterapia y considerar cesárea en cáncer cervical en tumores de gran tamaño.

Los cuidados por obstetricia en el grupo de pacientes con cáncer y embarazo se deben enfocar a prevenir en todos los casos el nacimiento pretérmino, ya que esta complicación se asocia mayor morbilidad y mortalidad neonatal.

La cirugía y la quimioterapia durante el segundo trimestre de gestación son seguras tanto para la madre como para el feto, siempre y cuando se realiza una vigilancia multidisciplinaria en centros especializados en ofertar este tipo de tratamientos durante el embarazo.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra H, Pavlidis N. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21:266-73.
2. Salani R, Billingsley C, Crafton S. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:7-13.
3. Aggarwal P, Kehoe S. Ovarian tumours in pregnancy: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155:119-124.
4. Brewer M, Kueck A, Runowicz C. Chemotherapy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54:602-618.
5. Groszmann Y, Howitt B, Bromley B, Feltmate C, Benacerraf B. Decidualized endometrioma masquerading as ovarian cancer in pregnancy. *J Ultrasound Med* 2014; 33: 1909-1915.
6. Horowitz N. Management of adnexal masses in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54: 519-527.
7. Koren G, et al. Cancer chemotherapy and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35:263-80.
8. Genin A, Lesieur B, Gligorov J, Antoine M, Salleret L, Rouzier R. Pregnancy-associated breast cancer: do they differ from other breast cancers in young women?. *The Breast* 2012; 21:550-555.
9. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer Statistics, 2011. *Cancer J Clin* 2011; 61:212-236.
10. Amant F, Brepoels L, Halaska M, Gziri M, Van Calsteren K. Gynaecologic cancer complicating pregnancy: An overview. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24:61-79.
11. Amant F, Van Calsteren K, Halaska M, Beijnen J, Lagae L, Hanssens M, et al. Gynecologic cancer in pregnancy: Guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:S1-S12.
12. Arteaga A, Aranda C, Márquez G, Colín A. Tumor anexial y embarazo: diagnóstico y tratamiento. *Ginecol Obstet Mex* 2010; 78:160-167.
13. McCoun K, Fragneto R. Cancer and pregnancy: a difficult combination requiring multidisciplinary care. *J Clin Anesth* 2012; 24:521-523.
14. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, Quinta revisión, Colima 2013.
15. Marret H, Lhommé C, Lecuru F, Canis M, Lévêque J, Golfier F, et al. Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149:18-21.
16. Cancer Care Ontario, Cancer in young adults in Canada. Toronto: Cancer Care Ontario; 2006. May 2006. Available at: <http://www.cancercare.on.ca> and <http://www.cancer.ca>
17. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63: 11-30.
18. Knaul, Arreola-Ornelas y Méndez basado en datos de la Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de defunciones generales 1979-2012. [En línea]: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). [México]: Secretaría de Salud. < <http://www.sinais.salud.gob.mx> >.

19. American Cancer Society. Datos y estadísticas sobre el cáncer entre los Hispanos/Latinos 2012-2014. Atlanta: Sociedad Americana contra el Cáncer, 2012.
20. Han S, Lotgerink A, Mhallem M, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Medicine* 2012; 10:1-10.
21. Abbassi-Ghanavati M, Greer L, Cunningham F: Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol* 2009, 114:1326-1331.
22. Ercan S, Kaymaz O, Yucel N, Orcun A: Serum concentrations of CA 125, CA 15-3, CA 19-9 and CEA in normal pregnancy: a longitudinal study. *Arch Gynecol Obstet* 2012, 285:579-584.
23. Han S, Mhallem M, Van Calsteren K, Amant F. Cervical cancer in pregnant women: Treat, wait or interrupt? Assessment of current clinical guidelines, innovations and controversies. *Ther Adv Med Oncol* 2013; 5:211-219.
24. Reitman E, Flood P. Anaesthetic considerations for non-obstetric surgery during pregnancy. *Br J Anaesth* 2011; 107:i72-i78.
25. Martínez. Anestesia para cirugía fetal. *Rev Mex Anest* 2012; 35:S93-S99.
26. Management of preterm labor. Practice Bulletin No. 127. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308–17.
27. Sood BG, Lulic-Botica M, Holzhausen KA, Pruder S, Kellogg H, Salari V, et al. The risk of necrotizing enterocolitis after indomethacin tocolysis. *Pediatrics* 2011;128:e54–62
28. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee Opinion No. 475. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011;117:422–4
29. Gezginç K, Karatayli R, Yazici F, Acar A, Çelik Ç, Çapar M. Ovarian cancer during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 115:140-143.
30. Mutch D, Prat J: 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 133 (3): 401-4, 2014
31. Amant F, Halaska M, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok C, Van Calsteren K, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: Guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer*, 2014; 24:394-403.
32. Kodama M, Grubbs B, Blake E, Cahoon S, Murajami R, Kimura T, et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by ovarian malignant germ cell tumor: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 181:145-156.
33. Zanotti K, Belison J, Kennedy A. Treatment of gynecologic cancers in pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27:686-98.
34. Boulay R, Podczaski E. Ovarian Cancer complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1998; 25:385-99.
35. Álvarez E, Vilouta M, Gómez-Sánchez D, Liceras J, Doval J. Cáncer de ovario y gestación. *Clin Invest Gin Obs* 2010; 37:124-128.
36. Tewari K, Cappuccini F, Disaia P, Berman M, Manetta A, Kholer M. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2000; 95:128-33.
37. Hermans R, Fischer D, Van Der utten H, et al. Adnexal masses in pregnancy. *Onkologie* 2003; 26:39-42.

38. Brown J, Sood AK, Deavers MT, et al. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: Can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009;113:86-90.
39. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegroni A, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006; 95:699-704.
40. Ditto A, Martinelli F, Reato C, Kusamura S, Solima E, Fontalelli R, et al. Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early stage epithelial ovarian cancer a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3829-55.
41. Schorge J, Eisenhauer E, Chi D. Current Surgical Management of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2012; 26:93-109.
42. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: 346-55.
43. Han SN, et al. Cervical cancer in pregnant women: treat, wait or interrupt? Assessment of current clinical guidelines, innovations and controversies. *Ther Adv Med Oncol* 2013; 5:211-129.
44. Celso Silva; Farah S Chung; Pregnancy and cancer; Reproductive health and cancer in adolescents and young adults; 2012; 89-101.
45. Enrique F. Coppolillo; Hilda Malamud; High-grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings; *AOGS*, (2013); 92; 293-297.
46. Friederike Hoellen; Roland Reibke; Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies; *Arch Gynecol Obstet* (2012) 285: 195-205.
47. Unter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: 3-9
48. Frega A, Scirpa P, Corosu R, Verrico M, Scarciglia ML, Primieri MR, et al. Clinical management and follow-up of squamous intraepithelial cervical lesions during pregnancy and postpartum. *Anticancer Res.* 2007; (4C): 2743-6.
49. Ballayguier C, et al. Management of cervical cancer detected during pregnancy: role of magnetic resonance imaging. *Clinical Imaging* 2013; 37:70-76.
50. Hani Al-Halal; Abbas Kezouh; Haim Abenhaim; Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy; *Arch Gynecol Obstet* (2013) 287: 245-250
51. Hiroshi Nishio; Takuma Fujii; Juri Sugiyama; Reproductive and obstetric outcomes after radical abdominal trachelectomy for early-stage cervical cancer in a series of 31 pregnancies; *Human Reproduction*, Vol.28, No7; 1793-1798; 2013.

52. Teran PMA, Gómez CRA, Barrera LN, Zeichner GI. Cancer during pregnancy: 10-year experience at a regional cancer reference center in Mexico. *Med Oncol* 2008; 25: 50-3.
53. Hacker NF et al. *Obstet Gynecol.* 1982; 59:735-741.
54. Han SN, et al. Cervical cancer in pregnant women: treat, wait or interrupt? Assessment of current clinical guidelines, innovations and controversies. *Ther Adv Med Oncol* 2013; 5:211-129.
55. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and metaanalysis. *Lancet.* 2006; 67: 89-98.
56. B. Folke Petterson; Sonia Andersson; Invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy, 90 years of experience; *Cancer*; 2010; 2343-2349.
57. Janeller R. Walton; Mona R. Prasad; Obstetric and neonatal outcomes of cancer treated during pregnancy; *Clinical Obstet and Gynecol*; Vol 54; Num 4, December 2011; 567-573.
58. Flora Zagouri; Theodoros N. Sergentanis; Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer, A systematic review and meta-analysis; *Obstetrics & Gynecology*; Vol. 121, No 2, Part 1, February 2013.
59. Philippe Morice; Catherine Uzan; Malignancies in pregnancy; *Gynecological cancers in pregnancy*; *Lancet*; 2012; 379: 558-569.
60. Molly Brewer; Angela Kueck; Chemotherapy in pregnancy; *Clinical Obstet and Gynecol*; Vol 54; Num 4, December 2011; 602-618
61. Calr H. Backes; Pamela A. Moorehead; Cancer in pregnancy: fetal and neonatal outcomes; *Clinical Obstet and Gynecol*; Vol 54, Num 4, 2011; 574-590.
62. Teran PMA, Gómez CRA, Barrera LN, Zeichner GI. Cancer during pregnancy: 10-year experience at a regional cancer reference center in Mexico. *Med Oncol* 2008; 25: 50-3.
63. Cáncer cervicouterino y embarazo. Guía de práctica clínica del Colegio mexicano de especialistas en Ginecología y Obstétrica, 2010.
64. Andersson T M, Johansson A L, Hsieh C C et al. Increasing Incidence of Pregnancy-Associated Breast Cancer in Sweden. *Obstetrics and Gynecology*, 2009, 114: 568-572.
65. Tartakover-Matalon S, Mizrahi A, Epstein G, et al. Breast cancer characteristics are modified by first trimester human placenta: in vitro co-culture study. *Hum Reprod.* 2010;25:2441–54.
66. Beadle B M, Woodward W A, Middleton L P et al. The Impact of Pregnancy on Breast Cancer Outcomes in Women of 35 Years or Less. *Cancer*, 2009, 115:1174-1184.
67. García-Manero M, Royo M, Espinos J, Pina L, Alcazar J, López G. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:215-218.
68. Ibrahim EM, Ezzat AA, Baloush A, Hussain ZH, Mohammed GH. Pregnancy-associated breast cancer: a case-control study in a young population with a high-fertility rate. *Med Oncol.* 2000;17:293–300.

69. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, Collinet P, Vinatier D. Breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147:9–14.
70. Screening for breast cancer in high-risk women during pregnancy and lactation, NHS Breast Screening Programmes, 2012.
71. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual.* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010:347-76.
72. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G, Smeets A, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: Biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:232-236.
73. 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;107:1219–26.
74. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer.* 2006;106:237–46.
75. Brent R. Saving lives and changing family histories: Rev Obstet Gynecol Venez Appropriate counseling of pregnant women and men and women of reproductive age, concerning the risk of diagnostic radiation exposures during and before pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:4-24.
76. Chen Z, King W, Pearcey R et al. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2008; 87: 3–16.
77. Ring A, Smith I, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis P. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: An 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol.* 2005;23:4192-4197.
78. Gonzalez-Angulo A, Morales-Vasquez F, Hortobagyi G. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2007;608:1-22.
79. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res.* 1992;83:1143–9.
80. Lichtman M, Liesveld J. Acute myelogenous leukemia. En: Beutler E, Lichtman M, Coller B, editores. *Williams Hematology.* Sixth edition. New York, US: McGraw-Hill; 2001. p. 1047-84.
81. Dilek I, Topcu N, Demir S, et al. Hematological malignancy and pregnancy: a single –institution experience of 21 cases. *Clin Lab Haem* 2006; 28: 170-6.
82. Brell J, Kalaycio M. Leukemia in pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27: 667-77.
83. Campana D. Acute Lymphoid Leukemia: Minimal Residual Disease in Acute Lympho-blastic Leukemia *Hematology* 2010:7-12.
84. Azim H, Azim H, Peccatori F. Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6:821–826.
85. Azim H, Pavlidis N, Peccatori F. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: hematological tumors. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 110–121.

86. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 580–587.
87. Greenlund L, Letendre L, Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy: a single institution experience with 17 cases. *Leuk Lymphoma* 2001, 41:571–577.
88. Vladareanu A, Popov V, Vasilache V, Marinescu C, Bumbea H, Zvanca M, et al. Leujemia and pregnancy. No longer a dangerous liaison? – Case report and review of literature. *Gynaecol Perinatol* 2008;17(2):94–100.
89. Kantarjian H, O'Brien S, Smith T, Cortes J. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18(3):547.
90. Larson R, Dodge R, Burns C. A five-drug remission. Induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia. Cancer and leukemia group B study. *Blood* 1995;85:2025.
91. Hoelzer D, Thiel E, Ludwig W. The German multicentre trials for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. The German adult ALL study group. *Leukemia* 1992;6(2):175.
92. Gaynon PS, Carrel AL. Glycocorticosteroid therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Adv Exp Med Biol* 1999;457:593.
93. Cetin M, Hicsonmez G, Tuncer AM, Kansu E, et al. The effect of short course high-dose corticosteroid therapy on peripheral blood CD34+ progenitor cells in children with acute leukemia. *Exp Hematol* 1996;24(10):1191.
94. Ortega M, Osnaya M, Rosas J. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex* 2007; 23:26-33.
95. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with acute leukemia: a single institutional experience with 10 pregnancies at 16 years. *Leuk Res* 2003;27(5):381–5.
96. Latifi S, Ademi V, Brovina A, Hoxha M, Lulaj S. Refusal of treatment for acute leukemia in pregnancy: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2013, 7:144:148.
97. Romero S, Arroyo L, Reyna E. Concenso prematuro tardío. *Perinatol Reprod Hum* 2010; 24:124-130.
98. Secretaria de Salud, Dirección General de Epidemiología. Compendio de cáncer 2003. Mortalidad/morbilidad. Registro histopatológico de Neoplasias malignas 2003.
99. Tran M, Gómez A, Barrera N. Cáncer asociado al embarazo: informe de 36 pacientes. *Cirujano general* 2005; 27:37-41.
100. Vargas V, García F, Jiménez X, Hernández A, Aboharp Z, Moreno M. Estudio de 14 casos de cáncer de mama y embarazo. *Cir Cir* 2013; 81:108-111.