



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA
NÚM. 3, "DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ".
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS-PATOLÓGICAS Y TIPO DE TRATAMIENTO
RECIBIDO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL EMBARAZO**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

Dra. Loira Gisselle Lara Morado

TUTOR PRINCIPAL:

Dr. Moisés Zeferino Toquero

R-2019-3504-016

Ciudad de México. Julio del 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dedicatoria.

La presente tesis está dedicada a Dios, por ser el inspirador y darnos fuerza para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

A mis padres Gustavo Lara y Claudia Morado, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí y convertirnos en lo que somos.

A mis abuelos por su apoyo incondicional y constante.

A mis hermanos por sus palabras de aliento y compañía.

A mi novio por ser un pilar en mi vida, que, con su amor y respaldo, me ayuda alcanzar mis objetivos.

A todas las personas que nos han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito en especial a aquellos que nos abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

Agradecimientos.

Dr. Moisés Zeferino Toquero. Asesor de tesis quien estuvo guiándome académicamente con su experiencia y profesionalismo, gracias por la paciencia y orientación.

A la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Gineco-Obstetricia Núm. 3, "Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez". Centro Médico Nacional La Raza, por ser la sede de todo el conocimiento adquirido en estos años.

¡Muchas Gracias!

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS-PATOLÓGICAS Y TIPO DE TRATAMIENTO
RECIBIDO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL EMBARAZO

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz

Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No.3 CMN La Raza

Dra. Verónica Quintana Romero

Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No.3 CMN La Raza

Dr. Juan Antonio García Bello

Jefe de la División de Investigación en Salud
UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No.3 CMN La Raza

Dr. Moisés Zeferino Toquero

Asesor de tesis
Director Médico
UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN La Raza

Identificación de los investigadores:

Investigador Principal

- Dr. Moisés Zeferino Toquero. Médico especialista en Cirugía Oncológica. Director Médico del Hospital de Gineco-Obstetricia N. 3 CMN La Raza. Dom. Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Tel: 57245900, email: moises.zeferino@imss.gob.mx Matricula 8710732

Investigadores Asociados IMSS

- Dra. Loira Gisselle Lara Morado. Médico Residente de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 CMN La Raza. Dom. Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Tel 57245900 email: rioloira_213@hotmail.com, Matricula 98169639

14/3/2019 SIRELCIS

 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3504.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072

FECHA Jueves, 14 de marzo de 2019

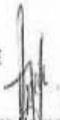
Dr. Moisés Zeferino Toquero

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS-PATOLÓGICAS Y TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL EMBARAZO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional
R-2019-3504-016

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE 

Rosa María Arce
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Impómic

Índice

Resumen.....	11
Antecedentes	13
Concepto	13
Epidemiología	13
Factores de riesgo.....	14
Edad	14
Obesidad	14
Anticonceptivos hormonales.....	15
Menarca temprana	16
Número de embarazos	16
Etnia	17
Características Clínicas	17
Estadio clínico	18
Características patológicas.....	19
Tipo histológico.....	19
Tamaño tumoral	19
Estatus ganglionar	20
Grado histológico.....	20
Permeación linfática	21
Invasión vascular.....	21
Inmunohistoquímica	21
Receptores hormonales tumorales.....	22
HER 2 New tumoral.....	22
Tratamiento	23
Quirúrgico.....	24
Quimioterapia	24
Monitoreo fetal durante la quimioterapia	27
Radioterapia	27
Hormonoterapia.....	28

Trastuzumab.....	28
Resolución de la gestación.....	29
Pronostico.....	29
Periodo libre de enfermedad	30
Recaída	30
Metástasis	31
Supervivencia	31
Justificación.....	33
Planteamiento del problema.....	34
Objetivo.....	35
Objetivos específicos.....	35
Material y métodos.....	37
Diseño estudio.....	37
Población. (Universo de trabajo)	37
Tamaño de Muestra	37
Criterios de Inclusión	37
Criterios de exclusión	37
Forma de selección de los participantes	37
Variables de interés	38
Descripción general del estudio.	45
Aspectos estadísticos	46
Aspectos éticos	47
Recursos y financiamiento	49
Recursos humanos.....	49
Recursos económicos	49
Resultados	50
Discusión	65
Conclusión	69
Bibliografía	70
Cronograma	76

Anexo 1. Carta de consentimiento informado	77
Anexo 2. Instrumento de recolección de datos	78
Anexo 3. Estadificación	80
Anexo 4. Grado histológico	81
Anexo 5. Subtipo molecular	82

Resumen

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS-PATOLÓGICAS Y TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL EMBARAZO.

Dr. Moisés Zeferino Toquero¹ y Dra. Loira Gisselle Lara Morado².

Investigadores principal¹ y asociado²

Antecedentes. El cáncer de mama es la segunda causa más común de muerte en mujeres durante los años reproductivos. El cáncer de mama coincidente con embarazo se define como aquel que se diagnostica durante el embarazo, en el primer año después del parto o en cualquier momento de la lactancia. Se han asociado varios factores de riesgo, así como características clínicas y patológicas, el tratamiento y el pronóstico.

Objetivo: Describir las características clínico-patológicas y tipos de tratamiento que se otorgan a las pacientes con cáncer de mama coincidente con embarazo en nuestro Hospital.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama coincidente con embarazo, atendidas en nuestro Hospital entre enero 2012 y diciembre 2018. Los datos se analizaron con medidas de tendencia central y dispersión, frecuencias simples y porcentajes.

Resultados. Se trata de un grupo heterogéneo de pacientes, donde el rango de edad fue de 27 a 40 años, con una media 35 ± 3.4 años, con los datos clínicos la etapificación clínica, quedo como EC IIB en 1 paciente (8.3%), 6 pacientes en EC IIIA (50%), 1 en IIIB (8.3%), 1 en IIIC (8.3%) y 3 con IVB (25%). Del total de las 12 muestras, la estirpe histología más común fue le carcinoma ductal infiltrante con un 66.7%, seguido de lobulillar infiltrante con un 25% y 1 caso de mixto lobular-ductal con un 8.3%. Como tratamiento primario 8 pacientes

(66.7%) recibió quimioterapia neoadyuvante, 2 (16.7%) se sometieron a tratamiento quirúrgico, 1(8.3%) Radioterapia y 1 (8.3%) acudió por primera vez a nuestro servicio en malas condiciones generales y falleció antes de recibir tratamiento oncológico. Al cierre del estudio, 4 de las pacientes se encontraron libres de enfermedad después del tratamiento a 18, 19, 29 y 72 meses de seguimiento. Dos pacientes se encuentran vivas con actividad tumoral sistémica y loco regional a 16 y 22 meses de seguimiento. Seis pacientes murieron por enfermedad neoplásica en un lapso de 0 hasta 27 meses del diagnóstico

Conclusión. Encontramos que los datos demográficos, clínicos y patológicos son similares a los reportados en la literatura. Persisten las etapas avanzadas al diagnóstico, la mortalidad es alta. Es imperante establecer normas de manejo locales y difundir la metodología diagnóstica a unidades de primer contacto para detectarlas a etapas iniciales.

Palabras clave. Cáncer de mama asociado al embarazo, características clínico-patológicas, tipo de tratamiento.

Antecedentes

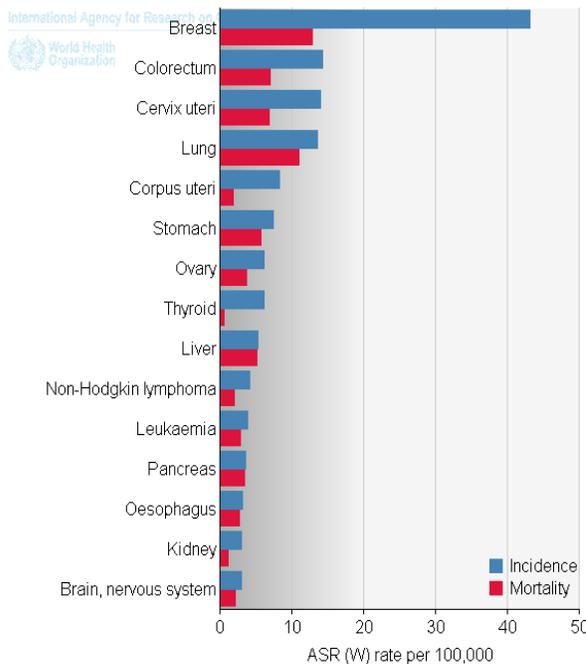
Concepto

El cáncer de mama gestacional o asociado a embarazo se define como aquel que se diagnostica durante el embarazo, en el primer año después del parto o en cualquier momento de la lactancia: (1)

Epidemiología

El cáncer es la segunda causa más común de muerte en mujeres durante los años reproductivos (2)

A nivel mundial el cáncer de mama tiene una incidencia nivel mundial 25.1%, la prevalencia 36.3% es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial con cerca de 500 mil decesos cada año, alrededor 14.7%, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo.(3)



En México, a partir de 2006 éste ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años .(4)

Actualmente, el cáncer de mama es el cáncer más común en mujeres durante el embarazo y el posparto, se calcula una incidencia de presenta en cerca de 1 de cada 3000 mujeres embarazadas. (5) En estudio cohorte, en Suecia entre 1963 y 2002, se identificaron 1.161 casos de cáncer de mama asociado con el embarazo entre un total de 16.620 cánceres de mama

Cuadro 1. Tasas estimadas de incidencia y mortalidad de cáncer estandarizadas por edad (3)

en mujeres de 15 a 44 años. La incidencia de cáncer de mama asociado con el embarazo aumentó de 16.0 a 37.4 por 100, 000 período de estudio. Durante el embarazo, la incidencia global fue de 2.4 por 100,000 partos; La incidencia durante el primer y segundo año después del parto fue de 10.6 y 15.0 por cada 100,000 nacimientos.(6)

En el 2013 se realizó un estudio en el Instituto nacional de cancerología de la ciudad de México en que describen que el cáncer de mama y embarazo es una entidad representa el 1.41% de las neoplasias malignas de la mama. (7)

Factores de riesgo

No se conocen factores de riesgo específicos para el cáncer de mama en el embarazo. Sin embargo, se han estudiado algunos factores que pueden contribuir a esta patología. (8)

Edad

Se ha observado que la edad mayor a 35 años es un factor de riesgo, y esto es debido a que más mujeres retrasan la maternidad a edades maternas posteriores. (9)

Langer et al. Encontró que la edad media al momento del diagnóstico fue de 33,7 años. (10)

Obesidad

La obesidad es un problema de salud mundial. En la última década, la prevalencia de la obesidad ha ido en aumento.

Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, la prevalencia combinada de sobrepeso u obesidad con un (IMC ≥ 25 kg/m²) es mayor en las mujeres (73.0%) que en los hombres (69.4%).(11) Se reconoce como un factor de riesgo potencial para la morbilidad y mortalidad relacionadas con el cáncer, incluido malignidades femeninas comunes. Existen teorías en las que se

incluyen cambios mitogénicos influenciado por altos niveles de estrógeno endógeno, un estado hiperinsulinémico que conduce a niveles elevados de IGF-1, un estado proinflamatorio y susceptibilidad genética.(12)

Anticonceptivos hormonales

Los estrógenos como la progesterona han demostrado tener un papel principal en los pasos que conducen al desarrollo y la diferenciación de las células de los compartimentos principales en la glándula mamaria.

La acción ocurre en algunas de las células epiteliales, que ya expresan receptores de estrógeno y progesterona(13)

Estrógenos

Se han descubierto dos formas principales de ER: ERalpha y ERbeta. Ambas isoformas comparten una estructura común. La isoforma ERbeta se expresa ampliamente en el tejido glandular mamario, que incluye el epitelio, el estroma y las células mioepiteliales, mientras que ERalpha se detecta únicamente en el epitelio y parece ser el principal mediador de la acción de los estrógenos en los senos, además está fuertemente asociada con el subtipo de cáncer de mama luminal.

Los estudios de intervención también han confirmado el papel de los estrógenos en la tumorigénesis de mama. (13)

Progesterona

La progesterona tiene un papel proliferador en la mama, un efecto que está en contra del papel pro-quiescente en el endometrio.

Recientemente se ha investigado la implicación entre RANKL / RANK respaldan un papel crucial para los progestágenos en el aumento del riesgo de cáncer de mama y se han propuesto como biomarcadores útiles para discernir mejor el pronóstico del cáncer de mama. Así como la supervivencia y el potencial

metastásico se han relacionado también con la expresión de RANK y esta característica también se ha confirmado en la enfermedad que afecta a las mujeres jóvenes.

La anticoncepción hormonal representa un área en la cual toda la información anterior es relevante para la práctica actual. Las formulaciones combinadas y las preparaciones de progestágeno solo son las más formas populares de anticonceptivos hormonales.

El componente progestogénico despierta particular interés debido al éxito de la tecnología farmacéutica moderna, que ha sido prolífica en la síntesis de nuevas moléculas. Debido a su estructura diferente a la de la progesterona, sus eventos inducidos post-receptor pueden cambiar en mayor o menor medida. Las implicaciones son enormes a diferentes niveles, incluido el potencial pro-oncogénico.

El cáncer de mama sigue siendo un problema crucial que condiciona la renuencia de muchas mujeres jóvenes a usar hormonas con fines anticonceptivos, sin embargo, la información actual está muy limitada por lo que, en términos generales, el riesgo de se limita a 1 por cada 7690 usuarios durante 1 año.(13)

Menarca temprana

El riesgo de cáncer de mama es aproximadamente un 20% mayor entre las niñas que comienzan a menstruar antes de los 11 años en comparación con las que comienzan a la edad de 13 años. (14)

Número de embarazos

El riesgo de cáncer de mama disminuye con el número de hijos nacidos. Las mujeres que han dado a luz a cinco o más hijos presentan la mitad del riesgo de cáncer de seno que las mujeres que nunca dieron a luz.

Se ha documentado que las mujeres que han tenido un parto reciente presentan un aumento a corto plazo en el riesgo que disminuye después de casi 10 años. Se desconoce el motivo de este aumento temporal, pero algunos investigadores creen que esto se debe quizás al efecto de concentraciones altas de hormonas en la formación de los cánceres o al crecimiento rápido de células de los senos durante el embarazo. (5)

Etnia

La incidencia general de cáncer de mama es levemente menor en mujeres negras que en mujeres blancas, las mujeres negras tienen la tasa más alta de mortalidad por cáncer de mama a 5 años para cada estadio conocido en el momento del diagnóstico.

En contraste, las mujeres asiáticas / de las islas del Pacífico tienen la menor incidencia y mortalidad que en los Estados Unidos, con nativos de Alaska, indios americanos y mujeres hispanas. Se cree que la razón de la menor incidencia de cáncer de mama en estos grupos minoritarios refleja la variación de patrones reproductivos, incluyendo mayor número de niños, primer parto a una edad más temprana y mayor duración de la lactancia.(15)

Características Clínicas

Una tumoración mamaria clínicamente sospechosa o persistente durante el embarazo debe investigarse mediante biopsia. Aunque aproximadamente el 80% de las lesiones mamarias durante el embarazo son benignas.(8)

Es difícil por los cambios fisiológicos de la mama que ocurren durante el embarazo, que incluyen hipertrofia, congestión, nodularidad y secreción. La presentación típica del cáncer de mama en mujeres embarazadas y no embarazadas es una masa indolora y palpable.(16)

Wang, et al. Realizo un estudio de 10 años, se identificaron 142 pacientes con cáncer de mama asociado, donde el tamaño clínico medio de fue de 5,5 cm (rango: 2–16 cm) y se observó afectación nodal clínica en el diagnóstico en el 60,6% de los pacientes. (17)

Estadio clínico

La evaluación de estadificación de las embarazadas con cáncer de mama puede ser guiada por la enfermedad clínica (VER ANEXO 1). (18)

La determinación del estadio ayuda a describir dónde se encuentra la lesión, su tamaño y si se ha diseminado, ayudando a determinar el tratamiento y las estadísticas de supervivencia. Las etapas más tempranas se identifican como etapa 0 (carcinoma in situ), y los demás van desde la etapa I a IV dependiendo de la paciente.(19)

Múltiples estudios han visto que las pacientes con cáncer de mama y embarazo presentan una etapa más avanzada al momento del diagnóstico entre la etapa 2 y la etapa 3. (20)

Los estudios de estadificación se deben adaptar para minimizar la exposición fetal a la radiación. Los tumores T1-T2 con ganglios clínicamente negativos deben incluir radiografía de tórax (con protección), evaluación de la función hepática, función renal y biometría hemática con diferencial. (18)

En pacientes con nodulación clínica de ganglios linfáticos o lesión mamaria T3, además de lo mencionado anteriormente, se puede utilizar una ecografía del hígado y la posibilidad de considerar una IRM de cribado de la columna dorsal y lumbar sin contraste. La documentación de la presencia de metástasis puede alterar el plan de tratamiento e influir en la decisión del paciente con respecto al mantenimiento del embarazo. (18)

Las pacientes con cáncer embarazadas o que amamantan a menudo se diagnostican con un retraso de 2 a 15 meses, lo que conlleva un riesgo 2.5 veces mayor de diagnóstico en una etapa avanzada.(21)

Langer et all. En su estudio con 113 paciente observo que al momento del diagnóstico, ya que se observaron altas tasas de tumores grandes (T3 + T4 = 36.6%), compromiso clínico de los ganglios linfáticos (N1 + N2 + N3 = 47.2%) y lesiones inflamatorias (9%).(10)

Características patológicas

Las características histopatológicas que nos orientan a predecir la historia natural de la neoplasia, son los siguientes:

Tipo histológico

las mujeres embarazadas el subtipo histológico más común son los carcinomas ductales invasivos (70-90%) seguidos por los carcinomas lobulillares invasivos (alrededor del 9%). (22)

Tamaño tumoral

Este es un factor pronóstico importante ya que tiene una asociación directa con la sobrevida y el estado ganglionar en la paciente.(23)

La probabilidad de formación de metástasis aumenta con el aumento del tamaño del tumor, independientemente del número de metástasis ganglionares. se informó que los pacientes con un tamaño tumoral <1 cm tenían una supervivencia global a 5 años cercana al 100%, en comparación con el 89% para pacientes con un tamaño tumoral de 1-3 cm y 86% para aquellos con un tamaño tumoral 3-5 cm.(24)

Rosen y cols. encontraron sobrevida libre de enfermedad de 91% a los 10 años y 87 % a los 20 años para pacientes con carcinoma ductal o lobulillar infiltrante con tamaño del tumor ≤ 1 cm, por otro lado, aquellos pacientes con tumores

mayores tuvieron un periodo de sobrevida libre de enfermedad de 73% y 68% a los 10 y 20 años respectivamente. (23)

Estatus ganglionar

Es el factor pronóstico más importante relacionado con el control local, la supervivencia libre de enfermedad y la sobrevida global lo constituye la metástasis a ganglios linfáticos axilares.(25)

El retraso del diagnóstico durante el embarazo en un mes puede aumentar el riesgo de afectación ganglionar en un 0.9%. existe una relación directa entre el número de ganglios linfáticos axilares metastásicos y el riesgo de metástasis(24).

El 20 a 30% de las pacientes con ganglios negativos presentan recurrencia dentro de los primeros 10 años, mientras que recurren el 70% de los pacientes con ganglios axilares positivos.(23)(25) Existen 3 expresiones diferentes de ganglios linfáticos axilares positivos:

- El número de ganglios linfáticos axilares positivos (1 a 3 ganglios) (de 4 a 9 ganglios) (10 o más).
- La afectación ganglionar en los diferentes niveles de Berg (I II y III nivel).
- La proporción de ganglios linfáticos positivos.

Genin et al, observo que el estado ganglionar se observó afectación de los ganglios linfáticos axilares en el 36% de los tumores cáncer de mama asociados al embarazo.(26)

Grado histológico.

Este es un factor pronóstico importante ya que ha mostrado tener valor para predecir la sobrevida en pacientes con cáncer de glándula mamaria. El método de gradificación histológica que se utiliza actualmente, es el sistema de Scarff-Bloom-Richardson modificado que consta de los siguientes parámetros:

- a. Formación de túbulos
- b. Grado nuclear.
- c. Número de mitosis

Los tumores con calificación de 3 hasta 5 son bien diferenciados (grado 1), aquellos con calificación de 6 y 7 son moderadamente diferenciados (grado 2) y los que obtienen calificación 8 y 9 son poco diferenciados (grado 3). El alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia a metástasis, recurrencias tumorales, muerte por enfermedad metastásica, menor intervalo libre de enfermedad y sobrevida global más corta. (19,23)

Wang, et al. Identifico que el 41.5% de los casos fue de grado II y el 17.0% de los casos de grado III, lo cual fue consistente con los resultados de estudios previos que muestran que el cáncer de mama asociado al embarazo tiende a asociarse con grados histológicos altos.(17) ANEXO 4

Permeación linfática

Los émbolos tumorales dentro de los vasos linfáticos predicen recurrencia local y sobrevida global más corta. Los émbolos tumorales deben observarse dentro o adosados a canales vasculares delineados por una sola capa de células endoteliales y sin presencia de músculo liso o elástica.(23)

Invasión vascular.

Es la penetración de células neoplásicas en la luz de un vaso arterial o venoso. Así también las recurrencias son más frecuentes en pacientes con invasión vascular. (23)

Inmunohistoquímica

A diferencia de los biomarcadores pronósticos que predicen el riesgo de recurrencia de la enfermedad, los biomarcadores predictivos ayudan a identificar por adelantado aquellos pacientes que probablemente responderán o

serán resistentes a terapias específicas. medición de los receptores de estrógeno y progesterona (ER, PR) para predecir la respuesta a la terapia endocrina entró en uso clínico hace más de 40 años, mientras que la medición de HER2 para predecir el beneficio del trastuzumab. (19,27) ANEXO 5.

Receptores hormonales tumorales

Más del 75% de los cánceres de mama expresan el receptor de estrógeno (ER) y / o el receptor de progesterona (PgR), La técnica más utilizada para medir la expresión de la proteína ER y PgR es mediante inmunohistoquímica (IHC). (28)

Sin embargo, los receptores de estrógeno y progesterona (ER y PR, respectivamente) son a menudo negativos en cáncer de mama gestacional (alrededor del 70% de los tumores).(29)

Estudios en los países no asiáticos, se ha observado que los tumores ER-negativos fueron más comunes en las mujeres con cáncer de mama en la gestación.(30)

Se han estipulado varias teorías entre las cuales, es que los altos niveles circulantes de estrógeno y progesterona en el embarazo pueden ocupar todos los sitios de unión al receptor de hormonas y otra se refiere a la baja regulación del receptor durante el embarazo.(31)

Según la etapa TNM fue más avanzada para los tumores ER / PR negativos, mientras que los tumores ER / PR positivos estaban más avanzados más lejos del parto.(20)

HER 2 New tumoral

Aproximadamente del 10% al 15% de los cánceres de mama también expresan la proteína receptora HER2 /erbB2 /neu, un receptor tirosina quinasa que participa en la regulación del crecimiento celular.(28)

La sobreexpresión del oncogén HER-2 /neu, que ocurre en 20 a 30% de los cánceres de mama invasivos, se asocia con peor pronóstico. HER-2 /neu se sintetiza en muchos tejidos embrionarios durante el embarazo por lo que se ha visto que la tasa de expresión es mucho mayor en las pacientes con cáncer de mama gestacional en comparación con las mujeres jóvenes a las que se les diagnostica cáncer de mama. (30) Aproximadamente del 28-58% de los tumores en mujeres embarazadas expresan HER2 /neu. Estos resultados se deben comparar con el 10-25% de los carcinomas mamarios que expresan HER-2 / neu y el 25-50% en las mujeres menores de 35 años con carcinoma de mama.(29)

Por lo que en el cáncer de mama asociado al embarazo suelen presentar con mayor frecuencia patrones patológicos adversos, como la negatividad del receptor de estrógeno (ER) α y del receptor de progesterona (PR) y la positividad del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), que se asocian con una mayor agresividad del tumor.(21) ANEXO 5.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es el mismo que para pacientes no embarazadas con cáncer de mama: control local de la enfermedad y prevención de metástasis sistémicas. Durante el embarazo, algunas modalidades de tratamiento deben modificarse debido a la posibilidad de efectos adversos en el feto.(32)

El tratamiento óptimo para el cáncer de mama incluye un enfoque multimodal, que incluye cirugía, quimioterapia y radiación. Para cáncer de mama asociado al embarazo, se puede usar una estrategia similar, aunque la radioterapia generalmente está contraindicada en el embarazo debido a los supuestos riesgos para el feto.(33)

El tratamiento debe ser individualizado, teniendo en cuenta la edad del embarazo en el momento del diagnóstico, las preferencias del paciente y el estadio de la enfermedad.(29) Es importante que el tratamiento no se retrase a

menos que el nacimiento ya esté planificado dentro de las próximas 2-4 semanas.(8)

Algoritmo para el tratamiento del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo.(34)

Quirúrgico

La cirugía es un procedimiento seguro durante cualquier trimestre del embarazo. Además, de 24 a 26 semanas de gestación en adelante, la monitorización de la frecuencia cardíaca fetal intraoperatoria se puede utilizar para detectar un compromiso temprano.(19,34)

La cirugía puede ser conservadora o radical. La revisión de Woo et al. concluyó que la mastectomía radical modificada con disección axilar se considera la mejor opción para las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el primer trimestre, que deciden continuar el embarazo, para eliminar la necesidad de radioterapia, que solo puede administrarse después del parto.(32)

Sin embargo, la cirugía conservadora de mama está indicada en el segundo y tercer trimestres de la gestación seguida de radioterapia al finalizar el embarazo según la NCCN, no parece tener un impacto negativo en la supervivencia. (18,19)

El tratamiento axilar estándar es la disección de niveles I y II. La información científica es limitada en cuanto a la realización de ganglio centinela durante el embarazo. No obstante, algunos centros han tenido experiencia con el uso de colorantes vitales como el azul patente y el de metileno. El radiocoloide tecnecio 99 puede ser utilizado en el tercer trimestre de la gestación; se estima que la exposición del feto a la radiación es de 4.3 mGy.(19)

Quimioterapia

El embarazo se asocia con cambios fisiológicos que influyen en la farmacocinética de los fármacos citotóxicos, incluyendo paclitaxel, carboplatino,

doxorubicina y epirubicina. aunque el embarazo alterará la farmacocinética, actualmente no hay estudios que justifiquen un cambio en la dosis.(34)

La teratogenicidad de los medicamentos depende de varios factores, incluidos el tiempo de exposición, la dosis, la unión a proteínas y la transferencia placentaria.(34)

Durante las primeras dos semanas de gestación el aborto espontáneo es común. Entre las semanas 3-10 (es decir, semanas 5-12 de amenorrea), el feto es particularmente vulnerable al efecto teratogénico de la quimioterapia ya que la organogénesis ocurre durante este período. El uso de quimioterapia durante este período aumenta el riesgo de malformaciones importantes que alcanzan hasta el 20%. Debe iniciarse después de la finalización de la semana 12 de gestación. El riesgo de Malformaciones fetales en el segundo trimestre al tercer es de aproximadamente 1.3%, no es diferente a los fetos no expuestos a quimioterapia, Aunque los riesgos siguen siendo bajos, es importante tener en cuenta que los ojos, los genitales, el sistema hematopoyético y el sistema nervioso central siguen siendo vulnerables a la exposición continua al fármaco, con la posibilidad de una disfunción leve durante la infancia y la edad adulta.(18,35)

Se han usado diferentes regímenes de quimioterapia para el tratamiento de cáncer de mama gestacional. Los regímenes basados en antraciclinas son los más ampliamente utilizados y se ha demostrado que están asociados con un perfil de seguridad favorable cuando se administran durante el embarazo.(32,35)

El tratamiento sistémico de estos tumores con antraciclinas está limitado por la cardiotoxicidad, un efecto dependiente de la dosis que puede causar miocardiopatía irreversible e insuficiencia cardíaca congestiva. Las características físicas y químicas de los fármacos pueden impulsar el paso transplacentario, las observaciones de los últimos años atribuyen la

permeabilidad placentaria a diversos transportadores de flujo activo como la P-glicoproteína (P-gp), una proteína de membrana actúa como una bomba capaz de eliminar fármacos de las membranas celulares y el citoplasma, evitando así que los compuestos citotóxicos presentes en la circulación materna entren en la placenta, lo que garantiza la baja transferencia de antraciclina transplacentaria. pero los regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas generan inquietudes relacionadas con la toxicidad cardíaca fetal, necesitan un seguimiento regular para detectar cambios tardíos, sutiles de toxicidad cardíaca y neurológica.(36)

Por otro lado, los taxanos se utilizan cada vez más en la gestión de pacientes con cáncer de mama temprano y avanzada en la actualidad. Los taxanos son sustratos de la glicoproteína P (Pgp), que está altamente expresada en el compartimiento materno de la placenta, podría reducir la transferencia transplacentaria de taxanos. son metabolizados por el citocromo P-450, que se incrementa en un 50% -100% durante el tercer trimestre del embarazo, posiblemente resultando en una vida media más corta y una mayor eliminación podría resultar en un perfil de toxicidad reducido durante el embarazo.(32,34,35)

Selección de régimen

La quimioterapia neoadyuvante (preoperatoria) es una opción en cáncer de mama gestacional, especialmente para lograr operabilidad en pacientes que presentan enfermedad localmente avanzada, y posiblemente también para evitar administrar la quimioterapia demasiado cerca del parto.(37)

La mejor experiencia de quimioterapia en el embarazo ha estado con antraciclinas y agentes alquilantes. Según la guía NCCN los datos del estudio prospectivo de la universidad de Texas, indican que la quimioterapia FAC (5-fluorouracilo 500 mg / m² iv día 1 y 4, doxorrubicina 50 m² por infusión iv durante 72 horas, y ciclofosfamida 500 mg / m² iv día 1) se puede administrar

con relativa seguridad durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. se pueden usar Ondasetron, Lorazepam y Dexametasona, como parte del régimen antiemético previo a la quimioterapia. (18)

En el entorno avanzado/ metastásico, las antraciclinas y los regímenes basados en antraciclinas siguen siendo la mejor opción también. Para los pacientes que no son buenos candidatos para los regímenes basados en antraciclina (p. Ej., Previamente expuestos en el entorno adyuvante), el taxano de agente único (paclitaxel o docetaxel) sería una opción preferida.(35) Los datos son limitados sobre el uso de taxanos durante el embarazo. si se usa, el panel de NCCN recomienda la administración semanal de paclitaxel después del primer trimestre si está clínicamente indicado por el estado de la enfermedad. (18)

Monitoreo fetal durante la quimioterapia

Se ha demostrado que la administración de quimioterapia durante el segundo y tercer trimestre se asocia con un mayor riesgo de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y bajo peso al nacer. Si la quimioterapia se inicia durante el embarazo, se debe realizar una monitorización fetal estricta con ecografía morfométrica y Doppler de la arteria umbilical a intervalos regulares durante la quimioterapia de gestación. Como ya se discutió, la quimioterapia debe administrarse siempre después del primer trimestre. Si se requiere quimioterapia durante las primeras 12 semanas de amenorrea, se debe considerar la interrupción del embarazo.(34,35)

Radioterapia

La radioterapia está contraindicada durante el embarazo; la exposición del feto a la radiación ionizante en el útero, debido a sus efectos teratogénicos, no se considera una opción terapéutica segura. (32,34)

La dosis típica para irradiación terapéutica de la mama o la pared torácica es 50 Gy; esto da como resultado una exposición fetal de 0.05 a 0.15 Gy y hasta 2 Gy

hacia el final de la gestación cuando el feto se encuentra más cerca del campo irradiado en posición.(31)

Durante las primeras 2 semanas después de la concepción, los riesgos de la radiación son un aborto espontáneo. Durante la organogénesis, en las semanas 2-8 después de la concepción, la exposición a la radiación puede causar malformaciones. Durante las 8 a 25 semanas después de la concepción, el sistema nervioso central (SNC) es especialmente sensible a la radiación. En las semanas 8-15, una dosis fetal de 0.1 Gy puede resultar en una disminución verificable en el cociente de inteligencia (IQ).(29)

Como resultado de la exposición a la radiación durante el embarazo, existe un mayor riesgo de cáncer infantil y leucemia (efecto estocástico). La radiación prenatal con una dosis fetal de 0.01 Gy aumentará la incidencia de cáncer infantil y leucemia en un 40% (3-4 por 1000) sobre el fondo natural (2-3 por 1000).(29)

Hormonoterapia

El tamoxifeno no se recomienda durante el embarazo. No hay informes de mujeres con cáncer de mama y embarazo, que reciban inhibidores de la aromataasa, aunque se han descrito efectos teratogénicos en modelos animales. Varios estudios informan hasta 20% de anomalías fetales, incluyendo malformaciones craneofaciales y genitales ambiguos.(32)

Los defectos congénitos asociados con el uso de tamoxifeno incluyen el síndrome de Goldenhar (displasia óculo-aurículo-vertebral), genitales ambiguos, y secuencia de Pierre Robin (tríada de mandíbula pequeña, paladar hendido y glosoptosis). (8)

Trastuzumab

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG humanizado que se dirige al oncogén HER2. La adición de trastuzumab a la quimioterapia ha demostrado

mejorar la supervivencia de los pacientes con tumores que sobreexpresan HER2, tanto en el entorno adyuvante como metastásico. el perfil de seguridad de trastuzumab durante el embarazo no está claro. parece que la exposición prolongada a trastuzumab (más de un trimestre) es el factor de riesgo clave detrás del desarrollo de oligohidramnios. Se cree que el aumento del riesgo de oligo / anhidramnios es secundario al efecto del trastuzumab en el epitelio renal fetal en el que HER-2 / neu se expresa con fuerza. Otra hipótesis vincula el efecto del trastuzumab con una inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que regula la producción y la reabsorción del líquido amniótico. Otros tres bebés desarrollaron insuficiencia respiratoria y / o renal transitoria.(8)

Resolución de la gestación

La interrupción del embarazo se ha considerado durante mucho tiempo mejorar el pronóstico. Aunque no hay evidencia de que la interrupción mejore el pronóstico. Por lo que se considera la interrupción del embarazo cuando la quimioterapia o los tratamientos de radiación propuestos corren el riesgo de dañar al feto o en casos donde sean diagnosticados en una etapa tardía (III y IV) durante el primer trimestre.(29)

El parto debe completarse no antes de 3 semanas después del último ciclo de quimioterapia, para reducir la toxicidad hematológica materna y fetal.(32)

Aunque las metástasis placentarias en el cáncer de mama son poco frecuentes, la placenta debe analizarse histopatológicamente después del parto. La inhibición primaria de la producción de leche es necesaria porque especialmente los agentes lipofílicos como los taxanos pueden acumularse en la leche.(8)

Pronóstico

El pronóstico de las mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo sigue siendo controvertido. Algunos grandes estudios retrospectivos han informado

que la se asoció con un mayor riesgo de muerte específica o recurrencia, independientemente de la edad del paciente, el tamaño del tumor o las características patológicas.(26)

El cáncer de mama posparto tiene un peor pronóstico, 2.7 mayor riesgo de muerte para las mujeres diagnosticadas dentro de los cinco años postparto. (38)

Periodo libre de enfermedad

Hartman et al, en el metanálisis de 60 estudios, muestra que las mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo, hasta 5 años después del parto tienen un mayor riesgo de mortalidad y un riesgo sustancialmente mayor de recurrencia de la enfermedad en comparación con los controles. Nuestro análisis de subgrupos mostró que los diagnosticados en el período posparto tenían un peor pronóstico en comparación con los diagnosticados durante el embarazo solo o en el embarazo o subgrupo posparto.

Un estudio bien diseñado de casos y controles realizado por Azim et al. no informaron una sobrevida libre de enfermedad inferior (HR 2.3; IC 95% 1.3–4.2) al comparar a 65 pacientes embarazadas con controles no embarazadas después del ajuste por edad, pT, pN, quimioterapia neoadyuvante, ki-67, HER2 e Invasión perivascular. Si bien se desconoce el mecanismo exacto, los autores plantean la hipótesis de que el entorno hormonal que caracteriza al embarazo puede ser responsable de que el embarazo sea un factor de mal pronóstico para el cáncer de mama. (39)

Recaída

Genin et al. informaron en un estudio de casos y controles de 271 pacientes que fueron incluidos en el estudio, incluidos 87 casos y 174 controles emparejados, con una mediana del período de seguimiento fue de 113 meses. Se observó que las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo experimentaron con más frecuencia recaídas locales (en los ganglios linfáticos ipsilaterales de la mama o axilares) que los pacientes de control.

El tamaño del tumor en el momento del diagnóstico y el tratamiento primario influyeron en la recaída local. Se observó un aumento significativo en la recaída local en los tumores T3-T4 en comparación con los tumores T0-T2 y en los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante en lugar de la cirugía como el primer paso del tratamiento.(26)

Metástasis

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común durante el embarazo. De los casos reportados, hasta el 3.8% presenta enfermedad metastásica.(40)

Boudy et al. concuerdan con estudios previos que muestran que las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo exhibieron mayor metástasis en el estadio tumoral más avanzada y metástasis a los ganglios linfáticos que las pacientes jóvenes no embarazadas con cáncer de mama. (41)

La metástasis cerebral durante el embarazo, son raras y solo se han reportado 4 casos.(40)

Supervivencia

Un metaanálisis recientemente publicado de 30 estudios de cáncer de mama asociado al embarazo sugiere además que las madres diagnosticadas después del parto tienen una supervivencia global (SG) significativamente peor (pHR 1.84, IC 95%: 1.2–2.65) en comparación con los casos de cáncer de mama no asociado al embarazo. (42)

La base de datos del Registro de la Sociedad de Cáncer de Mama de Corea, Kim et al. informaron tasas de supervivencia más bajas para cáncer de mama asociado al embarazo en comparación con pacientes cáncer de mama no asociado al embarazo.(41)

Johansson et al. En un estudio de cohorte de 778 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama invasivo entre 1992 y 2009, de los 15 a los 44 años de edad en el Registro Sueco de Cáncer, se observó que las mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo tuvieron una tasa de mortalidad más alta con un pico en aproximadamente 2 años después del diagnóstico. (43)

Justificación

El cáncer de mama en la paciente embarazada es una catástrofe tanto para la paciente como para el producto, es una patología poco sospechada por los cambios mamarios durante el embarazo y la incidencia de esta neoplasia va en aumento en mujeres jóvenes tanto a nivel mundial como en nuestro País.

Además de ser problema creciente de salud pública, el retraso en el diagnóstico hace que se encuentren etapas más avanzadas al momento del diagnóstico cuando se comparan con la población general y se tiene el concepto no bien fundamentado de que los cambios fisiológicos de la gestación son un factor de riesgo propio para la agresividad de la enfermedad. Por otra parte, no existe aún consenso en la forma de tratamiento para estas pacientes ya que el actual está basado en las normas existentes para la mujer no embarazada.

No contamos con bibliografía nacional que establezca categóricamente las características clínicas y patológicas que nos oriente a sospechar esta neoplasia a tiempo, ni tampoco patrones de tratamiento unificados, por lo que planeamos identificar estas características en las pacientes de nuestro medio para poder sugerir un panorama que nos ayude a identificarlas.

Planteamiento del problema

La bibliografía nacional actual es insuficiente para mostrar las características clínicas y patológicas de las pacientes con cáncer de mama coincidente con embarazo en nuestra población, además de que tampoco se tiene unificado el tratamiento por etapa en esta condición.

Consideramos importante y necesario contar con estos datos para conocer el estado que guardan nuestras pacientes al momento del diagnóstico y conocer los tipos de tratamiento que se ofrecen de acuerdo a la etapa de la enfermedad y la evolución del embarazo ya que no existe un reporte similar en la población institucional.

Por eso surge la siguiente pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas-patológicas y tipo de tratamiento recibido en pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo en el Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 CMN La Raza “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez”?

Objetivo

Describir características clínicas-patológicas y tipo de tratamiento recibido en pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo en el Hospital de Gineco-Obstetricia N. 3 CMN La Raza “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez”

Objetivos específicos

Describir las características clínicas de las pacientes con cáncer de mama asociado a embarazo

Describir las características histopatológicas del cáncer de mama asociado a embarazo.

Describir el tipo de tratamiento quirúrgico que se indican en las pacientes con cáncer de mama asociado a embarazo de acuerdo a la etapa de la enfermedad neoplásica y a la evolución del embarazo.

Describir el tipo de tratamiento quimioterápico que se indican en las pacientes con cáncer de mama asociado a embarazo de acuerdo a la etapa de la enfermedad neoplásica y a la evolución del embarazo.

Hipótesis

Las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y embarazo tienen las mismas características clínicas al momento del diagnóstico, así como la misma etapa clínica al momento de su diagnóstico comparado con lo descrito en la literatura internacional.

Las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y embarazo reciben el tratamiento apegado a las guías internacionales.

Material y métodos

Diseño estudio

Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

Población. (Universo de trabajo)

Todos los expedientes (registros clínicos) de las pacientes a las cuales se les hizo diagnóstico de cáncer de mama asociado al embarazo o durante el primer año de la resolución de éste, y que fueron atendidas en el Hospital De Gineco-Obstetricia N. 3 CMN La Raza “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” entre enero 2012 A Diciembre 2018.

Tamaño de Muestra

Se estudiaron a todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección atendidos en el periodo de tiempo propuesto no se calcula tamaño de muestra.

Criterios de Inclusión

- Registros clínicos de todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama durante el embarazo o durante el primer año de la resolución de éste.
- Atendidas en el Hospital de Gineco-Obstetricia N. 3 CMN La Raza “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”
- En el periodo comprendido entre Enero 2012 a Diciembre 2018.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama posterior a los 12 meses de resolución de la gestación.
- Pacientes con expediente incompleto por cualquier causa.

Forma de selección de los participantes

No aplica.

Variables de interés

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Edad	Espacio de años que han corrido de un tiempo a otro. (44)	Años cumplidos escritos en la historia clínica del expediente médico	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos.
Etnia	Cada uno de los grupos en que se subdividen algunas especies biológicas y cuyos caracteres diferenciales se perpetúan por herencia.(44)	Grupos étnicos en que se dividió la especie humana teniendo en cuenta ciertas características físicas distintivas asentado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal	1. Latino 2. Afroamericano 3. Caucásico 4. Asiático 5. Otro
Menarca Temprana	Aparición de la primera menstruación.(4 5)	Edad de inicio de la primera menstruación antes de la media (10-14) asentado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal	0. No (menarca > 9 años) 1. Si (menarca ≤ 9 años)
Número de embarazos	Número de embarazos en el período que transcurre entre la implantación del cigoto en el útero, hasta el momento del	Se tomaron de la historia clínica del expediente médico, se tomó en cuenta el embarazo actual (o inmediato previo)	Cualitativa Ordinal	1. Primigesta 2. Secundigesta 3. multigesta

	parto.			
Índice de masa corporal	Herramienta más útil para la evaluación del estado nutricional, siendo la relación entre la talla y el peso. (46)	Se toma por IMC a la relación entre la talla y el peso, anotados en la nota de consulta de primera vez en el expediente clínico	Cualitativa Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Peso bajo: <18.5 2. Peso normal: 18.5-24.99 3. Sobrepeso: ≥25.00 4. Preobesidad: 25.00-29.99 5. Obesidad clase i: 30.00-34.99 6. Obesidad clase ii: 35.00-39.99 7. Obesidad clase iii: ≥40
Consumo anticonceptivos hormonales	Productos de síntesis similares a las hormonas, para que no se produzca la ovulación, y así tampoco la fecundación (45)	Antecedente de consumo de anticonceptivos hormonales asentado en el expediente	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Orales 2. Inyectable 3. Transdérmico 4. Otros
Tamaño tumoral	Parámetros medidos directamente sobre las piezas quirúrgicas (47)	Reporte de patología de la unidad con el tamaño en centímetros (cm) del tamaño tumoral	Cuantitativa Continua	Diámetro máximo del tamaño tumoral en milímetros.
Estatus ganglionar	Número de ganglios metastatizados, el tamaño de las mismas y la infiltración del	Reporte anatomopatológico de la unidad con el número de ganglios y las características de	Cuantitativa Discreta	Numero de ganglios reportados

	tejido adiposo periganglionar. (47)	los mismos.		
Tipo histológico	El tipo específico de células afectadas determina el tipo de cáncer (48)	Reporte anatomopatológico de la unidad con el tipo histológico.	Cualitativa Nominal	1. Lobulillar in Situ. 2. Ductal in Situ. 3. Lobulillar infiltrante. 4. Ductal Infiltrante. Otros.
Grado histológico	Combinación de características arquitectónicas y citológicas, usualmente abordada utilizando un sistema de puntuación como el esquema Scarff-Bloom-Richardson (SBR).(49) (ANEXO 2)	Grado histológico según el reporte histopatológico anexado al expediente clínico.	Cualitativa. Ordinal.	1.G1: Bien diferenciado (grado bajo) 2.G2: Moderadamente diferenciado (grado intermedio) 3.G3: Indiferenciado (grado alto)
Permeación linfovascular	Propagación de un cáncer para los vasos sanguíneos o sistema linfático. (47)	Reporte anatomopatológico de la unidad que reporte permeación linfovascular	Cualitativa Nominal	0. No 1. Si
Etapas clínicas	Etapificación clínica de la enfermedad utilizada para determinar el pronóstico y	Etapas clínicas según la exploración física registrada en la nota de programación	Cualitativa. Ordinal.	1. In situ 2. I 3. IIA. 4. IIB. 5. IIIA. 6. IIIB.

	<p>guiar el manejo. Utilizando el sistema de TNM realizada por la AJCC internacionalmente aceptado (50). Ver anexo 1</p>	<p>quirúrgica anexada al expediente clínico.</p>		<p>7. IIIC. 8. IV.</p>
<p>Receptores hormonales</p>	<p>Determinación de los receptores de estrógenos y progesterona (51)</p>	<p>Reporte anatomopatológico con inmunohistoquímica de la unidad</p>	<p>Cualitativa Ordinal</p>	<p>0. 0 (sin receptores) 1. 1+ (una pequeña cantidad de células tiene receptores) 2. 2+ (una cantidad mediana de células tiene receptores) 3. 3+ (una gran cantidad de células tiene receptores)</p>
<p>HER 2 NEW</p>	<p>Proteína que participa en el crecimiento normal de las células. (51)</p>	<p>Reporte de anatomopatólogo con inmunohistoquímica</p>	<p>Cualitativa Ordinal</p>	<p>0. 0 (negativo) 1. 1+ (negativo) 2. 2+ (equivoco) 3. 3+ (positivo está sobre expresada)</p>
<p>Subtipo Molecular</p>	<p>Fenotipos moleculares del cáncer de mama definidos inicialmente mediante genómica ahora mediante</p>	<p>Subtipo molecular según el reporte de inmunohistoquímica anexado al expediente clínico y su aproximación</p>	<p>Cualitativa. Nominal.</p>	<p>1. Luminal A: Receptores estrógenos (RE) +, receptores progesterona (RP) >20%, G1 o 2 y HER2</p>

	metodologías más accesibles como la inmunohistoquímica (19). Ver Anexo 5.	por inmunohistoquímica de acuerdo con el Consenso Mexicano Sobre el diagnóstico del cáncer mamario.		negativo. 2. Luminal B: RE+, RP <20%, GH 3 y HER2 + o -. 3. Her 2 puro: HER2 +, RE y RP -. 4. Triple negativo: RE-, RP- y HER2-.
Cirugía	Procedimiento para extirpar o reparar una parte del cuerpo, o para determinar la presencia de una enfermedad.(45)	Tipo de cirugía descrita en la hoja de técnica quirúrgica y anexada al expediente clínico.	Cualitativa. Nominal.	0. No 1. Mastectomía simple. 2. Mastectomía radical modificada. 3. otras
Quimioterapia	Tratamiento con medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o al impedir su multiplicación (45)	Pacientes a las que recibieron quimioterapia en la unidad según el expediente clínico.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Si (¿cuál?)
Periodo libre de enfermedad	El período después de terminar un tratamiento primario durante el que el paciente sobrevive sin	El tiempo desde que se realizó la cirugía hasta la cura de la paciente según el expediente clínico.	Cuantitativa Discreta	Meses cumplidos

	signos ni síntomas de la enfermedad.			
Progresión	Desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de la enfermedad hasta que esta empieza a empeorar o diseminarse a otras partes del cuerpo.(52)	Si se reportó progresión de la enfermedad antes de los 6 meses del término del tratamiento en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	0= No 1= Si (¿Dónde?)
Recaída	Reaparición de una enfermedad o de los signos y síntomas de una enfermedad después de un período de mejoría. (52)	Si se reportó recaída de la enfermedad después de 6 meses en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	0= No 1= Si (¿Dónde?)
Metástasis	Diseminación del cáncer de una parte del cuerpo en donde se formó originalmente a otra parte del cuerpo.(52)	Si se reportó metástasis de la enfermedad en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	0= No 1= Si (¿Dónde?)
Estado actual de la paciente	En el seguimiento es la forma en que el paciente se encuentra hasta	El estado actual de la paciente según el expediente clínico.	Cualitativa. Nominal.	1.Viva sin actividad tumoral 2.Viva con

	el momento. (52)			actividad tumoral 3.Muerta sin actividad tumoral 4.Muerta con actividad tumoral 5.Perdida sin actividad tumoral 6.Perdida con actividad tumoral
--	---------------------	--	--	---

Descripción general del estudio.

La Dra. Lara:

Acudió a los censos de los años 2012 a 2018 de los servicios de perinatología y medicina materno fetal para identificar a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y embarazo, una vez elaborado el listado.

Acudió al archivo clínico a solicitar los expedientes, para posteriormente buscar en los expedientes clínicos mediante la búsqueda intencionada de las variables a estudiar, utilizando como complemento el expediente electrónico del hospital de Gineco-obstetricia N. 3, llenaron las hojas de colección de datos.

El Dr. Zeferino y La Dra. Lara transcribieron estos datos a una hoja de Excel creada para tal fin y elaboraron y transcribieron los datos a SPSS y llevaron a cabo el análisis estadístico. Redactaron el informe final y el manuscrito para publicación de los resultados.

Aspectos estadísticos

Procesamiento de datos.

Para las variables cuantitativas se usan medidas de tendencia central (medias con desviaciones estándar o medianas con rangos según sea la distribución de los datos) y para las cualitativas frecuencias simples y proporciones.

Tamaño de muestra

Dado que se estudiaron a todas las pacientes que cumplieron los criterios de selección atendidos en el periodo de tiempo propuesto no se calcula tamaño de muestra.

Aspectos éticos

(a) De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como sin riesgo y se realizará en una población vulnerable como lo es la mujer embarazada.

(b) Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas

(c) Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta y a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, se autorizó por los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud que se llevó a cabo sin consentimiento informado.

(d) Las pacientes no obtendrán algún beneficio, sin embargo, se espera que los resultados nos permitan conocer mejor la enfermedad, dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se van a revisar de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

(e) En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes. Lo anterior aplica particularmente cuando se usen fotografías corporales, en cuyo caso se hará una carta expreso para tal fin.

(g) La muestra estará conformada por todos los pacientes que cumplan los criterios de selección.

(h) Forma de otorgar los beneficios a las participantes: no aplica.

Recursos y financiamiento

Recursos humanos

Investigador principal.

El doctor Moisés Zeferino Toquero médico cirujano, es médico especialista en Cirugía General con subespecialidad en cirugía oncológica, certificado con recertificación vigente por el Consejo Mexicano de Oncología.

Trayectoria de más de 25 años en el Instituto Mexicano del Seguro Social, actualmente Encargado de la Dirección Médica desde 15 de mayo 2018 a la fecha, Jefe de Servicio de Oncología Quirúrgica de septiembre 2015 a mayo 2018 en la UMAE HGO N. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” CMN La Raza IMSS, Cirujano Oncólogo adscrito al servicio de Ginecología Oncológica de marzo 2000 a septiembre 2015, en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital Luis Castelazo Ayala IMSS, Director de Hospital Rural IMSS-Solidaridad 1992-1997.

Actividades de investigación, 8 publicaciones originales, revistas indexadas y 16 tesis asesadas de posgrado

Recursos materiales

Se utilizaron exclusivamente las herramientas de trabajo de Instituto Mexicano del Seguro Social, expediente clínico, expediente electrónico ECE, Synapse, HisWeb. Donde se obtuvo la información requerida para la culminación del proyecto de investigación.

Recursos económicos

Este estudio se realizó por medio de recursos del hospital y de los investigadores, no fue necesario requerimiento de financiamiento externo.

Resultados

En el periodo comprendido entre enero del 2012 a diciembre del 2018, se encontraron 12 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y son nuestro universo de trabajo. En el periodo de estudio encontramos 2 casos de cáncer de mama asociado al embarazo cada año, lo que representa una frecuencia de 1 caso por cada 2500 recién nacidos. Se trata de un grupo heterogéneo de pacientes, donde el rango de edad fue de 27 a 40 años, con una media 35 ± 3.4 años. Todas las pacientes tenían origen latino.

Dentro de los factores de riesgo encontramos

Índice de masa corporal. Cinco pacientes (41.7%) se encontraban en su peso normal, 4 se encontraba en pre obesidad (33.3%) y 3 con obesidad grado 1 (25%).

Menarca. Se reportó que 10 pacientes iniciaron menarca después de los 9 años (83.3%) y solo 2 de las 12 pacientes el inicio de la menarca fue antes de los 9 años (16.3%).

Número de embarazos previos: Cuatro de las 12 pacientes fueron primigestas (33.3%), 2 pacientes (16.7%) fueron secundigestas y 6 pacientes (50%) tenían más de 2 embarazos previos al actual.

Uso de anticonceptivos. De las 12 pacientes, 5 no tenían antecedente de uso de hormonales, 7 pacientes (58.3%), tuvieron antecedente de uso de hormonales, de las cuales 4 utilizaron hormonales orales (33.3%), 1 utilizo hormonal transdérmico (8.3%) y otras 2 usaron otro hormonal (16.7%), Sin embargo, ninguna de ellas fue usuaria de hormonales por al menos 5 años.

Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y antecedentes gineco-obstétricos de 12 pacientes con Ca de mama y embarazo

	n (%)	Promedio y DE
Edad		35 ± 3.4
IMC	12	
Normal		
18.5-24.9	5 (41.7)	
Pre obesidad:		
25.0-29.9	4 (33.3)	
Obesidad I		
30.0-34.9	3 (25.0)	
Etnia		
Latina	12 (100)	
Menarca		
< 9 años	2 (16.7)	
> 9 años	10 (83.3)	
Número de embarazos		
Primigesta	4 (33.3)	
Secundigesta	2 (16.7)	
Multigesta	6 (50)	

Características clínicas de las pacientes al momento del diagnóstico

El tamaño tumoral en medición clínica a su diagnóstico fue en promedio de 9.1 \pm 3.0 cm, el rango fue de 5 hasta 15 centímetros.

Por el TNM, de las 12 se encontró que 10 pacientes tuvieron un T3 (media >5 cm) (83.3%) y 2 fueron T4D (cualquier tamaño e inflamatorio) (16.7%).

Ganglios clínicos: De las 12 pacientes todas las pacientes tuvieron ganglios palpables, por el TNM, 5 pacientes se clasificó N1 (41.7%), 3 pacientes N2 (25%) y 3 pacientes N3 (25%).

Metástasis. Del total de pacientes, 9 casos (75%) no tenían metástasis al momento del diagnóstico y 3 (25%) se encontraron con metástasis. Con estos datos se realizó tipificación clínica, quedando como EC IIB en 1 paciente (8.3%), 6 pacientes en EC IIIA (50%), 1 en IIIB (8.3%), 1 en IIIC (8.3%) y 3 con IVB (25%). Tabla 2 y 3.

Tabla 2. Características clínicas del tumor en 12 pacientes con Ca de mama y embarazo

Tamaño tumoral clínico en cm		Tamaño tumoral clínico		Ganglios clínicos		Metástasis	
Promedio, de.	9.1 \pm 3.0	T3	10 (83.3)	Nx	1 (8.3)	No	9 (75.0)
Mínimo	5	T4d	2 (16.7)	N1	5 (41.7)	Óseo	1 (8.3)
Máximo	15			N2	3 (25.0)	SNC	1 (8.3)
Rango	10			N3	3 (25.0)	Mediastino	1 (8.3)
percentil 50	9.5						

Tabla 3. Etapa clínica en 12 pacientes con Ca de mama y embarazo

Etapa clínica		
IIB		1 (8.3)
IIIA		6 (50)
IIIB		1 (8.3)
IIIC		1 (8.3)
IVB		3 (25.0)

Diagnostico

El diagnóstico de cáncer se realizó en 10 pacientes durante el embarazo y en 2 durante el puerperio. En las pacientes embarazadas, el diagnóstico se realizó desde la semana 10 hasta la semana 38, con un promedio de 24.8 ± 10.7 semanas de gestación. Tabla 4.

Tabla 4. Edad gestacional en las 12 pacientes
Semanas de gestación

Promedio \pm de	24.8 ± 10.7
Mínimo	10
Máximo	38
Rango	28
percentil 50	24.1

El inicio de tratamiento en 4 pacientes fue durante el embarazo con un rango de 11 a 26 semanas gestación, promedio 18.7 ± 6.6 , 7 iniciaron durante el puerperio (una de ellas fue porque no aceptó quimioterapia durante la gestación) y 1 paciente no se inició tratamiento ya que llegó etapa clínica IVB. Tabla 5.

Tabla 5. Semanas de gestación al inicio del tratamiento

Semanas de gestación	
Promedio \pm d.e.	18.7 \pm 6.6
Mínimo	11
Máximo	26
Rango	15
percentil 50	19

La interrupción del embarazo se realizó entre las 33 semanas y 38 semanas de gestación, con un promedio de 36.5 \pm 1.7 semanas.

El motivo de la interrupción fue en 5 pacientes (41.6%) las cuales recibieron quimioterapia neoadyuvante llegaron al término de la gestación, 3 pacientes (25%) el diagnóstico se realizó al término del embarazo, 2 paciente (16.3%) mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y 2 paciente (16.3%) no procede ya que llegaron en el puerperio. Tabla 6.

Tabla 6. Características de la interrupción del embarazo

Semanas de gestación interrupción del embarazo		
promedio \pm d.e.	36.5 \pm 1.7	
Mínimo	33	
Máximo	38	
Rango	5	
Percentil 50	37	
Motivo de interrupción		
Llegó a término el embarazo	5	(41.6)
Diagnóstico se realizó al término del embarazo	3	(25)
Estatismo	1	(8.3)
Progresión	1	(8.3)
No procede	2	(16.3)

Vía de resolución de la gestación: De los 12 casos, en 7 (58.3%) se resolvió vía cesárea y el (41.6%) vía vaginal, de estos 11 llegaron a término y solo 1 caso se interrumpió a las 33 sdg por progresión de la enfermedad. Tabla 7.

Tabla 7. Resolución del embarazo
en las 12 pacientes
Vía resolución

Parto	5 (41.7)
Cesárea	7 (58.3)

Descripción del tratamiento realizado

Tratamiento primario: Ocho pacientes (66.7%) recibió quimioterapia neoadyuvante, 2 (16.7%) se sometieron a tratamiento quirúrgico, 1 (8.3%) Radioterapia y 1 (8.3%) acudió por primera vez a nuestro servicio en malas condiciones generales, se diagnosticó EC IV por metástasis a mediastino y sistema nervioso central, no dio oportunidad a instituirle tratamiento y falleció a los 4 días de llegar a nuestra institución. Tabla 8.

De las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, se operaron 6 pacientes post-quimioterapia y tuvieron respuesta completa 1 (8.3%), respuesta parcial 4 (33.3%), estatismo 1 (8.3%) y progresión 2 (16.7%), posterior a la quimioterapia 6 (50%) se sometieron a tratamiento quirúrgico y otro 6 (50%) no fue posible. Tabla 8.

Tabla 8. Tratamientos y sus respuestas en las pacientes con cáncer de mama y embarazo

Tratamiento primario		
Ninguno	1	(8.3)
Quimioterapia neoadyuvante	8	(66.7)
Cirugía	2	(16.7)
Radioterapia	1	(8.3)
Tipo de respuesta quimioterapia neoadyuvante		
No recibió tratamiento	4	(33.3)
Completa	1	(8.3)
Parcial	4	(33.3)
Estatismo	1	(8.3)
Progresión	2	(16.7)
Tratamiento quirúrgico posterior a quimioterapia neo		
No	6	(50)
Si	6	(50)

De las que se sometieron a tratamiento quirúrgico 8 pacientes (66.7%) se realizó mastectomía radical modificada, 1 (8.3 %) mastectomía simple, y 3 (25%) no se realizó tratamiento quirúrgico solo toma de biopsia. Tabla 11

Tres pacientes (25%) recibieron Quimioterapia adyuvante, de las cuales 1 paciente fue por persistencia de la enfermedad y las otras 2 se sometieron a realizar tratamiento quirúrgico primario por lo que se les dio adyuvancia posterior.

En cuanto a la radioterapia 3 pacientes (25%) recibieron neoadyuvante, 5 (41.7%) adyuvante, dosis recibida 5 (41.7%) 50 GY en 25 FX. Tabla 9

Tabla 9. Tratamientos y sus respuestas en las pacientes con cáncer de mama y embarazo

Tipo de cirugía		
No	3	(25.0)
Mastectomía simple	1	(8.3)
Mastectomía radical	8	(66.7)
Respuesta a quimioterapia neoadyuvante posterior a cirugía		
No recibió tratamiento	10	(83.3)
Completa	1	(8.3)
Aún no termina ciclos	1	(8.3)
Quimioterapia adyuvante		
No	9	(75)
Si	3	(25)
Radioterapia neoadyuvante		
No	9	(75)
Si	3	(25)
Radioterapia adyuvante		
No	7	(58.3)
Si	5	(41.7)
Dosis de radioterapia		
No	4	(33.3)
50 GY en 25 FX	5	(41.7)
42.56 GY en 16 FX	1	(8.3)
9 FX	1	(8.3)
Teleterapia holocráneo 30 G	1	(8.3)

Los quimioterápicos utilizados fueron las Antraciclinas, Alquilantes, Antimetabolitos, Taxanos, Platinos y otros como el Vinorelbine.

Antraciclinas en 10 pacientes de las 12 se usaron, Epirubicina 8 pacientes (66.7%) y Epirubicina con Doxorubicina 2 (16.7%).

Alquilantes se administró en 7 pacientes (58.3%) Ciclofosfamida y en 3 (25%) Ciclofosfamida con Capecitabine.

Antimetabolitos se administraron en 4 pacientes (33.3%) Gemcitabina y 2 (16.7%) 5-Fluoracilo.

Taxanos se administraron en 5 pacientes (41.7%) Paclitaxel, (33.3%) Docetaxel y 1 (8.3%) combinación de Docetaxel/Paclitaxel

Otros fármacos utilizados Vinorelbine se administraron en 2 pacientes (16.7%).

Hormonoterapia y terapia blanco. Recibieron 5 pacientes, de las cuales todas se encontraban ya en el periodo del puerperio, según la inmunohistoquímica recibieron Tamoxifeno 2 pacientes (16.7%), trastuzumab en 2 (16.7%) y trastuzumab con Letrozol en 1 (8.3%). Tabla 10.

Tabla 10. Quimioterapia y Hormonoterapia

Antraciclinas	
No	2 (16.7)
Epirubicina	8 (66.7)
Epirubicina/ Doxorubicina	2 (16.7)
Alquilante	
No	2 (16.7)
Ciclofosfamida	7 (58.3)
Ciclofosfamida/ Capecitabine	3 (25)
Antimetabolito	
No	6 (50)
5-Flouracilo	2 (16.7)
Gemcitabina	4 (33.3)
Taxano	
No	2 (16.7)
Paclitaxel	5 (41.7)
Docetaxel	4 (33.3)
Paclitaxel/Docetaxel	1 (8.3)
Platinos	

No	6 (50)
Carboplatino	5 (41.7)
Cisplatino / Carboplatino	1 (8.3)
Otros	
No	10 (83.3)
Vinorelbine	2 (16.7)
Terapia blanco-Hormonoterapia	
No	7 (58.3)
Tamoxifeno	2 (16.7)
Trastuzumab	2 (16.7)
Trastuzumab/ Letrozol	1 (8.3)

Descripción de las características patológicas del cáncer

Tamaño tumoral patológico: De las 12 pacientes solo se obtuvieron 9 reportes del tamaño tumoral ya que en las otras 3 pacientes no se realizó tratamiento quirúrgico solo toma de biopsia, El intervalo del tamaño tumoral patológico vario de (0.5 a 12 cm); con una media de 4 cm. Tabla 11.

Tabla.11 Características histopatológicas del tumor en 12 pacientes con Ca de mama y embarazo

Tamaño tumoral patológico en cm	
0	3 (25)
0.5	1 (8.3)
1	2 (16.7)
2	2 (16.7)
3	1 (8.3)
4	1 (8.3)
11	1 (8.3)
12	1 (8.3)

Se clasifico 3 pacientes en TX (no se puede evaluar) representando un 25%, se encontró con mayor frecuencia T2 (El tumor mide >20 mm, pero ≤50 mm en su mayor dimensión), con un 33.3 %, seguida T1c (El tumor mide >10 mm, pero ≤20 mm en su mayor dimensión) con un 16.7%, y el resto con T1a (El tumor mide >1 mm, pero ≤5 mm en su mayor dimensión), T3 (El tumor mide >50 mm en su mayor dimensión) y T4b (infiltra piel) cada uno con un 8.3%.

Estatus ganglionar. De las 12 pacientes solo se obtuvieron 9 reportes del número de ganglios que se retiraron durante disección radical de axila, se clasificaron en Nx a 3 pacientes ya que no se pudieron evaluar con un (25%), N0 (25%) (cuando no había ganglios), N1 (8.3%) (entre uno y tres ganglios axilares) y N2 (41.7%) (cuatro a nueve ganglios)

Tipo histológico. Del total de las 12 muestras, la estirpe histología más común fue le carcinoma ductal infiltrante con un 66.7%, seguido de lobulillar infiltrante con un 25% y 1 caso de mixto lobular-ductal con un 8.3%

Grado histológico. De las 12 muestras, el grado histológico más frecuente fue alto grado con un 50%, seguido de moderadamente diferenciado con un 41.7% y solo uno bien diferenciado con un 8.3%

Permeación linfovascular. De las 12 muestras, todas se reportó permeación linfovascular con 100%. Tabla 12.

Tabla 12. Cirugía oncológica, características del tumor y ganglios, datos histopatológicos

Tamaño patológico	
Tx	3 (25)
T1 A	1 (8.3)
T1 C	2 (16.7)
T2	4 (33.3)
T3	1 (8.3)
4 b	1 (8.3)

Estatus ganglionar	
Nx	3 (25)
N0	3 (25)
N1	1 (8.3)
N2	5 (41.7)
Tipo histológico	
Lobulillar infiltrante	3 (25)
Ductal infiltrante	8 (66.7)
Mixto	1 (8.3)
Grado histológico	
G1 grado bajo	1 (8.3)
G2 Grado medio	5 (41.7)
G3 grado alto	6 (50)
Permeación linfovascular	12 (100)

Receptores hormonales. De todos los carcinomas los receptores estrógenos se encontraron positivos en un (66.7%), negativo en un (25%) y solo en (8.3%) no se realizó inmunohistoquímica.

Los receptores progesterona se encontraron positivos en un (58.3%), negativo en un (33.3%) y en (8.3%) no se realizó inmunohistoquímica.

En relación al Her2neu, se encontraron positivos (16.7%), negativos (75%) y en (8.3%) no se realizó.

Inmunohistoquímica. De ellas el (50%) fueron triple negativo, seguido de luminal B (25%), Luminal A (8.3%), Her 2 puro (8.3%) y en una no se realizó inmunohistoquímica. Tabla 13.

Tabla 13. Receptores hormonales, Her 2 new, subtipo molecular y quimioterapia en las 12 pacientes estudiadas

Receptores estrógeno	
Negativo	8 (66.7)
Positivo	3 (25.0)
Sin resultado	1 (8.3)
Receptores progesterona	
Negativo	7 (58.3)
Positivo	4 (33.3)
Sin resultado	1 (8.3)
Her 2 new	
Negativo	9 (75.0)
Positivo	2 (16.7)
Sin resultado	1 (8.3)
Subtipo molecular	
Luminal A	1 (8.3)
Luminal B	3 (25)
Her 2 puro	1 (8.3)
Triple negativo	6 (50)
Quimioterapia	
No	2 (16.7)
Si	10 (83.3)

Descripción de la respuesta al tratamiento

Cuatro de las pacientes se encontraron libres de enfermedad después del tratamiento a 18,19,29 y 72 meses de seguimiento.

Dos pacientes se encuentran vivas con actividad tumoral sistémica y loco regional a 16 y 22 meses de seguimiento.

Seis pacientes murieron por enfermedad neoplásica en un lapso de 0 hasta 27 meses del diagnóstico. Tabla 14,15,16.

Tabla 14. Respuesta a tratamiento

Libre de enfermedad	4 (33.3)
Progresión	7 (58.3)
Persistencia	1 (8.3)

Tabla 15. estado actual (año 2019) de las 12 pacientes estudiadas

Estado actual		
Viva sin actividad tumoral		4 (33.3)
Viva con actividad tumoral		2 (16.7)
Muerta con actividad tumoral		6 (50)

Tabla 16. Se presentan los meses de seguimiento de las 12 pacientes con cáncer de mama y embarazo.

	Promedio \pm d.e.	Mínimo	Máximo	Rango	Percentil 50
Seguimiento (meses)	19.6 \pm 18.7	0	72	72	17

Periodos tiempo

El tiempo de ingreso a nuestra unidad y la toma de biopsia en nuestra unidad fue de 3.7 ± 2.8 días, 3 de las pacientes llegaron con biopsia de su hospital general de zona y el promedio de días fue 33.6 en llegar a nuestra unidad.

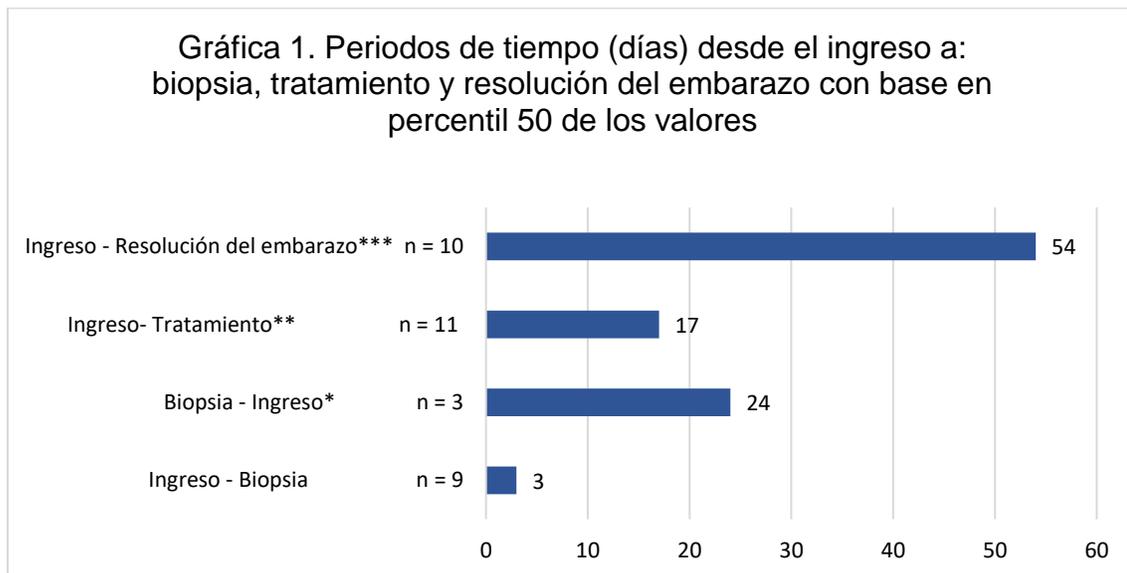
Del ingreso al inicio del tratamiento fue un promedio de 47.9 ± 62.0 días.

Y se su ingreso a la resolución del embarazo fue 75.4 ± 71.2 días. Tabla 17 y Figura 1.

Tabla 17. Periodo de tiempo medido en días a partir del momento del ingreso y la realización de biopsia, inicio de tratamiento y la resolución del embarazo

Ingreso - Biopsia n = 9		Biopsia - Ingreso* n = 3		Ingreso- Tratamiento** n = 11		Ingreso - Resolución del embarazo*** n = 10	
Promedio	3.7±	Promedio	33.6	Promedio	47.9	Promedio	75.4
± d.e.	2.8	± d.e.	± 30.6	± d.e.	± 62.0	± d.e.	± 71.2
Mínimo	1	Mínimo	9	Mínimo	4	Mínimo	2
Máximo	8	Máximo	68	Máximo	212	Máximo	172
Rango	7	Rango	58	Rango	208	Rango	170
Percentil 50	3	Percentil 50	24	Percentil 50	17	Percentil 50	54

*Biopsia realizada en HGZ previo al ingreso a la UMAE HGO 3 CMR, **Una paciente rechazó tratarse, ***Dos pacientes estaban en puerperio



Discusión

El cáncer de mama asociado al embarazo sigue siendo una patología poco frecuente en nuestro país, por lo que no existen estudios con gran número de pacientes. Nuestra Unidad Médica es un centro de referencia para esta patología, sin embargo, deben existir algunos casos que no están documentados. Nuestro universo de trabajo recopiló solo 12 pacientes, que si bien son pocas, reflejan las características clínicas y sobre todo lo disímulo de los tratamientos y utilizados en una misma Unidad Médica.

Nuestro estudio muestra resultados similares a los reportados en la literatura mundial en cuanto a edad, número de gestas al diagnóstico o puerperio y sobre todo a que los tumores se diagnostican en etapas avanzadas. (8,10)

Wang, et al. Realizó un estudio de 10 años, se identificaron 142 pacientes con cáncer de mama asociado, donde el tamaño clínico medio fue de 5,5 cm y se observó afectación nodal clínica en el diagnóstico en el 60,6% de los pacientes. (17) Situación que corresponde a lo encontrado por nosotros en el presente estudio (promedio de 9.1 ± 3.0 y afección ganglionar en todas nuestras pacientes).

Las pacientes con cáncer de mama y embarazo presentan una etapa más avanzada al momento del diagnóstico entre la etapa 2 y la etapa 3. (20) En nuestro caso se encontraron etapas clínicas avanzadas EC IIIA (50%), 1 en IIIB (8.3%), 1 en IIIC (8.3%) y 3 con IVB (25%), lo que traduce que es acorde a la literatura consultada.

En las mujeres embarazadas el subtipo histológico más común son los carcinomas ductales invasivos, seguidos por los carcinomas lobulillares invasivos. (22)

La probabilidad de formación de metástasis aumenta con el aumento del tamaño del tumor, independientemente del número de metástasis ganglionares.

(24) El intervalo del tamaño tumoral patológico vario de (0.5 a 12 cm); con una media de 4 cm, por lo que traduce que es acorde a la literatura consultada.

Genin et al, observo que el estado ganglionar se observó afectación de los ganglios linfáticos axilares en el 36% de los tumores cáncer de mama asociados al embarazo. (26) en nuestro estudio 6 pacientes (50%) tuvieron afección ganglionar, N1 (8.3%) (entre uno y tres ganglios axilares) y N2 (41.7%) (cuatro a nueve ganglios).

El alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia a metástasis, recurrencias tumorales, muerte por enfermedad metastásica, menor intervalo libre de enfermedad y sobrevivida global más corta. Wang, et al. Identifico que el 41.5% de los casos fue de grado II y el 17.0% de los casos de grado III. (19, 17, 23) en nuestro estudio el grado histológico más frecuente fue alto grado con un 50%, seguido de moderadamente diferenciado con un 41.7% y solo uno bien diferenciado con un 8.3%.

El cáncer de mama asociado al embarazo suele presentarse con mayor frecuencia patrones patológicos adversos, como la negatividad del receptor de estrógeno (ER) α y del receptor de progesterona (PR) y la positividad del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (21). En nuestro estudio receptores estrógenos se encontraron positivos en un (66.7%), receptores progesterona se encontraron positivos en un (58.3%) y al Her2neu, solo se encontraron positivos (16.7%), lo que difiere con la bibliografía consultada con nuestra población.

El tratamiento óptimo para el cáncer de mama incluye un enfoque multimodal, individualizado teniendo en cuenta la edad del embarazo en el momento del diagnóstico, las preferencias del paciente y el estadio de la enfermedad que incluye cirugía, quimioterapia y radiación. (29,33). En nuestro estudio se encontró mismo manejo sin embargo el retraso en el diagnóstico fue lo que incremento el peor pronóstico en nuestras pacientes.

En nuestro estudio la mayoría (66.7%) fueron sometidos a mastectomía radical modificada, probablemente como resultado de la etapa clínica avanzada. La cirugía es un procedimiento seguro durante cualquier trimestre del embarazo. La revisión de Woo et al. Concluyó que la mastectomía radical modificada con disección axilar se considera la mejor opción para las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el primer trimestre, que deciden continuar el embarazo (32,34).

Entre nuestros pacientes, al 83.3% se les administró quimioterapia, incluyendo al 66.7%% se le administró quimioterapia neoadyuvante como resultado de una etapa avanzada. Se han usado diferentes regímenes de quimioterapia para el tratamiento de cáncer de mama gestacional. Los regímenes basados en antraciclinas y los taxanos (32,35). Según la guía NCCN los datos del estudio prospectivo de la universidad de Texas, indican que la quimioterapia FAC (5-fluorouracilo 500 mg / m² iv día 1 y 4, doxorubicina 50 m² por infusión iv durante 72 horas, y ciclofosfamida 500 mg / m² iv día 1) (18)

La radioterapia está contraindicada durante el embarazo; la exposición del feto a la radiación ionizante en el útero, debido a sus efectos teratogénicos, la dosis para irradiación terapéutica de la mama o la pared torácica es 50 Gy. (31,32,34) En nuestro estudio la dosis recibida 5 (41.7%) 50 GY en 25 FX, la cual fue la misma dosis recibida en el puerperio.

Pronóstico

El pronóstico de las mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo sigue siendo controvertido. Algunos grandes estudios retrospectivos han informado que la se asoció con un mayor riesgo de muerte específica o recurrencia, independientemente de la edad del paciente, el tamaño del tumor o las características patológicas. (26)

Un metaanálisis recientemente publicado de 30 estudios de cáncer de mama asociado al embarazo sugiere además que las madres diagnosticadas después

del parto tienen una supervivencia global (SG) significativamente peor (pHR 1.84, IC 95%: 1.2–2.65) en comparación con los casos de cáncer de mama no cáncer de mama asociado al embarazo. (42) En nuestro estudio las 2 pacientes que se diagnosticaron en el puerperio llegaron etapa clínica IVb, las cuales tuvieron peor pronóstico un seguimiento de 0 a 3 meses.

Conclusión

Nuestro universo de trabajo no tiene una muestra suficiente de pacientes para poder formar conclusiones definitivas. Sin embargo, encontramos que los datos demográficos, clínicos y patológicos son similares a los reportados en la literatura, principalmente en que son pacientes jóvenes y se diagnostican en etapas avanzadas, con tumores poco diferenciados y triple negativo en un alto porcentaje comparados con el mismo grupo etario, pero no embarazadas. Llama la atención que en el 25 % de las pacientes se les diagnosticó la neoplasia en el tercer trimestre de la gestación y a otro 25% en el puerperio, lo que muestra la poca acuciosidad en la exploración física durante esta etapa de la vida de las mujeres porque el clínico no piensa en la posibilidad de la existencia de esta neoplasia durante el embarazo y la incapacidad para diagnóstico en primer nivel de atención.

En 30% de las pacientes el tratamiento neoadyuvante se retrasó hasta la resolución del embarazo y 2 paciente son aceptaron quimioterapia hasta haber sido resuelto el embarazo, lo que perjudicó su pronóstico. Consideramos que tanto la paciente como el equipo médico tratante no tienen totalmente clara la posibilidad de iniciar con seguridad el tratamiento durante el embarazo.

Es imperante conformar un equipo multidisciplinario que aplique guías de práctica clínica ya validadas mientras se formaliza un equipo local multidisciplinario, para la elaboración de unas propias que uniformen el tratamiento actualizado y se provea de difusión a primero y segundo nivel de atención para la detección más oportuna de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Beadle M; Woodward A. The Impact of Pregnancy on Breast Cancer Outcomes in Women ≤ 35 Years. NIH Public Access. 2011;115:1174–84.
2. Miniño A.; Kochanek J. Death in the United States. Natl Cent Heal Stat. 2009;1–8.
3. Globocan, estimate breast cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, 2012 [Internet]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>
4. Palacio-Mejía S., Lazcano-Ponce E. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. Salud pública Méx. 2009;51:208–19.
5. Institute NC. Reproductive History and Cancer Risk [Internet]. national cancer institute NIH. 2018. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/hormones/reproductive-history-fact-sheet>
6. Andersson T, Johansson A, Hsieh C. Increasing Incidence of Pregnancy-Associated Breast Cancer in Sweden. Am Coll Obstet Gynecol. 2009;114:568–72.
7. Pérez-Quintanilla M., Vazquez-Romo R. Cáncer de mama y embarazo : experiencia. Rev Mex Mastol. 2014;87–90.
8. Amant F., Loibl S., Neven P. Malignancies in Pregnancy. Lancet. 2012;570–9.
9. Abenhaim H, Azoulay L, Holcroft C. Incidence, Risk Factors, and Obstetrical Outcomes of Women with Breast Cancer in Pregnancy. The Breast. 2012;564–8.
10. Langer A, Mohallem M, Stevens D. A single-institution study of 117

- pregnancy-associated breast cancers (PABC): Presentation , imaging , clinicopathological data and outcome. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95:435–41.
11. Chertorivski-Woldenberg S. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. *Inst Nac salud publica*. 2012;1–32.
 12. Kessous R, Davidson E, Meirovitz M. Prepregnancy obesity : a risk factor for future development of ovarian and breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2017;151–5.
 13. Zolfaroli I, Tarín JJ, Cano A. The action of estrogens and progestogens in the young female breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;18:1–4.
 14. Winters S, Martin C, Murphy D. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier Inc.; 2017. p. 1–32.
 15. Desantis C, Fedewa S, Sauer A. Breast Cancer Statistics, 2015: Convergence of Incidence Rates Between Black and White Women. *Ca Cancer J Clin*. 2016;66:31–42.
 16. Cohn D, Ramaswamy B BK. Malignancy and pregnancy, *Maternal-fetal medicine principles and practice*. 7th ed. Elsevier; 2010. 891 p.
 17. Wang B, Yang Y, Jiang Z. Clinicopathological characteristics , diagnosis , and prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Thorac Cancer*. 2019;10:1060–8.
 18. Gradishar JW, Forero A, Pierce LJ. Breast Cancer. *NCCN Natl Compr cancer netwotk*. 2018;155–6.
 19. Cárdenas-Sánchez J., Bargalló-Rocha J., Bautista-Piña V. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Séptima revisión. Elsevier. 2017;1–145.

20. Johansson A, Andersson TM. Stage at diagnosis and mortality in women with pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139:183–92.
21. Isabell J, Froehlich K, Al-kawlani B, Anna C, Jeschke U, Loibl S, et al. Breast cancer , placenta and pregnancy. *Eur J Cancer.* 2019;115:68–78.
22. Salleret L, Mir O, Lass E. Cáncer de mama asociado al embarazo. *EMC - Ginecol Elsevier.* 2018;53:1–6.
23. Pérez-Sánchez VM, Vela-Chavéz T. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. *Inst Nac Cancerol.* 2008;3:7–17.
24. Nicolini A, Ferrari P, Du MJ. Seminars in Cancer Biology Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer : Past , present and future. *Semin Cancer Biol.* 2018;52:56–73.
25. González-Ortega J, Morales Wong M. Factores pronósticos del cáncer de mama Prognostic factors of breast cancer. *Rev Cuba Cirugía.* 2011;50:130–8.
26. Genin A RY. Association with pregnancy increases the risk of local recurrence but does not impact overall survival in breast cancer : A case e control study of 87 cases. *The Breast.* 2019;30:222–7.
27. Vernet T, Sabadell M, Collado C. Cáncer de mama. *Ginecología. Elsevier;* 2018. 598-634 p.
28. Russnes H, Lingjærde C, Børresen-Dale A. Breast Cancer Molecular Stratification From Intrinsic Subtypes to Integrative Clusters. *Am J Pathol.* 2018;187:2152–62.
29. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E. Breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol Breast.* 2009;147:9–14.

30. Yang Y, Chan K, Hsieh F. Pregnancy-Associated Breast Cancer in Taiwanese Women : Potential Treatment Delay and Impact on Survival. *Natl Sci Counc Taiwan*. 2014;1–13.
31. Barnes DM, Newman LA. Pregnancy-Associated Breast Cancer : A Literature Review. *Surg Clin N Am*. 2018;87:417–30.
32. Rovera F, Chiappa C, Coglitore A. Management of breast cancer during pregnancy. *Int J Surg*. 2018;11:64–8.
33. MC Gee W, Doll C. Breast Cancer and Pregnancy. *Early Diagnosis And Treatment Of Cancer: Breast Cancer*. Elsevier Inc.; 2018. 343-353 p.
34. Michael H, Lieselot B, Jos B. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting 5. *Eur J Cancer*. 2010;46:3158–68.
35. Scarfone G, Peccatori FA. Treatment of breast cancer during pregnancy: Regimen selection, pregnancy monitoring and more. *The Breast*. 2018;20:1–6.
36. Framarino M, Sammartino P, Napoli A. Does anthracycline-based chemotherapy in pregnant women with cancer offer safe cardiac and neurodevelopmental outcomes for the developing fetus? *BMC Cancer*. 2017;17:1–9.
37. Asgeirsson KS. Pregnancy-associated breast cancer. *Fed Soc Obstet Gynecol*. 2011;90:158–66.
38. Callihan EB, Gao D, Jindal S, Lyons TR. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138:549–59.
39. Hartman E., Guy E., et all. The prognosis of women diagnosed with breast

- cancer before , during and after pregnancy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160:347–60.
40. Sharma A, Nguyen H. Metástasis cerebrales por cáncer de mama durante el embarazo. *Surg Neurol Int.* 2019;7(Suppl 23):1–9.
 41. Boudy, A, Naoura, I, Selleret, L et al. Propensity score to evaluate prognosis in pregnancy-associated breast cancer : Analysis from a French cancer network. *The Breast.* 2018;40:10–5.
 42. Azim HA, Santoro L, Russell-edu W, Pentheroudakis G, Pavlidis N, Peccatori FA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer : A meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev [Internet].* 2012;38:834–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.06.004>
 43. Johansson A, Andersson T. Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-. *Int J Cancer.* 2018;1354:1343–54.
 44. Larousse, editor. *Gran Diccionario de la Lengua Española.* 23rd ed. 2014.
 45. Dorland's DW. *Pocket Medical Dictionary.* 27th ed. Saunders E, editor. 2004.
 46. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2000. p. 252. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
 47. Calvo-Palacios J. Factores pronósticos anatomopatológicos en el cáncer de mama [Internet]. Departamento de Anatomía Patológica. 2011. Available from: <http://www.conganat.org/icongreso/conferencias/014/index.html>
 48. Mosby's OM. *Medical Dictionary.* 9th ed. Elsevier, editor. 2009.
 49. Bleiweiss M. *Pathology of breast cancer.* Up to date. 2017;

50. Hayes M. Tumor, Node, Metastasis (TNM) staging classification for breast cancer. Literature review current throughg. 2017.
51. Foundation CR, editor. Guía para el Informe de Patología de Cáncer de Seno Su. 2017. 2-36 p.
52. Cancer instituto nacional del. Diccionario de cáncer [Internet]. 2019. Available from: [ww.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario](http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario)

Cronograma

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS-PATOLÓGICAS Y TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL EMBARAZO

ACTIVIDAD	Ene-May 2018	Jun- Ago 2018	Sept - Oct 2018	Nov-Dic 2018	Ene-Mar 2019	Abr-Jun 2019	Jul-Ago 2019
Revisión bibliográfica	X	X	X	X	X	X	
Elaboración y presentación de protocolo		X	X				
Revisión y Autorización del Comité de Investigación				X	X		
Obtención de la información y formulación de base de datos						X	
Procesamiento y análisis de datos						X	
Elaboración del informe (Tesis)							X
Divulgación de los resultados							X

Anexo 1. Carta de consentimiento informado

	<p align="center"> INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS) </p>
<p align="center">CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</p>	
Nombre del estudio:	<p align="center">CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS-PATOLÓGICAS Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL EMBARAZO</p>
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Ciudad de México, México. 1 / julio / 2019
Número de registro:	R-2019-3504-016
Justificación y objetivo del estudio:	No aplica
Procedimientos:	No aplica
Posibles riesgos y molestias:	No aplica
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	No aplica
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	No aplica
Participación o retiro:	No aplica
Privacidad y confidencialidad:	<p>En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas</p>
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<p>No autoriza que se tome la muestra. Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</p>
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica
Beneficios al término del estudio:	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. Moisés Zeferino Toquero
Colaboradores:	Dra. Loira Gisselle Lara Morado
<p>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx</p>	
<p align="center">_____ Nombre y firma del sujeto</p>	<p align="center">_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p>
<p align="center">Testigo 1 _____ Nombre, dirección, relación y firma</p>	<p align="center">Testigo _____ Nombre, dirección, relación y firma</p>
<p>Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio</p>	
<p align="right">Clave: 2810-009-013</p>	

Anexo 2. Instrumento de recolección de datos

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS-PATOLÓGICAS Y RESULTADOS DEL
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL
EMBARAZO**

Folio: _____

ANTECEDENTES			
Edad	años	Peso	kg
Etnia	1. Latino 2. Afroamericano 3. Caucásico 4. Asiático 5. Otro	Talla	cm
Menarca	0. No (menarca > 9 años) 1. Si (menarca ≤ 9 años)	IMC	1. Peso bajo: <18.5 2. Peso normal: 18.5-24.99 3. Sobrepeso: ≥25.00 4. Preobesidad: 25.00-29.99 5. Obesidad clase i: 30.00-34.99 6. Obesidad clase ii: 35.00-39.99 7. Obesidad clase iii: ≥40
Uso anticonceptivos hormonales	0. No 1. Orales 2. Inyectable 3. Transdérmico 4. Otros	Gestas	1. Primigesta 2. Secundigesta 3. multigesta
PATOLOGICOS			
Tipo histológico	1. Lobulillar in Situ. 2. Ductal in Situ. 3. Lobulillar infiltrante. 4. Ductal Infiltrante. 5. Otros.	Estatus ganglionar	Numero de ganglios
Tamaño tumoral	cm	Invasión linfocascular	0. No 1. Si
Grado histológico	1.G1: Bien diferenciado (grado bajo) 2.G2: Moderadamente diferenciado (grado intermedio)	Etapa clínica	1. In situ 2. I

	3.G3: Indiferenciado (grado alto)		3. IIA. 4. IIB. 5. IIIA. 6. IIIB. 7. IIIC. 8. IV
Receptores hormonales	0. 0 (sin receptores) 1. 1+ (una pequeña cantidad de células tiene receptores) 2. 2+ (una cantidad mediana de células tiene receptores) 3. 3+ (una gran cantidad de células tiene receptores)	Her 2 New	0. 0 (negativo) 1. 1+ (negativo) 2. 2+ (equivoco) 3. 4. 3+ (positivo está sobre expresada)
TRATAMIENTO			
Cirugía	0. No 1. Mastectomía simple. 2. Mastectomía radical modificada. 3. Otras		
Quimioterapia	0. No 1. Si (¿cuál?)		
Periodo libre de enfermedad	meses	Progresión antes de 6 meses	0. No 1. Si (¿dónde?)
Recaída después de 6 meses	0. No 1. Si (¿dónde?)	Metástasis	0. No 1. Si (¿dónde?)
Estado actual de la paciente	1.Viva sin actividad tumoral 2.Viva con actividad tumoral 3.Muerta sin actividad tumoral 4.Muerta con actividad tumoral 5.Perdida sin actividad tumoral 6.Perdida con actividad tumoral	Seguimiento en meses	

Anexo 3. Estadificación

Estadificación			
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	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	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

©2015 Masson Doyma México S.A. **Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario.**

Anexo 4. Grado histológico

Scarff-Bloom-Richardson (SBR)

- Formación de túbulos:
 - Calificación de 1: 75% o más del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 2: 10% a 75% del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 3: Menos de 10% del tumor compuesto por túbulos.
- Grado nuclear:
 - Calificación de 1: Núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa.
 - Calificación de 2: Núcleo con moderada variación en tamaño y forma, puede observarse nucléolo poco aparente.
 - Calificación de 3: Núcleo con marcado incremento en tamaño, forma y contornos irregulares, 2 o más nucléolos prominentes, cromatina gruesa.
- Número de mitosis:
 - Calificación de 1: Menos de 10 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.
 - Calificación de 2: De 10 a 20 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.
 - Calificación de 3: Más de 20 mitosis en 10 campos de gran aumento.

Se deberán reportar por separado los 3 parámetros mencionados y el puntaje final para determinar el grado histológico, el cual será como sigue:

- GRADO I: 3 a 5 puntos.
- GRADO II: 6 a 7 puntos.
- GRADO III: 8 a 9 puntos.

© 2015 Masson Doyma México S.A. **Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario.**

Anexo 5. Subtipo molecular**Tabla 3. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por IHQ según este consenso.**

Subtipo de acuerdo al Consenso de Colima 2015	Aproximación por inmunohistoquímica
Luminal A	RE +, RP > 20%, Ki67 < 20% GH 1 o 2, y HER2 -
Luminal B	RE +, RP < 20%, Ki67 < 20% GH 3 y HER2 + o -
HER-2	HER2 +, RE y RP -
Triple negativo	RE -, RP - y HER2 -

©2015 Masson Doyma México S.A. **Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario.**