



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“SERIE DE EMBARAZO EN MUJERES JÓVENES Y CÁNCER DE
MAMA”**

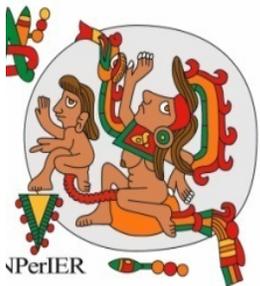
TESIS
Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN
“GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA”

PRESENTA:
Dr. Gabriel Vazquez Castellanos

Dr. Norberto Reyes Paredes
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

Dra. Ana Cristina Arteaga Gómez
Asesora de Tesis

Dr. Enrique Reyes Muñoz
Asesor Metodológico



CIUDAD DE MÉXICO

2020



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

“SERIE DE EMBARAZO EN MUJERES JÓVENES Y CÁNCER DE MAMA”



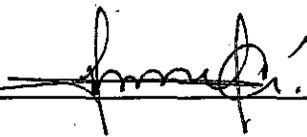
DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DR. NORBERTO REYES PAREDES

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



DRA. ANA CRISTINA ARTEAGA GÓMEZ

Directora de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

Asesor metodológico
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Dedicatoria

A los amores de mi vida

Agradecimientos

A las pacientes del Instituto Nacional de Perinatología

A los excelentes médicos y maestros del Instituto Nacional de Perinatología

Información de los autores

Gabriel Vazquez Castellanos

Médico Residente

Especialidad de Ginecología y Obstetricia,

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".

Montes Urales 800, Colonia Lomas de Virreyes, 11000.

Ciudad de México, México

Correo electrónico: gabvazcas@hotmail.com

Dra. Ana Cristina Arteaga Gómez

Especialidad de Ginecología Oncológica,

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".

Montes Urales 800, Colonia Lomas de Virreyes, 11000.

Ciudad de México, México

Correo electrónico: acaarteaga@yahoo.com.mx

Índice

1. Marco teórico
 - 1.1 Factores de riesgo para cáncer de mama
 - 1.2 Tipos clínico - patológicos de cáncer de mama
 - 1.3 Cuadro clínico
 - 1.4 Métodos diagnósticos del cáncer de mama
 - 1.5 Etapificación del cáncer de mama
 - 1.6 Tratamiento del cáncer de mama en el embarazo
 - 1.6.1 Tratamiento quirúrgico
 - 1.6.2 Tratamiento sistémico
 - 1.6.3 Terapia endócrina
 - 1.7 Pronóstico del cáncer de mama en el embarazo
 - 1.8 Resultados perinatales en cáncer de mama y embarazo
 - 1.9 Lactancia y planificación familiar
2. Planteamiento del problema
3. Pregunta de investigación
4. Hipótesis de investigación
5. Justificación
6. Objetivos
7. Material y métodos
 - 7.1 Diseño y población de estudio
 - 7.1.1 Tipo de estudio
 - 7.1.2 Tamaño de la muestra
 - 7.1.3 Criterios de inclusión de casos y controles
 - 7.1.4 Criterios de exclusión de casos y controles
 - 7.2 Protocolo clínico
 - 7.3 Diseño estadístico
 - 7.4 Protocolo revisión de la literatura
8. Resultados
9. Discusión
10. Conclusiones
11. Recomendaciones
12. Bibliografía

Mujer joven con cáncer de mama y embarazo: experiencia institucional y revisión de la literatura

Resumen

El cáncer de mama asociado al embarazo se define como la neoplasia maligna de mama que se diagnostica durante el embarazo, lactancia o un año después del parto. La incidencia de cáncer de mama gestacional es de 15 a 35 por cada 100,000 nacimientos vivos y pudiera incrementar por la tendencia actual de las mujeres a posponer el embarazo.

Objetivo

Analizar los resultados perinatales y de anticoncepción en la serie de pacientes jóvenes con cáncer de mama gestacional del Instituto Nacional de Perinatología.

Material y métodos

Se realizó un estudio analítico, retrospectivo de casos y controles de 26 casos de mujeres menores de 40 años embarazadas con cáncer de mama que resolvieron su embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) entre 2013 a 2018 pareados con controles sanos. Se estudiaron las características clínicopatológicas del cáncer de mama y embarazo, los resultados perinatales y de métodos de planificación familiar. Se realizaron pruebas estadísticas descriptivas mediante porcentajes y medidas de tendencia central así como comparaciones utilizando pruebas de chi cuadrado y/o prueba exacta de Fisher.

Resultados

El cáncer de mama gestacional representó el 0.26% de todos los nacimientos en un periodo de 5 años, la edad media de presentación fue de 34 años. En el 38.4% de los casos, se trató de estadios clínicos avanzados. El 57.1% fueron tratadas con mastectomía radical modificada, no se mostró una tendencia a mayores complicaciones perinatales en el grupo de mujeres con cáncer de mama como parto pretérmino, preeclampsia, diabetes gestacional, hemorragia obstétrica o peso bajo al nacer. El 58.8% de las mujeres se resolvieron por cesárea y el 65.4% eligieron la oclusión tubaria bilateral aun al ser primigestas.

Discusión y conclusiones

El cáncer de mama asociado al embarazo es una entidad rara, que implica un reto oncológico por la forma de presentación y el tratamiento durante el embarazo puede realizarse con seguridad para la madre y el feto. El cáncer de mama gestacional no parece ser factor de riesgo para desenlaces perinatales adversos. En la mujer joven se debe otorgar consejería anticonceptiva desde el momento del diagnóstico de cáncer de mama para ajustar el tratamiento al deseo genésico. Los resultados perinatales obtenidos fueron similares a los reportados por la revisión de la literatura.

Palabras clave: Cáncer de mama, embarazo, resultados perinatales, anticoncepción, México.

Abstract

Breast cancer associated with pregnancy is defined as breast carcinoma diagnosed during pregnancy, lactation or the first postpartum year. The incidence of gestational breast cancer is 15 to 35 per 100,000 live births and may increase because of the current tendency for women to postpone pregnancy.

Objective

To analyze the perinatal and contraception results in the series of young patients with gestational breast cancer of the National Institute of Perinatology.

Material and methods

Analytical, retrospective review of 26 pregnant women under 40 years with gestational breast cancer who resolved their pregnancy at the National Institute of Perinatology (INPer) between 2013 to 2018 paired with healthy controls. The clinicopathologic features of gestational breast cancer, perinatal outcomes and contraception methods were studied. Descriptive statistical tests were performed through percentages and measures of central tendency as well as comparisons using chi-squared tests and / or Fisher's exact test.

Results

Gestational breast cancer accounted for 0.26% of all births in a period of 5 years, the average age of presentation was 34 years. Advanced clinical stages were found in 38.4% of the cases. 57.1% were treated with modified radical mastectomy, and there was no tendency to greater perinatal complications such as preterm delivery, preeclampsia, gestational diabetes, obstetric hemorrhage or low birth weight. 58.8% of the women were resolved by caesarean section and 65.4% chose bilateral tubal occlusion even when they were primiparous.

Discussion and conclusions

Breast cancer associated with pregnancy is a rare entity, which implies an oncological challenge due to its complex presentation; treatment during pregnancy can be carried out safely for the mother and the fetus. Gestational breast cancer does not appear to be a risk factor for adverse perinatal outcomes. In young women, contraceptive counseling should be granted from the moment of breast cancer diagnosis in order to adjust the treatment to the fertility desire. The perinatal results obtained were similar to those reported by the literature review.

Key words: Breast cancer, pregnancy, perinatal outcomes, contraception, Mexico.

Mujer joven con cáncer de mama y embarazo: experiencia institucional y revisión de la literatura

1. Marco teórico

El cáncer de mama es la neoplasia ginecológica mas común en el embarazo y en el puerperio, constituye la principal causa de mortalidad por tumor maligno en mujeres. Se estima que cada año se detectan 1.38 millones de casos nuevos de cáncer de mama y hay 458 mil decesos por esta causa, siendo el tipo de cáncer de más incidencia entre las mujeres, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Aproximadamente 6.5% del cáncer de mama es diagnosticado en mujeres menores a 40 años, 2.4% son diagnosticados en mujeres menores a 35 años y el 1% es diagnosticado en mujeres menores de 30 años; por lo que en toda su vida el riesgo de una mujer de padecer cáncer de mama es de una por cada 8 en comparación a una por cada 206 mujeres en menores a 40 años.^{4,34}

En Estados Unidos se calcula que, en 2019, se presentarán 62 930 casos de enfermedad in situ y 268 600 casos nuevos de enfermedad invasiva lo que representa 40 000 muertes anuales, alrededor del 19% de los casos son diagnosticados en mujeres de 30 a 40 años de edad.^{13,34}

El Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) en el 2016 reportó 16 defunciones por cada 100 000 mujeres de 20 años y mas; las últimas estimaciones del IARC (*International Agency for Research on Cancer*) indican que en el año 2018 en nuestro país hubo 28 119 nuevos casos de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años y fallecieron 4,175 pacientes.¹⁹ Por su parte en 2012 la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (GLOBOCAN), reportó en México 27, 283 casos de

cáncer de mama y una mortalidad de 6,884; para el 2018 se estimaron 44, 097 muertes en el mundo en pacientes de 25 a 40 años por cáncer de mama y 493 muertes en México.¹⁶

El Cáncer de mama asociado al embarazo se define como la neoplasia maligna de mama que se diagnostica durante el embarazo, lactancia o un año después del parto.¹ La incidencia de cáncer de mama y embarazo es de 15 a 35 por cada 100,000 nacimientos vivos y pudiera incrementar por la tendencia actual de las mujeres a posponer el embarazo ya sea por razones culturales, educacionales o profesionales². La media de edad para el diagnóstico es de 39 años, el 6.6% se diagnostica durante el embarazo.¹

1.1 Factores de riesgo para cáncer de mama:

Los factores de riesgo frecuentemente asociados al cáncer de mama se enlistan en el siguiente cuadro.

Biológicos	Ambientales	Antecedentes reproductivos	Estilo de vida
Sexo femenino: 100 veces mas frecuente que en hombres	Exposición a radiación dirigida a la mama o el tórax.	Antecedentes menstruales (menarquia temprana/menopausia tardía)	Consumo de bebidas alcohólicas.
Antecedentes familiares de cáncer de mama.		Nuliparidad.	Obesidad (después de la menopausia): RR 1.1 por 5 unidades de IMC, 95% IC 1.1-1.2
Mutación de la línea germinal en los genes BRCA1 y BRCA2.		Edad mayor a 30 años en el momento del primer parto.	
Densidad del tejido mamario.		Terapia de reemplazo hormonal combinada de estrógeno más	

		progestinas.	
Antecedentes personales de cáncer de mama.			
Antecedentes personales de enfermedad benigna de la mama (EBM) (formas proliferativas de EBM).			

1.2 Tipos clínico - patológicos de cáncer de mama

Existen varios tipos histológicos los cuales difieren en su apariencia microscópica y en su comportamiento clínico.

Variantes de carcinoma in situ:

Carcinoma ductal in situ: Es un grupo de neoplasias caracterizado por la presencia de células epiteliales malignas que crecen dentro de los conductos mamarios, sin rebasar la membrana basal. Las variedades morfológicas más frecuentes son cribiforme, sólida, comedónica y micropapilar.

EL carcinoma lobulillar in situ: Es una lesión poco frecuente, se considera como un marcador de riesgo y no un cáncer que evolucione hacia la forma invasora de manera directa.

En cuanto al cáncer de mama invasor el más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante seguido por el carcinoma lobular infiltrante, el resto esta formado por neoplasias como variantes metaplásicas, mucinosas, tubulares, medulares, papilares, tumor filodes, sarcomas y linfomas los cuales en conjunto representan el 5 % del cáncer invasor.

Carcinoma ductal infiltrante: Representa el 80% de las lesiones invasoras, se caracteriza por lesiones en forma de cordón o nidos de células con formación glandular y grado de leve a maligno.

Carcinoma lobular infiltrante: Representa el 8% de las lesiones invasoras y microscópicamente se observan células pequeñas que invaden el estroma y tejido adiposo de la mama en un patrón de línea continua.

Carcinoma mixto ductal/lobular : Representa el 7% de las lesiones invasoras y presenta apariencia histológica de involucro ductal y lobular.

Cuadro 1. Variantes patológicas del cáncer de mama

Invasor	Carcinoma ductal infiltrante
	Carcinoma lobular infiltrante
	Carcinoma mixto ductal/lobular
In situ	Carcinoma ductal in situ: variedades cribiforme, sólida, comedónica y micropapilar.
Otros	Variantes metaplásicas, mucinosas, tubulares, medulares, papilares, tumor filodes, sarcomas y linfomas

La expresión de receptores por métodos inmunohistoquímicos sirve para determinar la variante fenotípica del tumor.

Receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RP) : La expresión de estos receptores se consideran factores pronósticos y son de utilidad como blancos para uso de terapia endócrina como tratamiento neoadyuvante o adyuvante.

Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2): Se sobre expresa aproximadamente en el 20% de las pacientes con cáncer de mama y sirve como blanco para terapia dirigida anti- HER2. De lo anterior, generalmente el cáncer de mama relacionado con el embarazo tiene las siguientes características: receptores de estrógenos positivos en el 28-58% , receptores de progesterona positivo en el 24%, receptores de progesterona y de estrógenos positivo en el 16%, HER2 positivo en el 28% por lo que en su mayoría durante el embarazo el cáncer de mama será con fenotipo luminal^{24,34}.

Cuadro 2. Variantes fenotípicas del cáncer de mama

Luminal A	RE+, RP>20%, Ki67 <20% , GH 1 o 2, y HER2 -
Luminal B	RE +, RP <20%, Ki67 <20% GH 3 y HER 2 + o -
HER-2	HER 2 +, RE y RP -
Triple negativo	RE -, RP -, HER2 -

1.3 Cuadro clínico

El resultado anormal de una mastografía suele ser la principal causa de diagnóstico en países con programas establecidos para detección de cáncer de mama, sin embargo en pacientes menores a 40 años que no se someten a estudios de rutina el cuadro clínico mas frecuente es un nódulo mamario palpable el cual persiste por mas de 2 semanas, es duro, inmóvil con bordes irregulares y puede asociarse a telorragia.²⁰ Como cambio asociado al embarazo la mama incrementa de 200 a 400 gramos lo cual puede dificultar la exploración física y la interpretación de estudios de imagen, por lo que en la mujer embarazada el nódulo mamario palpable suele detectarse como hallazgo incidental en la exploración. Los signos de enfermedad localmente avanzada incluyen adenopatía axilar y cambios en la piel como eritema, edema y engrosamiento de piel que es el diagnóstico clínico clásico en una mujer embarazada.

1.4 Métodos diagnósticos del cáncer de mama

Según el Instituto Nacional del Cáncer en el 2019 existe un promedio de demora de 5 a 15 meses desde el inicio de los síntomas y debido a este retraso, el cáncer de mama por lo general se detectan en un estadio más avanzado que en la población de la misma edad que no está embarazada¹³. El diagnóstico de cáncer de mama en el embarazo se realiza mediante

una biopsia de mama el cual durante la gestación es un procedimiento seguro, eficiente y con mínimos efectos adversos²¹.

Según el consenso mexicano de mama, las recomendaciones generales incluyen autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años, exámen clínico anual a partir de los 25 años y mastografía anual de tamizaje en mujeres asintomáticas a partir de los 40 años de edad.

El ultrasonido mamario es el método diagnóstico de elección en el embarazo pues se trata de pacientes jóvenes en quienes se desea reducir la exposición a la radiación y solo en caso de confirmación de resultado positivo a malignidad se debe realizar mastografía con fines diagnósticos para excluir multicentricidad o enfermedad bilateral².

La mastografía es el estudio de elección para el tamizaje de cáncer de mama ya que mejora la supervivencia global de las pacientes e incrementa el tiempo de vida²², puede realizarse con un mínimo riesgo en la mujer embarazada utilizando protección abdominal sin embargo por su dificultad en la interpretación no son útiles para el tamizaje⁷.

La resonancia magnética de mama en el embarazo no es utilizada de rutina pues su interpretación se dificulta por los cambios de la mama asociados al embarazo o lactancia, cuando se realiza con apoyo de gadolinio como contraste presenta una mayor sensibilidad en comparación a la mastografía para detectar invasión tumoral sin embargo, no esta indicada por el daño fetal demostrado en el primer trimestre por lo que su realización debe posponerse hasta el puerperio.⁴⁵

1.5 Etapificación del cáncer de mama

La etapificación del cáncer de mama se realiza utilizando el esquema propuesto por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* con su última actualización en 2018 y hace referencia a que adicionalmente a los factores contemplados en las ediciones anteriores (T,N,M) se deberán incluir factores biológicos determinados por inmunohistoquímica (receptores de estrógenos, receptores de progesterona y sobreexpresión de Her 2) y resultados de pruebas genómicas para categorizar con mayor precisión los grupos de riesgo. Además, se eliminó el carcinoma lobulillar in situ debido a que no corresponde a una lesión maligna y solo es un marcador de riesgo.²³ En el sistema TNM las pacientes son clasificadas en un estadio clínico prequirúrgico (cTNM) y posterior a la cirugía se determina el estadio patológico (pTNM), por otra parte si las pacientes se someten a tratamiento neoadyuvante el estadio patológico final es designado por la letra y (ypTNM).

Cuadro 3. Estadificación TNM

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

1.6 Tratamiento del cáncer de mama en el embarazo

1.6.1 Tratamiento quirúrgico

El tratamiento del cáncer mamario es complejo ya que se necesita tomar en cuenta tanto a la madre como a los familiares y requiere la participación de un equipo multidisciplinario para poder ofrecer un tratamiento óptimo. Se debe considerar la etapa clínica de la enfermedad, el fenotipo del tumor y la edad gestacional²⁶.

Al igual que en la mujer no embarazada, la cirugía es el tratamiento locoregional definitivo, la cirugía mamaria y de ganglios linfáticos durante el primer trimestre se ha asociado a riesgos fetales mínimos. La radioterapia esta contraindicada como tratamiento locoregional durante el embarazo⁷.

Respecto al tratamiento quirúrgico la mastectomía con etapificación de la axila se prefiere en el primer trimestre del embarazo. La cirugía reconstructiva está contraindicada para evitar la exposición fetal a radiación o a fármacos de anestesia general, por otra parte la cirugía conservadora deberá realizarse próximo al término del embarazo para complementar con radioterapia en la etapa del puerperio⁸.

Durante el segundo y tercer trimestre: se realiza con mayor frecuencia la mastectomía radical pues aunque existen estudios que apoyan la seguridad de la biopsia de ganglio centinela en el embarazo aún no existen guías clínicas internacionales que recomienden realizar biopsia a ganglio centinela con colorante azul o radioisótopos, sin embargo cuando se utiliza se sugiere su realización con radioisótopos por los casos de reacción anafiláctica fetal reportados con azul de metileno. Si la fecha de término es lejana se puede realizar cirugía conservadora seguida por quimioterapia posterior al primer trimestre con radioterapia hasta el puerperio el cual en estadios I y II no se altera la supervivencia²⁶.

Respecto al ganglio centinela en el embarazo Gentilini y cols en el 2010 analizaron los casos de 12 embarazos donde se utilizó tecnecio Tc 99m de los cuales nacieron 11 hijos sanos y 1 con defecto de septo cardiaco el cual ya se sospechaba previo al rastreo ganglionar²⁵. Por otra parte Mabry y cols en 2019 analizaron las biopsias de ganglio linfático centinela de 25 pacientes utilizando tecnecio Tc 99m y azul de metileno cuyos embarazo resultaron en 24 hijos sanos y 1 hijo con fisura palatina ¹³.

1.6.2 Tratamiento sistémico

La quimioterapia en el embarazo es utilizada desde 1996 , tiene indicaciones precisas en el que se deben de individualizar el tipo de cáncer y la edad gestacional^{37,38}. Los fármacos utilizados en quimioterapia eliminan a las células con proliferación rápida, es por esto que ante un feto en crecimiento son considerados como categoría D por la FDA (Food and Drug Administration) pues todos los fármacos tiene el potencial de cruzar la placenta, además el líquido amniótico actúa como un tercer espacio que puede retrasar la eliminación de los agentes e incrementar su toxicidad⁷ lo que significa que puede resultar en restricción del crecimiento intrauterino, prematuridad o bajo peso al nacer.

La quimioterapia no está indicada en el primer trimestre pues incrementa hasta un 20% la probabilidad de malformaciones fetales así como el riesgo de aborto espontáneo en comparación al 3% que presentan los embarazos de pacientes sanas, es por eso que se inicia a partir de que la organogénesis ha concluido.

La administración de quimioterapia con derivados de la antraciclina (doxorrubicina y ciclofosfamida (AC), o fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida (FAC) es el esquema mas utilizado, en el embarazo parece inocuo a partir de la semana 18 de gestación. Se dispone de

datos limitados sobre la inocuidad del uso de los taxanos durante el embarazo¹³. Murthy y cols realizaron un estudio prospectivo en el 2015 en el que estudiaron a 87 mujeres tratadas con FAC durante el segundo y tercer trimestre de embarazo sin observarse aborto, óbito o pérdida del embarazo, 3 niños nacieron con anomalías congénitas sin embargo representa la misma tasa de incidencia en comparación a la población general.⁴⁰

Amant y cols en el 2015 compararon los desenlaces de 129 hijos cuyas madres fueron sometidas a quimioterapia y no hubo una diferencia significativa en el peso al nacer por debajo del décimo percentil (22 % en el grupo expuesto al tratamiento de cáncer de mama vs. 15,2 % en el grupo de control, $P = 0,16$) ni en el desarrollo cognitivo ($P = 0,08$). En el grupo de estudio, se observaron hallazgos normales en la evaluación del funcionamiento cardíaco en 47 niños de 36 meses de edad.¹⁴

En el 2014 Litton y cols reportaron el caso de una mujer sometida a cuatro ciclos de AC que inició en el segundo trimestre del embarazo, se realizaron ecocardiogramas fetales cada 2 semanas y se repitieron hasta los 2 años de vida extrauterina sin encontrarse disfunción miocárdica⁴¹, por otra parte al menos otros 4 reportes de caso existen en donde se observó muerte fetal intrauterina después de la administración de idarubicina o epirubicina es por esto que se prefiere el uso de doxorubicina durante el embarazo.⁴²

Por otra parte, la seguridad del uso de taxanos en el embarazo es cada vez mas conocida, en 2010 Mir O y cols analizaron 40 reportes de caso con administración de paclitaxel y docetaxel en el segundo y tercer trimestre sin encontrar en ninguna de las pacientes desenlaces perinatales adversos.²⁸ Debido a estos reportes el uso de taxanos en el embarazo parece seguro durante el segundo y tercer trimestre con mínima toxicidad materna o fetal.

El resto de los fármacos utilizados en cáncer de mama como trastuzumab o lapatinib aún no ha sido autorizado para su uso en el embarazo pues se ha asociado a oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal⁴² sin reportes de caso que demuestren su seguridad.

Cuadro 4. Posibles efectos fetales de la quimioterapia

Periodo de cigoto, implantación y embrión bilaminar (semanas)		Periodo embrionario						Periodo fetal			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	32	38
		Defectos de tubo neural						Retraso		SNC	
		Atresia tricuspídea, defecto de septo atrial y ventricular				Corazón					
		Amelia, meromelia		Extremidades superiores							
		Amelia, meromelia		Extremidades inferiores							
		Labio leporino			Mandíbula						
		Sordera, implantación baja y malformación en orejas						Oídos			
		Microftalmia, catarata, glaucoma						Ojos			
						Hipoplasia y manchado del esmalte		Dientes			
						Paladar hendido			Paladar		
						Masculinización de genitales femeninos			Genitales externos		
No susceptible a teratogénesis											
Aborto		Anomalías congénitas mayores						Defectos funcionales y anomalías menores			

1.6.3 Terapia endócrina

El uso de fármacos moduladores selectivos de receptores de estrógenos como el tamoxifeno no están indicados en el embarazo y lactancia pues se asocia a sangrado vaginal, aborto espontáneo, anomalías congénitas y óbito. Los inhibidores de la aromatasa y los agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante son categoría X por la FDA¹⁵.

1.7 Pronóstico del cáncer de mama en el embarazo

El pronóstico y la selección de tratamiento dependen de las siguientes características:

- Estadio de la enfermedad.
- Grado del tumor primario.
- Estado del receptor de estrógeno (RE) y del receptor de progesterona (RP) del tumor.
- Sobreexpresión o amplificación del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2/neu).
- Tipo histológico.

Amant y cols en el 2013 compararon 300 embarazos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama durante la gestación contra 870 mujeres sin embarazo al momento del diagnóstico y no hubo diferencia significativa en la progresión o en la supervivencia (HR 1.34, 95% CI 0.93-1.91) ²⁹ La tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer de mama previo al embarazo es del 82.1% en comparación con una tasa de 96.7% en pacientes que resolvieron su embarazo al menos 6 meses después del diagnóstico de cáncer. ¹ De manera simultánea Litton y cols estudiaron a 75 mujeres que recibieron quimioterapia en el segundo y tercer trimestre y las compararon a pacientes no embarazadas con la misma edad y el mismo estadio de enfermedad observando que las mujeres embarazadas tuvieron un incremento en la supervivencia a 5 años (72% vs 57%)⁴³. Un meta análisis realizado en 2014 por Azim y cols estudio mas de 3000 casos encontrado que el cáncer de mama en el embarazo se asociaba un mayor riesgo de mortalidad (RR 1.44, 95% CI 1.27-1.63), esta asociación se relacionó en mayor medida a las mujeres con diagnóstico en el puerperio y no durante la gestación⁴⁴. Hasta este momento la causalidad no es clara.

1.8 Resultados perinatales en cáncer de mama y embarazo

Amant y cols en el 2015 estudiaron a 120 hijos de madres con diagnóstico de cáncer en el embarazo con seguimiento a una media de 22 meses de vida extrauterina y no hubo diferencia con hijos de embarazos sanos en la aparición de defectos cardiacos, cognitivos o desarrollo en general. En un subgrupo de análisis de 96 niños expuestos a quimioterapia después del primer trimestre hubo una moda no significativa para tasas de feto pequeño para edad gestacional (12 vs 15%). En el 2018 Haan y cols publicaron un estudio de cohorte que incluyó a 1170 embarazos y cualquier tipo de cáncer, el 39% presentaban diagnóstico de cáncer de mama, el 88% de los embarazos resultaron en infantes vivos de los cuales el 90% de los casos se resolvieron antes del término con indicación iatrógena³¹.

No se han demostrado efectos dañinos en el feto debidos al cáncer de mama materno ni se conoce el riesgo del recién nacido de padecer cáncer. En pacientes que recibieron quimioterapia se han descrito la aparición de preeclampsia, trabajo de parto pretérmino, bajo peso al nacer² y leucopenia transitoria no asociada a infecciones⁷.

La supresión medular materna que ocurre al momento del nacimiento es factor de riesgo para hemorragia obstétrica y sepsis por lo que se debe suspender la quimioterapia dos a cuatro semanas previas a la fecha de nacimiento³².

1.9 Lactancia y planificación familiar

Muchos fármacos citotóxicos son excretados en la leche materna, por lo que como regla general se contraindica la lactancia durante el tratamiento con quimioterapia, tratamiento endócrino o con agentes como trastuzumab o lepatinib.³⁹

La lactancia posterior al tratamiento de cáncer de mama es segura y aunque puede llevarse a cabo, suele tener mayor éxito en la mama contralateral pues en la mama tratada la cantidad de leche es menor particularmente en el sitio de escisión en caso de cirugía conservadora.³² Por otra parte no se recomienda la lactancia desde la mama radiada por el riesgo incrementado de mastitis.³³

Otro aspecto a considerar en la mujer joven, es la selección de algún método de control de fertilidad por lo que se recomienda a las pacientes posponer el embarazo por lo menos 2 años después del tratamiento en el caso de tumores con receptores negativos y de 3 años en el caso de tumores que expresen receptores hormonales por la posibilidad de que la carga hormonal en el embarazo (estrógenos) pueda estimular micrometástasis ocultas.^{1,2}

Las mujeres jóvenes en tratamiento por cáncer de mama suelen solicitar asesoría reproductiva, los factores identificables son edad joven, nuliparidad e historia de quimioterapia. Las opciones preservadoras de fertilidad en pacientes nuligestas son técnicas de reproducción asistida (preservación de óvulos y embriones) previos al inicio de tratamiento sistémico³. Cuando se trata de mujeres que ya son madres el control temporal de la fertilidad mediante anticonceptivos de acción prolongada no hormonales o el control definitivo mediante métodos quirúrgicos son los de elección una vez resuelto el embarazo.

En el 2016 Güth y cols, analizaron una cohorte de 52 pacientes con embarazo no planeado antes del primer año de diagnóstico de cáncer de mama; el 58% de las mujeres fueron identificadas con alto riesgo de embarazo pues no contaban con una cobertura anticonceptiva efectiva. Por otra parte, Kopeika y cols en el 2019 estudiaron a 175 mujeres jóvenes con cáncer de mama y embarazo de las cuales el 41% referían deseo por un nuevo embarazo en comparación al 42% de las mujeres que tenían fertilidad satisfecha⁴⁸, lo que enfatiza la

necesidad de implementar anticoncepción de acción prolongada en las pacientes de este último grupo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2015, recomienda en pacientes con cáncer de mama el uso del dispositivo intrauterino de cobre como método anticonceptivo de acción prolongada de elección, el uso de sistemas liberadores de progestinas es controversial ya que no se ha observado incremento de la recurrencia de la enfermedad por el contenido de levonorgestrel¹⁸.

Las pacientes de etapa clínica IV (metastásica) no deben considerar el embarazo; las pacientes con enfermedad de etapa clínica III deben esperar al menos 5 años para considerar embarazo⁷.

2. Planteamiento del problema

Es necesario conocer los resultados perinatales y el seguimiento postnatal de planificación familiar en mujeres con cáncer de mama gestacional.

El cáncer de mama es la neoplasia ginecológica mas común en el embarazo y en el puerperio, constituye la principal causa de mortalidad por tumor maligno en mujeres y pudiera incrementar por la tendencia actual a posponer el embarazo ya sea por razones culturales, educacionales o profesionales.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los resultados perinatales y de consejería post natal en embarazadas menores a 40 años con cáncer de mama?

4. Hipótesis de investigación

Las embarazadas menores a 40 años con cáncer de mama tienen igual resultado perinatal a las mujeres sin neoplasia maligna de mama y optan por métodos definitivos de control de fertilidad incluso al ser primigestas.

5. Justificación

Actualmente existen pocas publicaciones mexicanas sobre los resultados perinatales y anticoncepción en mujeres menores de 40 años con cáncer de mama gestacional por lo que nos planteamos realizar un análisis de los casos de cáncer de mama y embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología dado que es un centro de referencia perinatal, con la finalidad de brindar información respecto al manejo, consejería, elaboración de recomendaciones específicas y guías de tratamiento en este grupo de población.

6. Objetivos

Objetivo principal:

- Analizar los resultados perinatales y de anticoncepción en la serie de pacientes jóvenes con cáncer de mama gestacional del Instituto Nacional de Perinatología.

Objetivos particulares:

- Conocer las características clínicas y oncológicas de las mujeres menores de 40 años con cáncer de mama gestacional
- Conocer los resultados perinatales de las mujeres menores de 40 años con cáncer de mama gestacional

- Identificar el método anticonceptivo que eligieron las mujeres menores de 40 años con cáncer de mama gestacional
- Realizar una revisión de la literatura para comparar los resultados obtenidos

7 Material y métodos

7.1 Diseño y población de estudio

7.1.1 Tipo de estudio

Analítico, retrospectivo de casos y controles.

7.1.2 Tamaño de la muestra

Cálculo de muestra por conveniencia, reportando una serie de 26 casos de mujeres menores de 40 años embarazadas con cáncer de mama que resolvieron su embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología entre mayo 2013 a diciembre 2018. Los controles 1 x 1 de mujeres sin cáncer de mama.

7.1.3 Criterios de inclusión de los casos y controles

Para los casos se incluyeron mujeres menores de 40 años de edad con embarazo único intrauterino, deseado, con diagnóstico confirmatorio para cáncer de mama. Para los controles se incluyeron mujeres menores de 40 años de edad con embarazo único intrauterino sin cáncer de mama, con las mismas gestaciones y la misma edad gestacional de ingreso a control prenatal.

7.1.4 Criterios de exclusión de los casos y controles

Para los casos se excluyeron a las mujeres mayores de 40 años, con historia de cualquier otro tipo de cáncer , con embarazo múltiple, con embarazo no deseado que interrumpieron la

gestación o que no hayan resuelto su embarazo en el INPer. Para los controles se excluyeron a mujeres mayores de 40 años con comorbilidades de alto riesgo perinatal o con embarazo múltiple.

7.2 Protocolo clínico

Se obtuvo la información por fuente secundaria (expediente electrónico) por medio de ficha de recolección que incluyó historial clínico completo, estudios de laboratorio básicos, ultrasonido de segundo nivel y referencia a los servicios de oncología. Todas las mujeres incluidas en el estudio fueron referidas de otros hospitales de segundo y tercer nivel con diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo; recibieron asesoría sobre el manejo, seguimiento, riesgos de recurrencia y progresión de la enfermedad, opciones de tratamiento por parte del servicio de oncología e información sobre los factores pronósticos de fertilidad por parte del servicio de planificación familiar.

El seguimiento se dio según el protocolo del INPer.

Visita 1. Se realizó apertura de expediente, se realizaron los estudios de laboratorio básico (biometría hemática completa, química sanguínea de diez elementos, grupo sanguíneo, tiempos de coagulación, examen general de orina), historia clínica y solicitud de ultrasonido obstétrico de segundo nivel así como interconsulta a los servicios de medicina materno fetal, oncología y planificación familiar.

Visita 2. Se explicó resultados de paraclínicos. Se decidió el tratamiento para cáncer de mama a recibir durante la gestación así como su programación quirúrgica o envío a quimioterapia en caso de ser el caso.

Visita 3. Se brindó el seguimiento con la temporalidad correspondiente al trimestre de gestación de la paciente y se estableció un plan de nacimiento.

Visita 4. Una vez resuelto el embarazo se canalizó al servicio de planificación familiar para asesoramiento y seguimiento de método con control de fertilidad elegido.

7.3 Diseño estadístico

La información obtenida se capturó y se procesó utilizando un programa estadístico SPSS versión 25 (SPSS Inc, IL, Chicago, USA), y se realizaron pruebas estadísticas descriptivas como frecuencia, mediante porcentajes y medidas de tendencia central. Se realizaron comparaciones entre mediciones de los casos y controles utilizando pruebas de chi cuadrado de Pearson y/o prueba exacta de Fisher de acuerdo a la distribución de cada variable.

7.4 Protocolo revisión de la literatura

Se hizo una revisión de la literatura del año 2013 al 2019, utilizando las siguientes palabras claves "*breast cancer , pregnancy, young woman, contraception*". La búsqueda se realizó en las bases de *Medline, PubMed y Embase*, la búsqueda se limitó al idioma inglés y español. Al final se incluyeron y analizaron 50 artículos.

8. Resultados

En el Instituto Nacional de Perinatología, en el periodo 2013 a 2018 se identificaron 26 mujeres con expediente electrónico que cumplían los criterios de inclusión. Las características clínicas de las mujeres del grupo de casos y controles se presenta en el cuadro 5. Respecto a las pacientes del grupo de estudio, el nivel socioeconómico más prevalente fue el 1

correspondiendo al 36%. Respecto a la escolaridad, predominaron mujeres con licenciatura y preparatoria.

Respecto a las gestaciones, nueve mujeres (34,6%) fueron primigestas con edad gestacional de ingreso de 20 semanas. La edad promedio de las mujeres fue de 34 años, con un intervalo de edad entre 23 y 40 años. La media del índice de masa corporal a un ingreso fue de 27.34kg/m².

Cuadro 5. Características clínicas de la población.

Característica	Mujeres con cáncer de mama n=26	Control n=26	Valor de p
Edad	34,54 ± 4,7	33,27 ± 8,1	0,49
Gestaciones	2,73 ± 1,7	2,69 ± 1,5	0,93
Edad gestacional al ingreso	19,97 ± 8,2	17,89 ± 6,7	0,32
Índice de masa corporal	27,34 ± 4,6	30,25 ± 7,0	0,08
Peso al nacer de recién nacidos	2678,12 ± 532,1	2920,58 ± 473,9	0,08

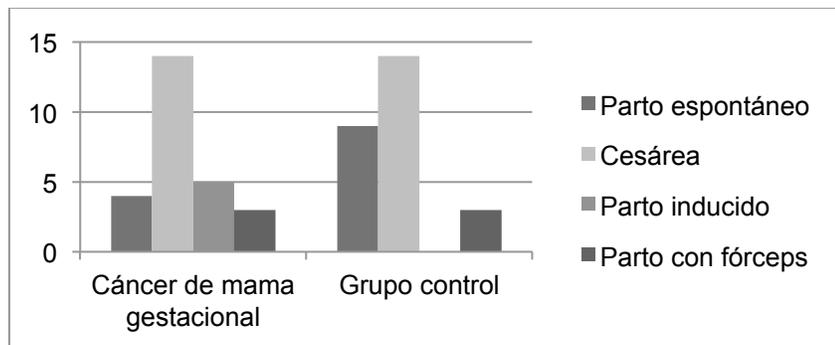
El tipo histológico con mayor frecuencia fue el carcinoma ductal infiltrante en el 92.4% seguido de carcinoma mucinoso micropapilar y filodes maligno ambos con un 3.8%. La etapa clínica al momento del diagnóstico más frecuente fue el estadio II, el 38.4% de los casos correspondieron a estadios avanzados de la enfermedad (etapas clínicas III y IV).

Respecto al tratamiento, el 57.1% de las pacientes fueron tratadas con mastectomía radical modificada, 23.8% recibieron tratamiento conservador (cuadrantectomía). El 19.1% recibieron quimioterapia después de la semana 18 de gestación en quienes la media de realización de ultrasonidos obstétricos fue de 2 ultrasonidos, cada uno en segundo y tercer trimestre y una vez resuelto el embarazo continuaron manejo en otros centros oncológicos por lo que no se documenta el tratamiento quirúrgico.

Durante el control prenatal, 26.9% y 23.1% recibieron un seguimiento de tres y cuatro ultrasonidos respectivamente en comparación similar al grupo control (p 0.43), 38.5% se realizaron dos ultrasonidos y 11.5% de las pacientes se realizaron solo un ultrasonido obstétrico a cargo de medicina materno fetal.

En la gráfica 1 se muestran las vías de resolución de los casos y los controles; el 53.8% de las pacientes con cáncer de mama gestacional se resolvieron vía cesárea por indicación electiva en el 88.4% y en el 11.6% por indicación de cesárea iterativa, el 46.2% de las pacientes se resolvieron por vía vaginal de las cuales el 19.3% fue lograda por inducción del parto, el 15.4% por parto espontáneo y el 11.5% asistido por fórceps.

Gráfica 1. Vías de resolución de casos y controles



En el grupo control el 53.8% se resolvieron por cesárea, 34.6% por parto espontáneo y 11.6% por parto asistido con fórceps, no hubo inducción del trabajo de parto en el grupo control.

Los resultados perinatales observados se agrupan en el cuadro 6, la cual describe edad gestacional de resolución similar entre los casos y los controles, la complicación mas frecuente en el grupo de mujeres con cáncer de mama fue parto pretérmino (26.9%) seguido de preeclampsia y hemorragia obstétrica ambos representando un 7.7%. Respecto a los resultados neonatales un 15% de los recién nacidos clasificaron como pequeños para edad gestacional. Solo una malformación en el grupo de casos fue descrita en relación a

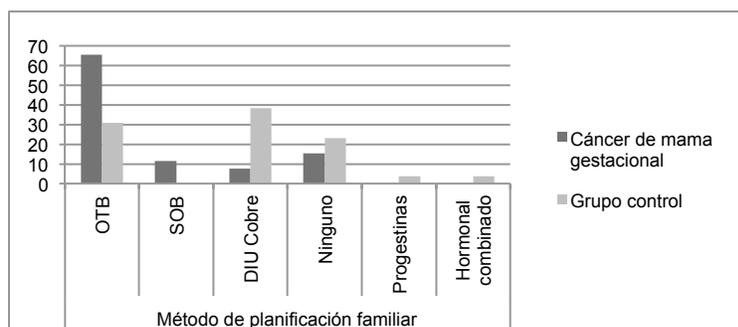
microcefalia en una paciente con antecedente de administración de quimioterapia con esquema de fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. Las complicaciones asociadas al embarazo fueron similares en el grupo control al igual que los resultados en la escala de evaluación APGAR al minuto y a los cinco minutos.

Cuadro 6. Resultados perinatales

Resultado	Cáncer de mama gestacional n=26	Grupo control n=26	Valor de p
Edad gestacional de resolución	37,0 ± 4,1	38,1 ± 4,3	0.49
Preeclampsia	2 (7.7%)	4 (15.4%)	0.33
Parto pretérmino	7 (26.9%)	5 (19.2%)	0.51
Diabetes gestacional	1 (3.8%)	5 (19.2%)	0.17
Hemorragia obstétrica	2 (7.7%)	2 (7.7%)	0.50
Recién nacido pequeño para edad gestacional	4 (15.4%)	2 (7.7%)	0.33
APGAR 1 minuto	8 (89.3%)	8 (86.3%)	0.17
APGAR 5 minutos	9 (98.9%)	9 (96.3%)	0.32

El método anticonceptivo empleado en estas pacientes fue la oclusión tubaria bilateral en un 65.4%, el 15.5% no eligieron ningún método, salpingooforectomía bilateral en un 11.5% y por último el dispositivo intrauterino de cobre con un 7.6%. La gráfica 2 describe las diferentes opciones anticonceptivas entre los casos y los controles, el 40.3% del grupo control eligió dispositivo intrauterino de cobre, 30.8% eligieron la oclusión tubaria bilateral en comparación al grupo de casos (p 0.13), 21.3% ningún método, 3.8% para progestinas y de igual forma para anticonceptivos orales combinados y 0% para realización de salpingooforectomía.

Gráfica 2. Métodos de planificación familiar de casos y controles



9. Discusión

El cáncer de mama asociado al embarazo es una entidad rara, que implica un reto oncológico por la forma de presentación, representó el 0.26% de todos los nacimientos registrados del 2013 al 2018 en el INPer. En el presente estudio mostramos los resultados perinatales en una institución de tercer nivel comparados con un grupo control pareado por edad materna, gestaciones y edad gestacional al ingreso al instituto.

En los últimos diez años, las mujeres jóvenes con cáncer de mama gestacional han aumentado significativamente; a partir de esto, el enfoque obstétrico de estas pacientes ha tomado relevancia. Según Güth y cols en el 2016 el 10% de los cánceres de mama diagnosticados en menores de 40 años se presentará durante el embarazo⁴⁹, es por esto que toda mujer embarazada debe someterse a una exploración mamaria en la primera consulta de control prenatal⁷.

En nuestra serie la edad media de presentación fue de 34 años. En estudios previos, se ha asociado esta entidad con predisposición genética y una fuerte historia familiar, siendo un punto importante a evaluar en futuros estudios¹.

Actualmente el abordaje de la mujer joven con cáncer de mama diagnosticado en el embarazo o en la lactancia puede ser muy heterogéneo. Al momento del diagnóstico, un 38.4% (10) de las pacientes se diagnosticó en estadios clínicos avanzados; similar a las diferentes series publicadas, dado a la complejidad del diagnóstico por los cambios que ocurren durante el embarazo¹³.

El abordaje quirúrgico más frecuente fue la mastectomía radical modificada al igual que lo reportado por la revisión sistemática de Forbes y cols en el 2019⁸; la cirugía es un método seguro durante el embarazo y se considera un comportamiento más agresivo en relación a las

pacientes no embarazadas por la limitación del tratamiento adyuvante. Al igual que en la mujer no embarazada, la cirugía es el tratamiento locoregional definitivo, la cirugía mamaria y de ganglios linfáticos durante el primer trimestre se ha asociado a riesgos fetales mínimos⁷.

En nuestra revisión el 57.1% de las pacientes fueron tratadas con mastectomía radical modificada, consideramos que esto fue debido al porcentaje de casos diagnosticados en el primer y segundo trimestre, que justifica la decisión del tratamiento. Si la fecha de término es lejana se puede realizar cirugía conservadora seguida por quimioterapia posterior al primer trimestre con radioterapia hasta el puerperio el cual en estadios I y II no se altera la supervivencia²⁶. En el 23.8% se realizó cirugía conservadora, en el tercer trimestre del embarazo similar a lo descrito por Gentilini y cols en el 2010.

En pacientes que recibieron quimioterapia se han descrito la aparición de preeclampsia, trabajo de parto pretérmino y bajo peso al nacer^{2,7} sin embargo en nuestra serie de pacientes no se observó diferencia significativa con el 34.6% de las pacientes que se sometieron a quimioterapia.

Un factor mas a considerar, es el nivel socioeconómico de las mujeres que fueron referidas de hospitales de primer y segundo nivel de atención. En el nivel socioeconómico bajo se catalogan a mujeres como población vulnerable ya que las limita a recibir un tratamiento completo.

En el 2018 Haan y cols publicaron un estudio de cohorte que incluyó a 1170 embarazos y cáncer³¹, el cual reportó resultados perinatales similares la mayoría de los estudios reporta una incidencia de complicaciones similar a la población que estudiamos. En nuestro estudio no se mostró una tendencia a mayores complicaciones perinatales en el grupo de mujeres con cáncer de mama como parto pretérmino (26.9% vs 19.2 % p 0.51), preeclampsia (7.7% vs

15.4% p 0.33) , diabetes gestacional (3.8% vs 19.2% p 0.17) y hemorragia obstétrica (7.7% vs 7.7% p 0.50).

De lo anterior, nuestros resultados indican que la incidencia de peso bajo al nacer o alteraciones en la escala de evaluación APGAR al minuto y a los cinco minutos no difiere con el grupo control.

De las veintiséis pacientes de la serie de pacientes , 58.8% (14) resolvieron su embarazo vía cesárea (88.46% electiva y 11.5% iterativa) y el resto de las pacientes resolvieron su embarazo por vía vaginal de las cuales 19.2% (5) se indujeron y 11.5% (3) fueron asistidos por fórceps. Ramírez y cols en el 2018 describieron su experiencia institucional en el cual los embarazos fueron resueltos bajo la premisa de cesárea segura y así reducir morbilidades asociadas al nacimiento sin embargo basados en nuestra serie recomendamos la decisión de resolución sea por factores obstétricos ya que el diagnóstico de cáncer de mama no implica una vía de resolución definitiva⁴⁶.

En la mujer joven la selección de algún método de control de fertilidad es primordial ya que posterior al tratamiento oncológico seguirán siendo fértiles por lo que se recomienda a las pacientes posponer el embarazo por lo menos 2 años después del tratamiento^{1,2}. Si bien nuestra muestra es limitada, se observa una tendencia a que la paciente con cáncer de mama incluso cursando su primer embarazo opta por métodos definitivos de control de fertilidad como la oclusión tubaria bilateral (p 0.013). En el 2016 Güth y cols encontraron que la tasa de embarazo no deseado en el primer año posterior al diagnóstico de cáncer de mama fue del 3.5% por lo es obligatorio otorgar consejería respecto a anticoncepción durante el control prenatal pues hasta el 50% de las pacientes aun no presentan fertilidad satisfecha y la quimioterapia o la hormonoterapia tienen efectos directos o indirectos sobre la fertilidad.

Las limitaciones encontradas en nuestro estudio fueron que se trata de un estudio retrospectivo de una sola institución, con una enfermedad de baja prevalencia y una muestra pequeña. Además, no contamos con el seguimiento oncológico por referencia de las pacientes una vez finalizado el puerperio por lo consideramos es un tema importante para el manejo futuro en nuestra institución.

10. Conclusiones

El cáncer de mama y embarazo es una entidad rara cuya incidencia se encuentra en aumento, la evidencia apoya que el tratamiento durante el embarazo puede realizarse con seguridad para la madre y el feto.

Las características clínicas de la mujer embarazada menor a 40 años con cáncer de mama son similares a las características de la mujer sin neoplasia maligna de mama.

La sospecha clínica de cáncer de mama en la mujer embarazada suele ser por un hallazgo incidental por lo que es fundamental la realización de una exploración mamaria en la primera cita de control prenatal.

En nuestro estudio encontramos que el cáncer de mama en el embarazo no es factor de riesgo para desenlaces perinatales adversos.

En la mujer joven con diagnóstico de cáncer de mama se deben interrogar los deseos genésicos para ser valorada en conjunto por el oncólogo y el biólogo de la reproducción y contemplar un ajuste en el tratamiento y que este sea preservador de la fertilidad.

Se necesitan mas estudios prospectivos para optimizar las guías de tratamiento y establecer el mejor diagnóstico, temprano y oportuno y así disminuir la tasa de tratamientos quirúrgicos radicales.

Es obligatorio otorgar consejería respecto a anticoncepción desde que se diagnostica cáncer de mama en la mujer menor a 40 años.

Los resultados perinatales obtenidos fueron similares a los reportados por la revisión de la literatura.

11. Recomendaciones

El manejo del cáncer de mama y embarazo debe otorgarse por un equipo multidisciplinario en un centro especializado para poder asegurar un tratamiento oncológico riguroso que sea seguro en el embarazo.

La mujer menor de 40 años con diagnóstico de cáncer de mama requiere valoración por un genetista.

Se deben realizar evaluaciones interinstitucionales para realizar estudios multicéntricos y ampliar la muestra.

Se debe proponer un algoritmo de manejo para abordaje de la mujer joven con cáncer mama gestacional aplicable a la mujer mexicana así como brindar literatura en idioma español para homologar el manejo de cáncer de mama en el embarazo en México.

12. Bibliografía

1. Iqbal J, Amir E, Rochon PA, Giannakeas V, Sun P, Narod SA. Association of the Timing of Pregnancy With Survival in Women With Breast Cancer. *JAMA oncology*. 2017 May 1;3(5):659-65. PubMed PMID: 28278319. Pubmed Central PMCID: 5824205.
2. Knabben L, Mueller MD. Breast cancer and pregnancy. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2017 Aug 29;32(1). PubMed PMID: 28850544.
3. Goldfarb SB, Kamer SA, Oppong BA, Eaton A, Patil S, Junqueira MJ, et al. Fertility Preservation for the Young Breast Cancer Patient. *Annals of surgical oncology*. 2016 May;23(5):1530-6. PubMed PMID: 26790670. Pubmed Central PMCID: 4880615.
4. Ma KK, Preusse CJ, Stevenson PA, Winget VL, McDougall JA, Li CI, et al. Obstetric Outcomes in Young Women with Breast Cancer: Prior, Postpartum, and Subsequent Pregnancies. *American journal of perinatology*. 2019 Feb 6. PubMed PMID: 30726999.
5. Garrido-Marin M, Argacha PM, Fernandez L, Molfino F, Martinez-Soler F, Tortosa A, et al. Full-term pregnancy in breast cancer survivor with fertility preservation: A case report and review of literature. *World journal of clinical cases*. 2019 Jan 6;7(1):58-68. PubMed PMID: 30637253. Pubmed Central PMCID: 6327133.
6. Katuwal S, Tapanainen JS, Pukkala E, Kauppila A. The effect of length of birth interval on the risk of breast cancer by subtype in grand multiparous women. *BMC cancer*. 2019 Mar 4;19(1):199. PubMed PMID: 30832620. Pubmed Central PMCID: 6399864.
7. Durrani S, Akbar S, Heena H. Breast Cancer During Pregnancy. *Cureus*. 2018 Jul 8;10(7):e2941. PubMed PMID: 30202672. Pubmed Central PMCID: 6128597.
8. Forbes C, Fayter D, de Kock S, Quek RG. A systematic review of international guidelines and recommendations for the genetic screening, diagnosis, genetic counseling, and treatment of BRCA-mutated breast cancer. *Cancer management and research*. 2019;11:2321-37. PubMed PMID: 30962720. Pubmed Central PMCID: 6434912.
9. Martinez MT, Oltra SS, Pena-Chilet M, Alonso E, Hernando C, Burgues O, et al. Breast Cancer in Very Young Patients in a Spanish Cohort: Age as an Independent Bad Prognostic Indicator. *Breast cancer : basic and clinical research*. 2019;13:1178223419828766. PubMed PMID: 30814839. Pubmed Central PMCID: 6383086.
10. Lambertini M, Viglietti G. Pregnancies in young women with diagnosis and treatment of HER2-positive breast cancer. *Oncotarget*. 2019 Jan 25;10(8):803-4. PubMed PMID: 30783509. Pubmed Central PMCID: 6368228.
11. Schuurman TN, Witteveen PO, van der Wall E, Passier JLM, Huitema ADR, Amant F, et al. Tamoxifen and pregnancy: an absolute contraindication? *Breast cancer research and treatment*. 2019 Feb 1. PubMed PMID: 30707336.
12. Shah NM, Scott DM, Kandagatla P, Moravek MB, Cobain EF, Burness ML, et al. Young Women with Breast Cancer: Fertility Preservation Options and Management of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Annals of surgical oncology*. 2019 May;26(5):1214-24. PubMed PMID: 30680478. Pubmed Central PMCID: 6458084.
13. American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2019*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2019
14. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al.: Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med* 373 (19): 1824-34, 2015.
15. Helewa M, Lévesque P, Provencher D, et al.: Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can* 24 (2): 164-80; quiz 181-4, 2002
16. International Agency for Research on Cancer 2017. *Global Cancer Observatory*. World Health Organization. <http://gco.iarc.fr/>.
17. Peccatori FA, Pup LD, Salvagno F, Guido M, Sarno MA, Revelli A, Piane LD, Dolfin E, Franchi D, Molinari E, Immediata V, Chiavari L, Vucetich A, Borini A. Fertility Preservation Methods in Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2012 Jun;7(3):197-202.
18. WHO. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. Fifth edition, [sitio de internet]. Ginebra, Suiza: World Health Organization, 2015
19. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Sexta Revisión. *Rev Gamo* 2015;14(supl 2).
20. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130:725.
21. Dizon DS, Tejada-Berges T, Steinhoff MM, et al.. *Breast Cancer*. In: *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 5, RR Barakat, M Markman, ME Randall (Eds), Lippincott, Williams, & Wilkins, Baltimore 2009. p.910

22. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical Guideline Published: 25 June 2013. nice.org.uk/guidance/cg164.
23. Giuliano, A. E., Connolly, J. L., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S., Solin, L. J., ... Hortobagyi, G. N. (2017). Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(4), 290–303. doi:10.3322/caac.21393
24. Kohler BA, Sherman RL, Howlander N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107:djv048.
25. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:78–83.
26. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al.: Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010, 46:3158-68.
27. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6:328.
28. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010; 21:425.
29. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013; 31:2532.
30. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 373:1824.
31. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol* 2018; 19:337.
32. Azim HA, Belletini G, Liptrott SJ, et al. Breastfeeding in breast cancer survivors: pattern, behavior and effect on breast cancer outcome. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl 8):viii89 (abstr 251P).
33. Wobbes T. Effect of a breast saving procedure on lactation. *Eur J Surg* 1996; 162:419.
34. Rosenberg SM, Partridge AH. Management of breast cancer in very young women. *Breast* 2015;24(Suppl 2):S154e8.
35. Sun, Y.-S, Zhao, Z, Yang, Z.-N, Xu, F., Lu, H.-J, Zhu, Z.-Y. Risk factors and preventions of breast cancer. *International Journal of Biological Sciences* 2017; 13 (11), 1387-1397.
36. Goldsmith HS. Milk-rejection sign of breast cancer. *Am J Surg* 1974; 127:280.
37. Cardonick, E., & Iacobucci, A. (2004). Use of chemotherapy during human pregnancy. *The Lancet Oncology*, 5(5), 283–291. doi:10.1016/s1470-2045(04)01466-4
38. Peccatori, F., Martinelli, G., Gentilini, O., & Goldhirsch, A. (2004). Chemotherapy during pregnancy: what is really safe? *The Lancet Oncology*, 5(7), 398. doi:10.1016/s1470-2045(04)01506-2
39. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2018.
40. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2015; 16:500.
41. Litton JK, Warneke CL, Hahn KM, et al. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. *Oncologist* 2014; 18:369.
42. Gziri MM, Debiève F, DE Catte L, et al. Chemotherapy during pregnancy: effect of anthracyclines on fetal and maternal cardiac function. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 91:1465.
43. Litton JK, Warneke CL, Hahn KM, et al. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. *Oncologist* 2015; 18:369.
44. Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev* 2014; 38:834.
45. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA* 2016; 316:952.
46. Natalia R. Gomez-Hidalgo, Elsa Mendizabal, Laura Joigneau, Pilar Pintado & Juan De Leon-Luis (2018): Breast cancer during pregnancy: results of maternal and perinatal outcomes in a single institution and systematic review of the literature, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, DOI: 10.1080/01443615.2018.1457631
47. Gerstl B, Sullivan E, Ives A, Saunders C, Wand H, Anazodo A, Pregnancy outcomes after a breast cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis, *Clinical Breast Cancer* (2017), doi: 10.1016/j.clbc.2017.06.016.
48. Kopeika J, Bhaduri M, Kugadas A, Reddy N, Shewbridge A, Mukherji D, et al. Planned and unplanned pregnancies in breast cancer survivors. *Breast*. 2019 Aug;46:75-80. PubMed PMID: 31100574.

49. Uwe Güth, Dorothy Jane Huang, Johannes Bitzer & Rebecca Moffat (2016): Unintended pregnancy during the first year after breast cancer diagnosis, *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, DOI: 10.1080/13625187.2016.1180678
50. Ma KK, Preusse CJ, Stevenson PA, Winget VL, McDougall JA, Li CI, et al. Obstetric Outcomes in Young Women with Breast Cancer: Prior, Postpartum, and Subsequent Pregnancies. *American journal of perinatology*. 2019 Feb 6. PubMed PMID: 30726999.