



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE
CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO:
CASOS Y CONTROLES**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. ARIANNA TABARES NAÑEZ

DRA. WENDY ROSSEMARY MUÑOZ MONTAÑO

DIRECTOR DE TESIS

DRA. PAULA ANEL CABRERA GALEANA

DR. ALBERTO ALVARADO MIRANDA

ASESORES DE TESIS

CDMX, 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

AgradecimientosI

Abreviaturas.....II

Glosario de términos.....III

ResumenIV

AbstractV

1. *Antecedentes*.....

2. *Introducción*... ..

3. *Planteamiento del problema*.....

4. *Justificación*.....

5. *Pregunta de investigación*.....

6. *Objetivos*.....

7. *Materiales y metodología*

 7.1 *Diseño de estudio*

 7.2 *Población de estudio*

 7.3 *Periodo de estudio*

 7.4 *Cálculo de la muestra y sistema de muestreo*.....

 7.5 *Definición de variables y operacionalización*

 7.6 *Criterios de inclusión*

 7.7 *Recolección de la información*

 7.8 *Análisis estadístico*

 7.9 *Consideraciones éticas*.....

8. *Resultados*

9. *Discusión*.....

10. *Conclusión*

11. *Perspectiva*

12. *Bibliografía*

13. *Anexos*VI

ABREVIATURAS

ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica

BCP: Cáncer de mama asociado a embarazo.

BCBP: Cáncer de mama durante el embarazo

BC: Cáncer de mama no asociado a embarazo

FAC: 5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida.

AC : Adriamicina y ciclofosfamida.

RE: Receptores de estrógenos

RMM: Mastectomía modificada radical

RP: Receptores de progesterona

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

RMN: Resonancia magnética nuclear

PET CT: Tomografía por emisión de positrones, Tomografía computarizada

SG: Supervivencia global

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SLP: Supervivencia libre de progresión

Triple negativo

GLOSARIO DE TERMINOS

- ❖ *Cáncer de mama asociado a embarazo: El cáncer asociado al embarazo es el que se diagnostica durante el periodo de gestación lactancia o dentro del primer año posterior al parto.*
- ❖ *Her2/neu: El gen HER2 es un gen localizado en el cromosoma 17 que pertenece a la familia HER, la sobreexpresión de HER2 se ha relacionado con una mayor agresividad y peor pronóstico, al facilitar la proliferación y migración de las células tumorales en algunos tumores malignos.*
- ❖ *Quimioterapia Neoadyuvante: Modalidad de tratamiento implementado previo al tratamiento locorregional, ya sea quirúrgico o por radioterapia.*
- ❖ *Quimioterapia Adyuvante: Modalidad de tratamiento implementado posterior a control local ya sea quirúrgico o por radioterapia.*
- ❖ *Supervivencia global: período comprendido entre el diagnóstico histopatológico de cáncer de mama y fecha de última consulta y/o muerte.*
- ❖ *Supervivencia libre de enfermedad: periodo comprendido entre la fecha de cirugía y la recurrencia de la enfermedad locorregional, local y/o sistémica.*
- ❖ *Supervivencia libre de progresión: periodo comprendido entre la fecha de inicio de un tratamiento a la fecha de progresión y/o muerte.*

RESUMEN

Introducción:

A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres, y la causa más frecuente de defunción por cáncer en dicha población.¹ Desde 2006, el cáncer de mama ha sido la principal causa de mortalidad por cáncer en mujeres mexicanas. En 2016, se reportaron 26,000 casos nuevos y 5,700 muertes por este padecimiento en México.²

El cáncer asociado al embarazo es el que se diagnostica durante el periodo de gestación lactancia o dentro del primer año posterior al parto (4).

El cáncer de mama es la segunda neoplasia maligna más común diagnosticada durante el embarazo, que van desde 1 en 1,000 a 1 en 3,000 embarazos 3,4; hasta el 3% de los cánceres de mama se diagnostican en mujeres embarazadas 5 entre las edades de 23 y 47 años (mediana de edad, 33 años). (3)

Los datos clínico-patológicos en este grupo de pacientes son limitados. (2)

Realizamos un estudio retrospectivo para evaluar la supervivencia general (SG) de pacientes con cáncer de mama durante el embarazo versus mujeres no embarazadas, emparejadas por edad, subtipo inmunohistoquímico y estadio del cáncer de mama. Además, investigamos el efecto de la quimioterapia durante el embarazo, las complicaciones obstétricas y el momento del parto.

Objetivos: Evaluar la supervivencia global de pacientes con cáncer de mama durante el embarazo versus cáncer de mama no embarazadas.

Material y Métodos: Se incluyeron como casos 64 mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo y 128 mujeres con cáncer de mama no asociado al embarazo diagnosticado entre el 1 de enero de 2005 y el 1 de enero de 2016 con datos disponibles sobre la edad al momento del diagnóstico, histología tumoral, tamaño, clasificación histológica, estado ganglionar y expresión hormonal. Se excluyeron los pacientes con información incompleta.

La distribución de las covariables según el cáncer de mama al inicio del estudio se analizó utilizando la prueba χ^2 y la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, mientras que la prueba t se utilizó para verificar si una relación se mantuvo para las variables cuantitativas.

La asociación se consideró estadísticamente significativa cuando $p < 0,005$. Los análisis de supervivencia general de BCP y BC se realizaron con el método de Kaplan-Meier, y la prueba de log-rank se utilizó para determinar si las diferencias en las curvas de supervivencia (pacientes BCP y BC) se deben al azar ($p < 0,005$).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO:
CASOS Y CONTROLES

Resultados: La edad materna promedio en grupo de BCP fue de 34,4 años (desviación estándar de 5,1) y la edad promedio en los controles fue de 38 años (n = 128) (p = 0,09).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles con respecto al estado de los ganglios linfáticos (p = 0,695), clasificación del tumor (p = 0,392), subtipo inmunohistoquímico (p = 1,0), puntaje ki67 (p = 0,744) y tipo histológico (lobular o ductal) (p = 0,423).

En el grupo de BCP, se realizaron 83,3% de mastectomías radicales y en 5,6% de cuadrantectomías seguidas de disección de ganglios linfáticos. En el grupo de control, se realizaron 69,4% de mastectomías radicales y 30,6% de cuadrantectomías seguidas de disección de ganglios linfáticos. La cirugía conservadora fue seguida por radioterapia en ambos casos y controles, pero en el grupo BCP se realizó radioterapia durante el puerperio. Durante el embarazo, se administró FAC a 11 casos, se administró AC a 4 BCP y se administró quimioterapia basada en Taxanes a otros 10 casos.

En el grupo de BCP, 20 de 25 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante (80,0%). La quimioterapia administrada después del parto consistió en ciclos estándar de FAC-T, ciclos estándar de AC-T o P-CDDP. En cuatro de seis pacientes con c-erb positivo, se empleó trastuzumab después del parto. En total, se administraron 171 ciclos de quimioterapia a pacientes con BCP (media de 7,7 por paciente 2,06). En el grupo de control se usaron CMF, FEC o combinación de antraciclinas + paclitaxel o taxotere. En pacientes positivos a c-erb, se administró trastuzumab adyuvante.

El porcentaje de supervivencia acumulada al final del seguimiento fue del 67,5% en los casos y del 73,5% en los controles (p = 0,939). Los casos se siguieron durante un período medio de 47,8 meses y los controles durante 52,3 meses. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con BCP y BC mostró que no hubo una diferencia estadísticamente significativa de la SG entre los casos (media = 64,4 meses) y los controles (media = 64,3 meses). La prueba del log rank estadístico muestra que no hubo diferencia entre las curvas de supervivencia de la población (es decir, la probabilidad de que un evento ocurra en cualquier punto de tiempo fue la misma para cada población) (p = 0,939).

Conclusión: No hay diferencia en supervivencia global en BCP vs BC, Observamos que los pacientes que comenzaron el tratamiento durante el embarazo tuvieron una mejor supervivencia global (80.2%) en comparación con aquellos que comenzaron el tratamiento después del parto (50.0%) con significación estadística (p: 0.012), No se observa complicaciones maternas y fetales asociadas en el grupo de Cáncer de mama en embarazadas.

Palabras Clave: Cáncer de mama, embarazadas, supervivencia global.

INTRODUCCIÓN.

A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres, y la causa más frecuente de defunción por cáncer en dicha población.¹ Desde 2006, el cáncer de mama ha sido la principal causa de mortalidad por cáncer en mujeres mexicanas. En 2016, se reportaron 26,000 casos nuevos y 5,700 muertes por este padecimiento en México.²

El cáncer asociado al embarazo es el que se diagnostica durante el periodo de gestación lactancia o dentro del primer año posterior al parto (4).

El cáncer de mama es la segunda neoplasia maligna más común diagnosticada durante el embarazo, que van desde 1 en 1,000 a 1 en 3,000 embarazos 3,4; hasta el 3% de los cánceres de mama se diagnostican en mujeres embarazadas 5 entre las edades de 23 y 47 años (mediana de edad, 33 años). (3)

Los datos clínico-patológicos en este grupo de pacientes son limitados. (2)

Factores de Riesgo:

No se conocen factores de riesgo específicos para el cáncer de mama en el embarazo, los factores de riesgo genéticos o ambientales son similares a los del cáncer de mama ajustado a la edad en la población general. Las personas con mutaciones BRCA1 o BRCA2 pueden estar en mayor riesgo, pero no tienen una mayor incidencia de cáncer de mama en el embarazo. En vista de la edad necesariamente joven en el momento del diagnóstico, las mujeres con cáncer de mama durante el embarazo deben ser derivadas para asesoramiento genético.

La relación entre el embarazo y el riesgo de BC es compleja, El factor crítico parece ser el período de tiempo entre la edad de la menarca y la edad en el primer nacimiento, en lugar de la edad real en el primer nacimiento. El aumento a corto plazo del riesgo conferido por el embarazo parece estar parcialmente mitigado por la lactancia. Dado que la tendencia es que las mujeres tengan su primer parto más tarde, es posible que eventualmente el impacto general del embarazo sobre una base poblacional sea aumentar el riesgo de CB, en lugar de reducirlo. (5)

Mujeres mayores de 35 años corren un mayor riesgo de cáncer de mama en el embarazo y, a medida que más mujeres retrasan la maternidad, se espera que aumente la incidencia de cáncer de seno durante el embarazo. (6)

Diagnóstico diferencial:

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO:
CASOS Y CONTROLES

El diagnóstico diferencial de las masas mamarias en el embarazo incluye adenoma lactante, enfermedad fibroquística, quiste de retención de leche, absceso, lipoma y hamartoma. (7)

Cuadro clínico y diagnóstico:

En cuanto al cuadro clínico generalmente se presenta como una tumoración, indolora, palpada por la mujer. Los cambios fisiológicos en los senos asociados con el embarazo, la mama sufre cambios dramáticos en respuesta a un aumento en las hormonas circulantes estrógeno, progesterona y prolactina, que todos tienen un efecto proliferativo en glandular y ductal tejido, que genera congestión, hipertrofia y secreción oscura del pezón, no son detectados por el paciente y el médico. Por lo tanto, el retraso en el diagnóstico es común, lo que lleva a etapas más avanzadas en el momento del diagnóstico que en la población general. (8)

La biología del tumor, el estadio tumoral y la etapa gestacional determinan el abordaje apropiado.

El diagnóstico es un reto debido a los cambios fisiológicos de la glándula mamaria durante la gestación y la lactancia. (9)

Los estudios de diagnóstico a realizar son ultrasonido de mama es el primer instrumento de diagnóstico utilizado por los médicos cuando se debe evaluar la masa mamaria y el área axilar en una mujer embarazada, ya que no es ionizante y tiene una alta sensibilidad y especificidad.

La mamografía realizada durante el embarazo con protección abdominal adecuada presenta un riesgo mínimo para el feto. La exposición promedio a la radiación fetal debido a una mamografía se estima en 0.4 mrad (4 μ Gy), que es menor que el nivel de 5 rad (50 mGy) que se sabe está asociado con malformaciones fetales. La mamografía es capaz de caracterizar la masa mamaria, la densidad mamaria y las calcificaciones malignas, y debe utilizarse cuando se sospecha cáncer de mama. (10, 11)

La radiografía de tórax con protección abdominal, la mastografía con protección abdominal en caso de sospecha de multicentricidad o bilateralidad, ultrasonido hepático, en caso de sospecha de enfermedad ósea realizar Resonancia magnética de columna sin medio de contraste, los estudios a evitar son tomografía computarizada y medicina nuclear. (4,12)

La RMN con contraste es posible durante el embarazo, pero solo debe utilizarse cuando altere la toma de decisiones clínicas y cuando la ecografía sea inadecuada, ya que los resultados de algunos estudios han demostrado que los agentes de contraste de RMN basados en gadolinio pasan a través de la barrera placentaria y entran en la circulación fetal. El ion de gadolinio potencialmente tóxico podría dislocarse de su molécula de quelato y el efecto de los iones de gadolinio en el líquido amniótico no está claro. Los agentes de contraste aprobados incluyen gadobenato de dimeglumina y gadoterato meglumina. (13)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO:
CASOS Y CONTROLES

La PET no es un instrumento de estadificación estándar en cáncer de mama en embarazadas.

- El examen estándar para obtener un diagnóstico histológico es una biopsia central bajo anestesia local, que se puede realizar de forma segura durante el embarazo con una sensibilidad de alrededor del 90%. Las hormonas gestacional y puerperal inducen cambios hiperproliferativos fisiológicos de la mama, lo que podría conducir a un resultado falso positivo o falso negativo con citología por aspiración con aguja fina. (14)
- Según la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la aspiración con aguja fina se puede utilizar para evaluar una masa mamaria sospechosa y los ganglios linfáticos. La biopsia con aguja gruesa, sin embargo, es la técnica preferida para el diagnóstico de cáncer de mama. (15)

Una vez que se diagnostica el cáncer de seno, se debe realizar una evaluación de estadificación completa. La estadificación del cáncer de mama en el embarazo sigue el sistema de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer. La biopsia se prefiere por aguja de corte (16).

Patología :

- Los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos del cáncer de mama en el embarazo son similares a los de las mujeres no embarazadas menores de 35 años, la mayoría de las pacientes embarazadas son diagnosticadas con adenocarcinomas ductales infiltrantes (71-100%), que a menudo se asocian con un comportamiento agresivo, por ejemplo, alta incidencia de tumores de grado 3 (40-95%), enfermedad ganglionar (53-71%), invasión linfovascular y una alta tasa de negatividad del receptor estrogénico. (17)
- Los estudios con población limitada también revelaron una mayor expresión de Her2/neu.(18, 19)
- Los portadores BRCA1 y BRCA2 conocidos tenían más probabilidades de desarrollar cáncer durante el embarazo. Los portadores de mutaciones de BRCA, altos niveles de estrógenos circulantes durante el embarazo pueden acelerar una transformación maligna que ya ha comenzado. (20,21)

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de CMAE, es el mismo que embarazadas pacientes con cáncer de mama: control local de la enfermedad y prevención de metástasis sistémicas. Durante

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO:
CASOS Y CONTROLES**

el embarazo, algunas las modalidades de tratamiento deben modificarse debido a la posibilidad de efectos adversos en el feto.

El paciente y su pareja deben ser informados sobre las diferentes opciones de tratamiento y el médico debería explicar que la terminación del embarazo no parece mejorar el resultado materno, pero la decisión de continuar o finalizar el embarazo es personal. En los estudios que mostraron una supervivencia más baja en los pacientes que eligieron la terminación que en las mujeres que continuaron sus embarazos, las mujeres no fueron emparejadas para la etapa de la enfermedad. (22)

El tratamiento en la mujer embarazada con cáncer de mama debe ser multidisciplinario. (23)

Cirugía

Hay dos principales posibles estrategias para la cirugía de mama: mastectomía modificada radical (RMM) y cirugía conservadora con disección de ganglios linfáticos axilares o biopsia del ganglio linfático centinela. La diferencia entre estas dos opciones es que después de la cirugía conservadora de la mama, la radioterapia es obligatorio para disminuir la recurrencia local. (24)

La cirugía es un procedimiento seguro durante cualquier trimestre del embarazo. 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. (25)

Manejo multidisciplinario debe enfocarse en la prevención de hipoxia, hipotensión e hipoglucemia, fiebre, dolor, infecciones o trombosis ya que estos eventos pueden tener efectos adversos graves en el desarrollo fetal. Dado que el embarazo es un factor de riesgo adicional para la trombosis, aparte de la enfermedad maligna, está indicada la trombotprofilaxis con heparina de bajo peso molecular. (26)

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. (27, 28)

Ganglio centinela:

Se pueden usar de manera segura la estadificación de los ganglios linfáticos centinela durante el embarazo. Las dosis absorbidas estimadas en el epigastrio, el ombligo y el hipogastrio en pacientes no embarazadas después de la inyección de 92,5 MBq de coloide de azufre con tecnecio 99m, están

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO:
CASOS Y CONTROLES**

por debajo de la dosis absorbida del umbral fetal de 0.1-0.2 Gy, en las condiciones más adversas. Los investigadores han estimado que la dosis en el abdomen es de aproximadamente 0,000,000 Gy. (29,30)

- El mapeo con colorante azul de isosulfán o azul de metileno no se recomienda en mujeres embarazadas debido a que se ha observado anafilaxis con su uso. (31)

Radioterapia

El tratamiento con radioterapia está contraindicado durante todo el embarazo debido a su teratogenicidad y la inducción de neoplasias malignas, así como alteraciones hematológicas.(32)

Los efectos deterministas de la radiación, como la muerte fetal, las malformaciones o el deterioro del desarrollo fetal, pueden surgir cuando la exposición fetal excede la dosis umbral de $0 \cdot 1-0 \cdot 2$ Gy. Por el contrario, no existe una dosis umbral para los efectos estocásticos de la radiación.

El retraso mental es el principal riesgo después de la octava semana de embarazo, y los niños nacidos después haber estado expuestos a radiación en el útero tienen un mayor riesgo de cáncer infantil. (33)

Tratamiento sistémico

Quimioterapia

El efecto de la administración de tratamiento citotóxico en un embarazo varía y depende de la etapa gestacional durante la exposición.

El diagnóstico de cáncer de mama en mujeres embarazadas en el primer trimestre limita las opciones de tratamiento porque la administración de quimioterapia puede ser perjudicial para el feto. Esta es la razón por la cual los tratamientos citotóxicos se posponen para el segundo trimestre.(14, 34, 35)

La exposición a quimioterapia in útero a partir del segundo trimestre no afecta el desarrollo cognitivo, cardíaco y físico de los niños.(36)

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO:
CASOS Y CONTROLES**

El segundo y tercer trimestre del embarazo se caracterizan principalmente por el crecimiento y la maduración fetal. El tratamiento citotóxico en este período no está asociado con anomalías fetales, aunque los investigadores han informado restricción de crecimiento, muerte intrauterina y neonatal, prematuridad y supresión hematopoyética. (37)

La quimioterapia puede ser adyuvante o neoadyuvante y debe administrarse después del primer trimestre.

Los esquemas basados en antraciclinas son los recomendados. Existe poca experiencia con la administración de taxanos durante el embarazo; están indicados cuando existe progresión o contraindicación para el uso de antraciclinas.(38).

Sin embargo existe literatura que permite usar regímenes estándar tales como fluorouracilo y epirrubicina o doxorubicina más ciclofosfamida, o epirrubicina o doxorubicina más ciclofosfamida y taxanos (paclitaxel semanalmente a cada 3 semanas o docetaxel cada 3 semanas).

Actualmente, los datos sobre el uso de taxanos no demuestran ningún efecto neonatal o materno significativo y pueden considerarse una opción para las pacientes embarazadas. Sin embargo, dados los datos limitados, el uso debe individualizarse en mujeres debidamente asesoradas.

El régimen semanal, su principal ventaja durante el embarazo es un período de nadir más corto que podría reducir el riesgo de complicaciones cuando ocurre un parto inesperado.

Los cambios gestacionales incluyen un aumento del sistema hemodinámico, un aumento en el volumen plasmático y la tasa de filtración glomerular y cambios hormonales en la función hepática. Para la doxorubicina, epirrubicina, paclitaxel y carboplatino, estos cambios producen una disminución de la exposición plasmática del fármaco (área debajo de la curva) y concentración plasmática máxima y un aumento en el volumen de distribución y eliminación del fármaco. (39, 40)

La función de filtro placentario se suma a la seguridad fetal, especialmente cuando la quimioterapia se administra después del primer trimestre. Las antraciclinas y los taxanos tienen un alto peso molecular, una alta capacidad de unión a proteínas, son sustratos de los transportadores de cassettes de unión a ATP, como la glicoproteína P, y dan lugar a una baja exposición fetal⁶⁴. El sincitiotrofoblasto contiene una variedad de transportadores ABC, como P-glicoproteína y BCRP-1,73 para los cuales varios agentes antineoplásicos (alcaloides de la vinca, derivados de la antraciclina, taxanos y topotecan) son sustratos. Estos transportadores de drogas son capaces de mantener las concentraciones de drogas fetales muy bajas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO:
CASOS Y CONTROLES

Estos transportadores de drogas son capaces de mantener las concentraciones de drogas fetales muy bajas. Sin embargo, los medicamentos que inhiben la P-glicoproteína o que compiten con los fármacos citotóxicos para el transportador podrían contrarrestar esta protección. (41,42, 43)

Algunos agentes quimioterapéuticos son conocidos para cruzar la placenta como cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina, y metotrexato. (44,45,46,47)

Los resultados de los pocos estudios que investigaron el efecto cardíaco de la quimioterapia en el feto mostraron que las antraciclinas están asociadas con la disfunción miocárdica aguda.

Sin embargo, el seguimiento con ecografía cardíaca en 81 los niños que recibieron tratamiento con antraciclina en el útero (de 9 a 29 años, con una media de 17 años) no detectaron anomalías. (48,49)

Los resultados de otro estudio que documentó los resultados a largo plazo de 70 niños expuestos a quimioterapia in utero mostraron que la salud y el crecimiento general, el SNC las funciones cardíaca y auditiva no difieren de la población sana. Sin embargo, la prematuridad se encontró con frecuencia y se asoció con un deterioro en el desarrollo cognitivo. Por lo tanto, se debe evitar tanto el parto iatrogénico pretérmino. (50)

La quimioterapia durante el embarazo no debe administrarse después de las 35 semanas o dentro de las 3 semanas del parto planificado para evitar problemas asociados con la mielosupresión en la madre y el feto, y para evitar la acumulación de medicamentos en el feto. (51)

Terapias biológicas

HER2 se expresa fuertemente en el epitelio renal fetal. En 15 fetos expuestos a trastuzumab, 91 tuvieron insuficiencia renal y cuatro murieron. En ocho casos, el volumen de líquido amniótico se redujo. La gravedad, es decir, oligohidramnios o anhidramnios, se relacionó con la duración de la exposición. Aunque se debe evitar el tratamiento a largo plazo, trastuzumab por periodos cortos parece menos tóxico. En los niños supervivientes, la función renal se recuperó espontáneamente en el útero después de la retirada del fármaco.(52)

Está contraindicado el uso de trastuzumab adyuvante. No se recomienda el empleo de ninguna otra terapia biológica durante el embarazo.

Terapia endocrina

La administración de tamoxifeno durante el embarazo está contraindicada. Durante el embarazo, los agentes hormonales, como los moduladores selectivos del receptor de estrógenos, pueden alterar el entorno hormonal, por lo que dichos tratamientos deben retrasarse hasta después del nacimiento. El tamoxifeno tiene el potencial de inducir daño fetal durante el embarazo y se asocia con defectos congénitos, como malformaciones craneofaciales y genitales ambiguos, y muerte fetal.

Antieméticos y terapias de soporte

El uso de bifosfonatos no se recomienda. Los resultados de los estudios de bifosfonatos en animales gestantes han mostrado toxicidad materna, subdesarrollo fetal, embriofetalidad, hipocalcemia y retraso del esqueleto. Por lo tanto, los bisfosfonatos están contraindicados durante el embarazo, los clasifica como riesgo de embarazo de categoría C. Su uso en mujeres premenopáusicas antes de la concepción o durante el embarazo podría presentar un riesgo teratogénico, ya que los bisfosfonatos permanecen en el hueso mineralizado durante varios años. Los informes de mujeres tratadas con bisfosfonatos antes o durante el embarazo, sin embargo, no mostraron un aumento en la incidencia de malformaciones o cambios en la modelación ósea fetal. (53)

Los factores estimulantes de colonias deben utilizarse de acuerdo con las recomendaciones de manejo habitual.(54)

Los agentes antieméticos, como el ondansetrón (categoría B) o la prometazina (categoría C), se administran de manera rutinaria en el tratamiento de la hiperemesis gravídica y se consideran seguros durante el embarazo.

Parto y lactancia

La lactancia debe evitarse si la paciente está recibiendo terapia sistémica o radioterapia.

Pronóstico

La terminación temprana del embarazo no mejora la supervivencia. Existe información contradictoria para considerar la presencia de embarazo por sí sola como un factor de mal pronóstico independiente. (55,56)

Algunos estudios indican que los tumores que ocurren durante el embarazo pueden ser más agresivos durante el puerperio, mostrando un pronóstico diferente, posiblemente debido a modificaciones celulares específicas asociadas con estos dos períodos fisiológicos. (57)

La falla ovárica temporal o permanente es común después de la quimioterapia para la BC, pero tener menos de 40 años y el uso de quimioterapia basada en taxanos se asocian cada vez más con una mayor probabilidad de recuperación de la menstruación. (58)

Hay evidencia de que el embarazo después de BC no conduce a un aumento en el riesgo de recurrencia y puede incluso mejorar la supervivencia

Recomendaciones para el seguimiento:

- ✓ Instrucción a la paciente sobre los síntomas y signos de recurrencia: Al término de su tratamiento radical
- ✓ Examen físico: Primeros 2 años cada 3 a 4 meses. Tercero a quinto años cada 6 meses. A partir del quinto año, anual.
- ✓ Autoexploración mamaria : Mensual
- ✓ Mastografía: anual
- ✓ Marcadores tumorales: no se recomiendan
- ✓ TAC de tórax, abdomen, PET, centellografía ósea y enzimas hepática : solo si hay sintomatología específica
- ✓ Escrutinio de otros tumores (cervicouterino, colorrectal, ovárico, endometrial, etc.) : Seguir guías de detección temprana
- ✓ Instrucciones a la paciente sobre ejercicio, actividad física y control de peso: en cada consulta.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es uno de los carcinomas más comunes que ocurren en el embarazo, Los datos sobre la supervivencia de estos pacientes y sus complicaciones obstétricas son todavía limitados.

Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta: ¿Cuáles son las características de clínico-patológicas del cáncer de mama asociado a embarazo: casos y controles?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer asociado al embarazo es el que se diagnostica durante el periodo de gestación, lactancia o dentro del primer año posterior al parto. El reto diagnóstico se debe a los cambios fisiológicos de la glándula mamaria durante la gestación y la lactancia que generan dificultad en el diagnóstico. Los datos sobre la supervivencia de estos pacientes y sus complicaciones obstétricas son todavía limitados.

El objetivo del tratamiento de CMAE, es el mismo que en 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.

El paciente y su pareja deben ser informados sobre las diferentes opciones de tratamiento y el médico debería explicar que la terminación del embarazo no parece mejorar el resultado materno, pero la decisión de continuar o finalizar el embarazo es personal. En los estudios que mostraron una supervivencia más baja en los pacientes que eligieron la terminación que en las mujeres que continuaron sus embarazos, las mujeres no fueron emparejadas para la etapa de la enfermedad.

El efecto de la administración de tratamiento citotóxico en un embarazo varía y depende de la etapa gestacional durante la exposición. El segundo y tercer trimestre del embarazo se caracterizan principalmente por el crecimiento y la maduración fetal. El tratamiento citotóxico en este período no está asociado con anomalías fetales, aunque los investigadores han informado restricción de crecimiento, muerte intrauterina y neonatal, prematuridad y supresión hematopoyética.

Realizamos un estudio retrospectivo para evaluar la supervivencia general (SG) de un grupo de cáncer de mama diagnosticadas durante el embarazo versus mujeres no embarazadas,

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO:
CASOS Y CONTROLES**

emparejadas por edad, subtipo inmunohistoquímico y estadio del cáncer de mama. Además, investigamos el efecto de la quimioterapia durante el embarazo, las complicaciones obstétricas y el momento del parto.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Cuáles son las características de clínico-patológicas del cáncer de mama asociado a embarazo:
casos y controles?

OBJETIVOS

Objetivo general: “características de clínico-patológicas del cáncer de mama asociado a embarazo: casos y controles.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- ✓ Evaluar y comparar la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia del cáncer de mama durante el embarazo vs controles (cáncer de mama no asociado a embarazo).
- ✓ Evaluar y comparar la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia del cáncer de mama hasta 12 meses del parto vs controles (cáncer de mama no asociado a embarazo).
- ✓ Conocer las características clínicas, patológicas e inmunohistoquímica del cáncer de mama asociado a embarazo.
- ✓ Conocer el efecto de la quimioterapia durante el embarazo, las complicaciones obstétricas al momento del parto.
- ✓ Reportar si existen alteraciones materno-fetales asociados a tratamiento durante la gestación

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio Observacional, Analítico.

Población

Pacientes cáncer de mama asociado al embarazo y mujeres con cáncer de mama no asociado al embarazo.

Emparejadas por edad, subtipo inmunohistoquímico y estadio del cáncer de mama.

Periodo de estudio

Los pacientes se incluyeron del 1 de enero de 2005 y el 1 de enero de 2016.

Cálculo de la Muestra:

Tamaño de población: 110 pacientes

Nivel de confianza 95 % , Margen de Error 5 %

Tamaño de muestra : 86 pacientes

Fórmula para cálculo de Tamaño de muestra:

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$$

Criterios de selección de pacientes

Criterios de inclusión:

- ✚ Pacientes cáncer de mama asociado al embarazo
- ✚ Mujeres con cáncer de mama no asociado al embarazo.
- ✚ Emparejadas por edad, subtipo inmunohistoquímico y estadio del cáncer de mama.
- ✚ Con datos disponibles sobre la edad al momento del diagnóstico, histología tumoral, tamaño, clasificación histológica, estado ganglionar y expresión hormonal.

Criterios de exclusión:

- ✚ Las pacientes con información incompleta.

RECOLECCION DE LA INFORMACION Y PROCEDIMIENTOS

Se identificaron los pacientes con cáncer de mama embarazadas y sus controles pacientes con cáncer de mama no embarazadas.

Todos los pacientes se inscribieron en el departamento de tumores mamarios del instituto nacional de cáncer en México.

1. Se determinó variables a analizar
2. Se creó una base de datos en el sistema SPSS versión 24
3. Se procedió al análisis e interpretación de datos.
4. Se elaboró de gráficas correspondientes

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La distribución de las covariables según el cáncer de mama al inicio del estudio se analizó utilizando la prueba χ^2 y la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, mientras que la prueba t se utilizó para verificar si una relación se mantuvo para las variables cuantitativas.

La asociación se consideró estadísticamente significativa cuando $p < 0,005$.

Los análisis de supervivencia general de BCP y BC se realizaron con el método de Kaplan-Meier.

La prueba de log-rank se utilizó para determinar si las diferencias en las curvas de supervivencia (pacientes BCP y BC) se deben al azar ($p < 0,005$).

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS 24.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la investigación y el comité de investigación con el número de registro para usar sus datos clínicos y patológicos para este estudio retrospectivo.

El cual fue aprobado con el No. 0070.

RESULTADOS

Características del paciente y tratamientos

La edad materna promedio en el momento del diagnóstico en nuestro grupo de BCP fue de 34,4 años (desviación estándar de 5,1) y la edad promedio en los controles fue de 38 años (n = 128) (p = 0,09).

Las características de los casos y controles se informan en la Tabla 1.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles con respecto al estado de los ganglios linfáticos (p = 0,695), clasificación del tumor (p = 0,392), subtipo inmunohistoquímico (p = 1,0), puntaje ki67 (p = 0,744) y tipo histológico (lobular o ductal) (p = 0,423).

En el grupo de BCP, se realizaron 83,3% de mastectomías radicales y en 5,6% de cuadrantectomías seguidas de disección de ganglios linfáticos. En el grupo de control, se realizaron 69,4% de mastectomías radicales y 30,6% de cuadrantectomías seguidas de disección de ganglios linfáticos. La cirugía conservadora fue seguida por radioterapia en ambos casos y controles, pero en el grupo BCP se realizó radioterapia durante el puerperio. Durante el embarazo, se administró FAC a 11 casos, se administró AC a 4 BCP y se administró quimioterapia basada en Taxanos a otros 10 casos.

En el grupo de BCP, 20 de 25 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante (80,0%). La quimioterapia administrada después del parto consistió en ciclos estándar de FAC-T, ciclos estándar de AC-T o P-CDDP. En cuatro de seis pacientes con c-erb positivo, se empleó trastuzumab después del parto. En total, se administraron 171 ciclos de

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO:
CASOS Y CONTROLES

quimioterapia a pacientes con BCP (media de 7,7 por paciente 2,06). En el grupo de control se usaron CMF, FEC o combinación de antraciclinas + paclitaxel o taxotere. En pacientes positivos a c-erb, se administró trastuzumab adyuvante.

Sobrevivencia promedio

A partir de marzo de 2018, ocurrieron 38 muertes en total, 13 en el BCP y 25 en los grupos control BC: no estadísticamente diferentes ($p = 0,898$).

El porcentaje de supervivencia acumulada al final del seguimiento fue del 67,5% en los casos y del 73,5% en los controles ($p = 0,939$). Los casos se siguieron durante un período medio de 47,8 meses y los controles durante 52,3 meses. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con BCP y BC mostró que no hubo una diferencia estadísticamente significativa de la SG entre los casos (media = 64,4 meses) y los controles (media = 64,3 meses). La prueba del log rank estadístico muestra que no hubo diferencia entre las curvas de supervivencia de la población (es decir, la probabilidad de que un evento ocurra en cualquier punto de tiempo fue la misma para cada población) ($p = 0,939$). Las curvas de supervivencia se muestran en la Fig. 1.

Por otro lado, observamos al final del seguimiento que los pacientes que comenzaron el tratamiento durante el embarazo tuvieron una mejor supervivencia global (80.2%) en comparación con aquellos que comenzaron el tratamiento después del parto (50.0%) con significación estadística ($p: 0.012$)

Supervivencia libre de progresión

Complicaciones maternas y fetales

El tiempo promedio en el momento del parto fue de 36.5 semanas. Diez pacientes dieron a luz a término (45,4%) sin complicaciones.

Complicaciones del recién nacido

El seguimiento posnatal de 21 recién nacidos promedió 24 20.7 meses y no se observaron complicaciones.

DISCUSIÓN

En cuanto a las características de paciente

Se sabe que hasta el 3% de los cánceres de mama se diagnostican en mujeres embarazadas entre las edades de 23 y 47 años (mediana de edad, 33 años). (3)

En nuestra población estudiada la edad materna promedio fue en BCP de 34,4 años (desviación estándar de 5,1) y la edad promedio en los controles fue de 38 años (n = 128) (p = 0,09).

Sin diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles con respecto al estado de los ganglios linfáticos (p = 0,695), clasificación del tumor (p = 0,392), subtipo inmunohistoquímico (p = 1,0), puntaje ki67 (p = 0,744) y tipo histológico (lobular o ductal) (p = 0,423).

Middleton y colegas revisó la evaluación inmunohistoquímica de mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo (n = 38). Encontraron que de las 25 mujeres evaluadas para el estado del receptor hormonal, 7 (28%) de los tumores eran receptores de estrógeno (ER) positivos, 6 (24%) eran receptores de progesterona (PR) positivos, y 4 (16%) eran ambos ER / PR positivo. Estos porcentajes son ligeramente más bajos que los encontrados en mujeres no embarazadas de la misma edad. Estos hallazgos deben interpretarse con precaución porque la enfermedad con hormonas positivas está relacionada con la edad y se ve con más frecuencia en mujeres posmenopáusicas. Además, los altos niveles de estrógeno y progesterona circulantes en el embarazo pueden unirse a todos los sitios de receptores de hormonas, lo que da como resultado un estado de receptor negativo artificial en los ensayos de unión a hormonas; por lo tanto, se debe realizar una evaluación inmunohistoquímica para evaluar el estado del receptor de la hormona. Estos investigadores encontraron que el porcentaje de tumores HER2-positivos (n = 7, 28%) fue similar al de los pacientes con cáncer de mama no gestante. (22,23)

En nuestra población estudiada En el grupo de BCP, 20 de 25 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante (80,0%). La quimioterapia administrada después del parto consistió en ciclos estándar de FAC-T, ciclos estándar de AC-T o P-CDDP. En cuatro de seis pacientes con c-erb positivo, se empleó trastuzumab después del parto. En total, se administraron 171 ciclos de quimioterapia a pacientes con BCP (media de 7,7 por paciente 2,06). En el grupo de control se usaron CMF, FEC o combinación de antraciclinas + paclitaxel o taxotere. En pacientes positivos a c-erb, se administró trastuzumab adyuvante.

En estudio publicado por Lancet 2012, con 447 pacientes con cáncer de mama asociado a embarazo, se determinó mediana de edad de 33 años, mediana en edad gestacional de 24 semanas de gestación, el 48 % de las pacientes recibieron quimioterapia al menos 4

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CANCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO:
CASOS Y CONTROLES**

ciclos (1-8 ciclos con esquemas basados en antraciclinas, ciclofosfamida, metotrexate, taxano y fluorouracilo).

En el análisis multivariado las variables pronósticas (edad, estadio T, estado ganglionar y estado del receptor hormonal) y la aplicación de quimioterapia durante el embarazo confirmaron que la etapa tumoral y el estado ganglionar, pero no la quimioterapia durante el embarazo, afectaron significativamente la SLE y la supervivencia global a favor de T4 y ganglios positivos vs T1-3 y ganglios negativos. (61)

Supervivencia global

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con BCP y BC mostró que no hubo una diferencia estadísticamente significativa de la SG entre los casos (media = 64,4 meses) y los controles (media = 64,3 meses) La prueba del log rank estadístico muestra que no hubo diferencia entre las curvas de supervivencia de la población (es decir, la probabilidad de que un evento ocurra en cualquier punto de tiempo fue la misma para cada población) ($p = 0,939$).

El metaanálisis de Ha Azim y Russell, incluyó estudios publicados entre 1996 y junio 2011, de un total de 6449 artículos. Se consideró que un total de 30 estudios fueron elegibles, Un total de 3,628 pacientes fueron diagnosticados con BCP, se compararon con un grupo control de 37,100 CMNoAE. La SG en CMAE es significativamente peor en comparación con los controles CMNoAE (pHR: 1.44, IC del 95% [1.27-1.63]). Sin embargo, esto se observó con una heterogeneidad significativa (prueba Q = 78.7, $p < 0.0001$; I² = 59.4) (62)

En el estudio retrospectivo de casos y controles de Framarino – Dei – Malesta M, donde se buscaba supervivencia y complicaciones asociadas, se realizó con 22 mujeres embarazadas con Cáncer de mama y 45 no embarazadas, que coincidían con la edad, etapa clínica y estado hormonal, las pacientes fueron llevadas a mastectomía radical o cuadrantectomía más disección ganglionar, seguida de Radioterapia, se encontró que la supervivencia fue similar 86.4 vs 80 % en brazo control $p = 0.392$. Con incidencia global de partos prematuros de 54.6 % y complicaciones en 3 de 23 recién nacidos (13%). (63)

Supervivencia global durante el embarazo versus resolución

En estudio publicado por Lancet 2012, con 447 pacientes con cáncer de mama asociado a embarazo, ya comentado previamente la supervivencia libre de progresión fue de 70.6 meses (IC 95% 62—105) con quimioterapia temprana vs 94.4 meses (IC 95% 64.4 – 95) mujeres que iniciaron después del parto, $p = 0.53$. La supervivencia global (a 3 años en paciente con quimioterapia precoz fue 84 · 9% [76 · 9-90 · 3] vs 87 · 4% [79 · 3-92 · 5]; $p = 0 · 221$ en las que iniciaron en el puerperio.(61)

Complicaciones maternas Y Fetales

En estudio publicado por Lancet 2012, con 447 pacientes con cáncer de mama asociado a embarazo, ya comentado previamente las complicaciones fetales fueron el peso al nacer se vio afectado $p=0.018$, sin relación al número de ciclos $p=0.71$, No se registraron diferencias significativas en la frecuencia de restricción o retraso del crecimiento intrauterino entre fetos expuestos a quimioterapia y aquellos sin exposición ($p= 0.069$), 10 % (386 bebés) presentaron malformaciones o complicaciones al nacer al compararse con los que no recibieron QT 5% (195 bebés) $p= 0.0002$, dos niños con exposición a quimioterapia fallecieron, pero no se consideró la muerte asociada al tratamiento.(61)

Los datos sobre los resultados a largo plazo después de la exposición prenatal a la quimioterapia son escasos. Un estudio de 84 niños que nacieron de madres que recibieron quimioterapia durante el embarazo para neoplasias hematológicas con un seguimiento promedio de 19 años no mostró ninguna alteración congénita, neurológica, inmunológica o psicológica, incluido el aprendizaje y el comportamiento educativo. Sin embargo, los métodos de este estudio fueron pobremente descritos. (64)

Los resultados de otro estudio que documentó los resultados a largo plazo de 70 niños expuestos a quimioterapia in utero mostraron que la salud y el crecimiento general, el SNC las funciones cardíaca y auditiva no difieren de la población sana. Sin embargo, la prematuridad se encontró con frecuencia y se asoció con un deterioro en el desarrollo cognitivo. Por lo tanto, se debe evitar tanto el parto iatrogénico pretérmino. (65)

Zagouri y sus colegas recientemente realizó una revisión sistemática y metanálisis de la administración de trastuzumab en el embarazo; Se incluyeron 17 estudios en el metanálisis y el principal evento adverso fue oligohidramnios (61.1%). Todos los niños expuestos a trastuzumab exclusivamente en el primer trimestre estaban completamente sanos al nacer. Hubo una tendencia de aumento de la incidencia de oligohidramnios con la duración del tratamiento, y el oligohidramnios fue reversible cuando se detuvo el agente, con buenos resultados observados en la mayoría de los pacientes. (66)

El tiempo promedio en el momento del parto fue de 36.5 semanas. Diez pacientes dieron a luz a término (45,4%) sin complicaciones.

CONCLUSIÓN

No hay diferencia en supervivencia global en BCP vs BC, observamos que los pacientes que comenzaron el tratamiento durante el embarazo tuvieron una mejor supervivencia global (80.2%) en comparación con aquellos que comenzaron el tratamiento después del parto (50.0%) con significación estadística ($p: 0.012$).

No se observa complicaciones maternas y fetales asociadas en el grupo de Cáncer de mama en embarazadas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO: CASOS Y CONTROLES

Tabla 1: Cuadro de características basales de pacientes de cáncer de mama embarazadas vs cáncer de mama no embarazadas.

	Cáncer de mama asociado a embarazo % (n/N)	Cáncer de mama no asociado a embarazo % (n/N)	P
Mean age, years (SD)	34.4 (±5.1)	38.02 (±5.3)	
Median age, years (range)	35 (21-47)	38 (24-48)	
ECOG n (%)			
0	85.9 (55/64)	84.4 (1.8/128)	0.834
≥1	14.1 (9/64)	15.6 (20/128)	
IMC			
Normal	43.3 (29/64)	34.4 (44/128)	0.277
Overweight	34.4 (22/64)	45.3 (58/128)	
Obesity	20.3 (13/64)	20.3 (26/128)	
T n (%)			
cT1	7.8 (5/64)	8.6 (11/128)	0.870
cT2	34.4 (22/64)	39.8 (51/128)	
cT3	23.4 (15/64)	21.9 (28/128)	
cT4	34.4 (22/64)	29.7 (38/128)	
N n (%)			
cN negative	17.2 (11/64)	19.5 (25/128)	0.695
cN positive	82.8 (53/64)	80.5 (103/128)	
Clinical stage			
≤II	37.5 (24/64)	37.5 (48/128)	1.0
III	46.9 (30/64)	46.9 (60/128)	
IV	15.6 (10/64)	15.6 (20/128)	
Histological type n (%)			
Canalicular carcinoma	83.0 (44/53)	88.9 (112/126)	0.423
Lobulillar carcinoma	1.9 (1/53)	3.2 (4/126)	
Mix	11.3 (6/53)	4.8 (6/126)	
Other	3.8 (2/53)	3.2 (4/126)	
Subtype			
TN	26.6 (17/64)	26.6 (34/128)	1.0
HER2+	26.6 (17/64)	26.6 (34/128)	
RH+	46.9 (30/64)	46.9 (60/128)	
Ki-67 n (%)			
<20	52.9 (34/64)	49.2 (63/128)	0.744
>20	47.1 (30/64)	50.8 (65/128)	
SBR CCI y CLI n (%)*			
Low	6.3 (4/64)	7.0 (9/128)	0.392
Medium	87.5 (56/64)	90.6 (116/128)	
High	6.3 (4/64)	2.3 (3/128)	
Restonse to NACT			
NO RPC	64.8 (35/54)	64.8 (70/208)	0.001
RPC	24.1 (13/54)	35.2 (38/208)	
Progression disease	11.1 (6/54)	0 (0/108)	

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO: CASOS Y CONTROLES

Análisis univariado de cáncer de mama asociado a embarazo vs no asociado a embarazo

	SLR (meses)		SG (meses)	
	<i>Univariado</i>		<i>Univariado</i>	
	24		48	
<i>Variable</i>	<i>% (CI 95%)</i>	<i>P</i>	<i>% (CI 95%)</i>	<i>P</i>
<i>Edad</i>				
≤ 38 años	31.9 (22.4-41.3)	0.82.	88.1 (81.2-94.9)	0.869
> 38 años	29.8 (16.6-42.9)		86.0 (76.9-95.0)	
<i>ECOG</i>				
0	30.2 (22.1-38.2)	0.781	86.7 (80.6-92.7)	0.599
≥1	40.0 (38.4-64.6)		85.0 (69.3-100)	
<i>Subtipo histológico</i>				
CCI	29.9 (21.2-38.5)	0.737	87.1 (81.0-93.1)	0.561
OTROS	35.3 (19.2-51.3)		88.1 (75.3-100)	
<i>Ki67</i>				
<20	61.3 (44.2-78.3)	0.001	90.6 (84.3-96.8)	0.270
>20	15.2 (3.0-27.3)		79.0 (69.3-83.6)	
<i>SBR</i>				
Bajo	60.0 (29.6-90.3)	0.293	NA	0.016
Moderado/alto	29.5 (21.4-37.5)		86.6 (80.7-92.4)	
<i>Subtipos</i>				
RH – HER2 –	20.5 (7.7-33.2)		85.6 (73.8-97.3)	
HER2 positivo	20.5 (8.5-32.4)	0.089	83.1 (69.5-96.6)	0.952
RH + HER2 -	46.6 (33.8-59.3)		89.7 (83.0-96.3)	
<i>Clinical stage</i>				
<III	35.5 (18.6-52.3)	0.024	87.3 (81.8-92.7)	< 0.001

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO:
CASOS Y CONTROLES

<i>IV</i>	<i>21.9 (11.7-32.0)</i>		<i>72.0 (54.1-89.8)</i>	
<i>PCR</i>				
<i>No</i>	<i>39.7 (28.5-50.8)</i>	<i>0.616</i>	<i>86.6 (79.7-93.4)</i>	<i>0.579</i>
<i>Yes</i>	<i>40.6 (23.5-57.6)</i>		<i>89.5 (82.9-96.2)</i>	
<i>Cancer de mama</i>				
<i>During the pregnancy</i>	<i>46.4 (27.9-64.8)</i>	<i>0.351</i>	<i>86.9 (77.6-96.1)</i>	<i>0.939</i>
<i>No pregnancy</i>	<i>26.7 (17.2-36.1)</i>		<i>84.3 (76.3-90.9)</i>	
<i>Inicio tratamiento durante el embarazo</i>				
<i>No</i>		<i>0.560</i>	<i>75.0 (57.5-92.4)</i>	<i>0.012</i>
<i>Yes</i>			<i>96.4 (89.1-98.9)</i>	

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CANCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO: CASOS Y CONTROLES

figure 1: Overall survival of patients with breast cancer associated with pregnancy vs controls

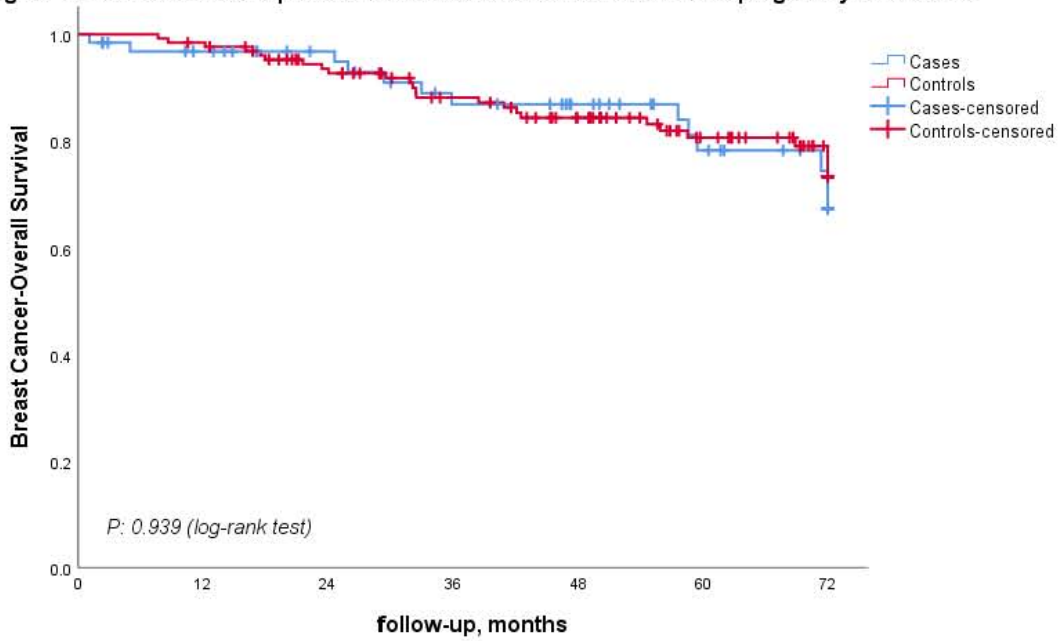
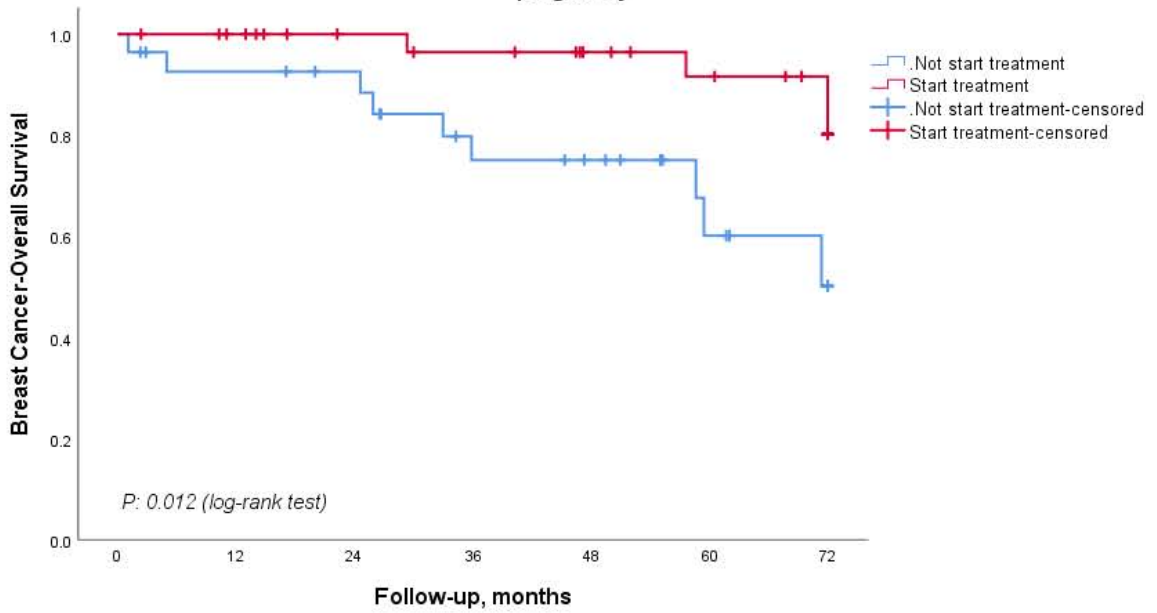
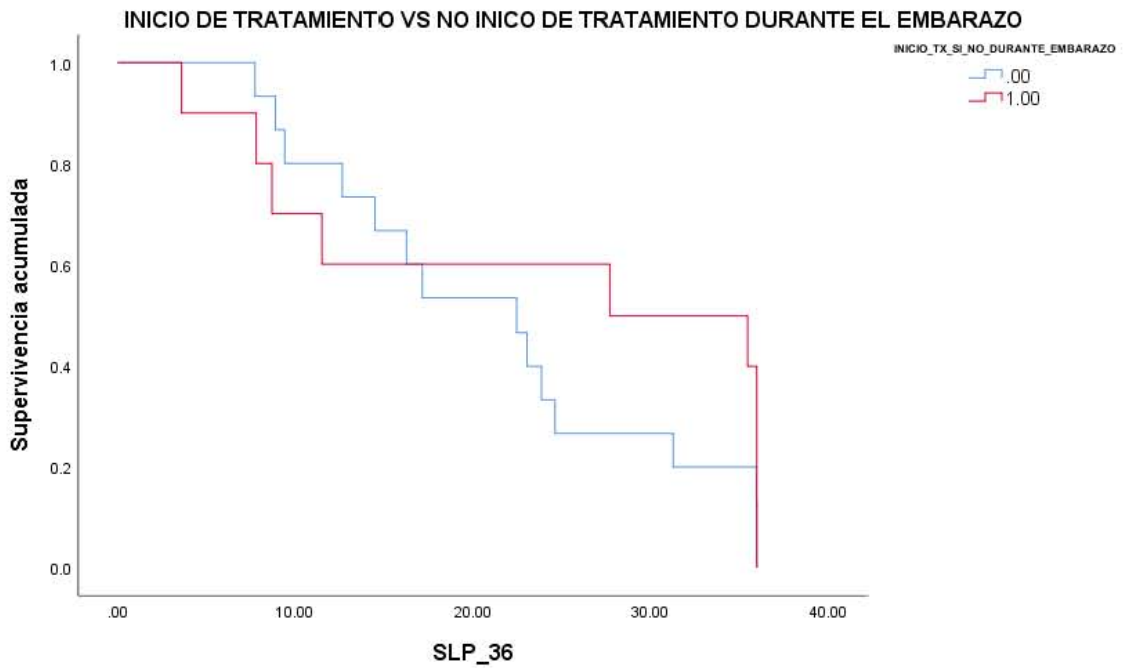
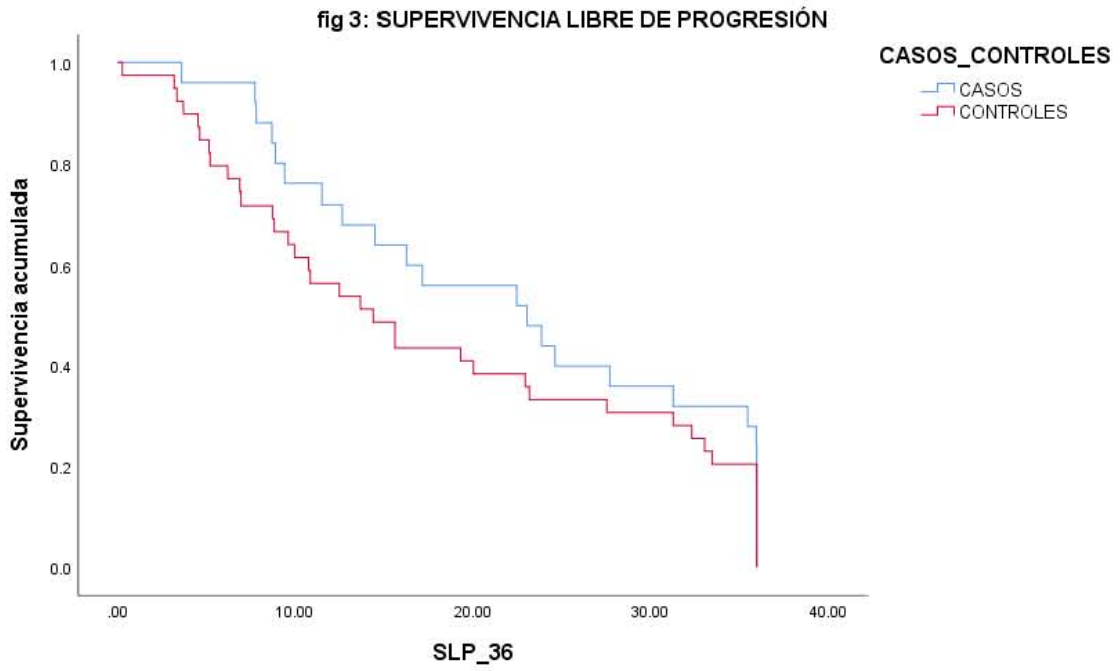


fig 2: Overall Survival, comparison of patients who did not start vs those who started treatment during pregnancy



CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CANCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO:
CASOS Y CONTROLES



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO: CASOS Y CONTROLES

	Cáncer de mama asociado a embarazo %(n/N)	Cáncer de mama no asociado a embarazo %(n/N)	P
Mean age, years (SD)	34.4 (±5.1)	38.02 (±5.3)	
Median age, years (range)	35 (21-47)	38 (24-48)	
ECOG n (%)			0.437
0	88.8(103/116)	87.5 (203/232)	
≥1	11.2 (13/116)	12.5 (29/232)	
Karnofsky n (%)			0.921
100	68.1(79/116)	65.9(153/232)	
90	27.6 (32/116)	29.3 (68/232)	
≤80	4.3 (5/116)	4.7 (11/232)	
IMC			0.821
Normal	39.7 (46/116)	36.2 (84/232)	
Overweight	40.5 (47/116)	42.7 (99/232)	
Obesity	19.8 (23/116)	21.1 (49/232)	
Smoking			0.030
Negative	95.7 (111/116)	88.4 (205/232)	
Positive	4.3 (5/116)	11.6 (27/232)	
T n (%)			0.768
cT1	6.0 (7/116)	6.9 (16/232)	
cT2	31.9 (37/116)	35.8 (83/232)	
cT3	27.6 (32/116)	22.8 (53/232)	
cT4	34.5 (40/116)	34.5 (80/232)	
N n (%)			0.227
cN negative	14.7 (17/116)	18.5 (43/232)	
cN positive	85.3 (99/116)	81.5 (189/232)	
Clinical stage			1.0
I	1.7 (2/116)	1.7 (4/232)	
II	29.3 (34/116)	29.3 (68/232)	
III	48.3 (56/116)	48.3 (112/232)	
IV	20.7 (24/116)	20.7 (48/232)	
Histological type n (%)			0.171
Canalicular carcinoma	76.7 (89/116)	85.3 (198/232)	
Lobulillar carcinoma	12.1 (14/116)	6.0 (14/232)	
Mix	6.0 (7/116)	3.9 (9/232)	
Other	5.2 (6/116)	4.7 (11/232)	
Subtype			1.0
TN	31.0 (36/116)	31.0 (72/232)	
HER2+	27.6 (32/116)	27.6 (64/232)	
RH+	41.4 (48/116)	41.4 (96/232)	
Ki-67 n (%)			0.470
<20	45.8 (44/96)	44.6 (100/224)	
>20	54.2 (52/96)	55.4 (124/224)	

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO:
CASOS Y CONTROLES

<i>SBR CCI y CLI n (%)*</i>			
<i>Low</i>	9.1 (10/110)	8.1 (18/221)	0.802
<i>Medium</i>	37.4 (41/110)	34.4 (76/221)	
<i>High</i>	53.6 (59/110)	57.5 (127/221)	
<i>Restonse to NACT</i>			
<i>NO RPC</i>	69.2 (63/91)	61.3 (125/204)	0.118
<i>RPC</i>	30.8 (28/91)	38.7 (79/204)	

Características generales: cáncer de mama asociado a embarazo (12 meses) vs cáncer de mama no asociado a embarazo

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO: CASOS Y CONTROLES

	Cáncer de mama asociado a embarazo % (n/N)	Cáncer de mama no asociado a embarazo % (n/N)	P
Mean age, years (SD)			
Median age, years (range)			
ECOG n (%)			
0	92.3 (48/52)	89.4 (93/104)	0.565
≥1	7.7 (4/52)	10.6 (11/104)	
IMC			
Normal	32.7 (17/52)	45.2 (47/104)	0.230
Overweight	48.1 (25/52)	34.6 (36/104)	
Obesity	19.2 (10/52)	20.2 (21/104)	
T n (%)			
cT1	3.8 (2/52)	84.8 (5/104)	0.395
cT2	28.8 (15/52)	35.6 (37/104)	
cT3	32.7 (17/52)	20.2 (21/104)	
cT4	34.6 (18/52)	39.4 (41/104)	
N n (%)			
cN negative	11.5 (6/52)	14.4 (15/104)	0.619
cN positive	88.5 (46/52)	85.6 (89/104)	
Clinical stage			
≤II	23.1 (12/52)	23.1 (24/104)	1.0
III	50.0 (26/52)	50.0 (52/104)	
IV	26.9 (14/52)	26.9 (28/104)	
Histological type n (%)			
Canalicular carcinoma	78.8 (41/52)	90.4 (94/104)	0.007
Lobulillar carcinoma	17.3 (9/52)	2.9 (3/104)	
Mix	0.0 (0/52)	3.8 (4/104)	
Other	3.8 (2/52)	2.9 (3/104)	
Other			
Subtype			
TN	36.5 (19/52)	36.5 (38/104)	1.0
HER2+	28.8 (15/52)	28.8 (30/104)	
RH+	34.6 (18/52)	34.6 (36/104)	
Ki-67 n (%)			
<20	30.8 (16/52)	30.8 (32/104)	1.0
>20	69.2 (36/52)	69.2 (72/104)	
SBR CCI y CLI n (%)*			
Low	9.6 (5/52)	3.8 (4/104)	0.332
Medium	28.8 (15/52)	26.9 (28/104)	
High	55.8 (29/52)	66.3 (69/104)	
Restonse to NACT			
NO RPC	60.6 (20/33)	46.2 (24/52)	0.157
RPC	36.4 (12/33)	53.8 (28/52)	
Progression disease	3.0 (1/33)	0 (0/52)	

Bibliografía

1. Frédéric Amant, Sibylle Loibl, Patrick Neven, Kristel Van Calsteren, Malignancies in Pregnancy 2, Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 570–79
2. Framarino-Dei-Malatesta M 1 , Piccioni MG 2 , Brunelli R 2 , Iannini I 2 , Cascialli G 2 , Sammartino P 3 . Breast cancer during pregnancy: a retrospective study on obstetrical problems and survival, , *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Feb; 173: 48-52. doi: 10.1016
3. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, et al. Breast cancer during pregnancy: a mini review. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:837–43.
4. Viswanathan S, Ramaswamy B. Pregnancy-associated breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:546-555.
5. Lyons, T.R., Schedin, P.J., and Borges, V.F. Pregnancy and breast cancer: when they collide. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2009; 14: 87–98
6. Ris Krishna, Michael Lindsay, Breast Cancer in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 40 (2013) 559–571
7. D. Cohn, B, Ramaswamy, K. Blum, Malignancy and pregnancy. R. Creasy, J. Iams, R. Resnik (Eds.), *Maternal-fetal medicine principles and practice* (6th edition), WB Saunders, Toronto (2010), pp. 885-904
8. Frédéric Amant, Sibylle Loibl, Patrick Neven, Kristel Van Calsteren, Malignancies in Pregnancy 2, Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 570–79
9. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012;379:570-579.
10. J.K. Litton, R.L. Theriault. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist*, 15 (12) (2010), pp. 1238-1247
11. W.T. Yang, M.J. Dryden, K. Gwyn, et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology*, 239 (1) (2006), pp. 52-60
12. Litton JK, Theriault RL. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist* 2010;15(12):1238-1247.
13. Oto A, Ernst R, Jesse MK, Chaljub G, Saade G. Magnetic resonance imaging of the chest, abdomen, and pelvis in the evaluation of pregnant patients with neoplasms. *Am J Perinatol* 2007; 24: 243–50.
14. 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.
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines version 3.2012 Breast Cancer. available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed January 15, 2013.
16. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012;379:570-579.
17. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106: 237–46.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO:
CASOS Y CONTROLES

18. Elledge R, Ciocca D, Langone G, McGuire WL. Estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 1993;71:2499–506.
19. Meden H, Mielke S, Schauer A, Kuhn W. Serum levels of the c-erbB-2 encoded oncoprotein fragment p105 in normal pregnancies. *In Vivo* 1997;11:51–4.
20. Shen T, Vortmeyer AO, Zhuang Z, Tavassoli FA. High frequency of allelic loss of BRCA2 gene in pregnancy-associated breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1686–7.
21. Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers. *Lancet* 1998;352:1359–60.
22. Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 1985; 120: 1221–24.
Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 781–87.
23. Amant F, Han SN, Gziri MM, Vandenbroucke T, Verheecke M, Van Calsteren K. Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29(5):741-753. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.02.006.
24. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002;131:108–10.
25. Loibl S, Han SN, Amant F. Being pregnant and diagnosed with breast cancer. *Breast Care* 2012;7(3):204- 209. doi: 10.1159/000339674.
26. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg* 2005; 190: 467–73.
27. Keleher A, Wendt R, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004;10(6):492-495.
28. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15: 1348–51.
29. Keleher A, Wendt R III, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004; 10: 492–95.
30. E. Cardonick, R. Dougherty, G. Grana, et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J*, 16 (1) (2010), pp. 76-82
31. S. Loibl, G. von Minckwitz, K. Gwyn, et al.. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer*, 106 (2) (2006), pp. 237-246
32. Martin DD. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:591-601.
33. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6: 328–33.
34. Framarino-Dei-Malatesta M 1 , Piccioni MG 2 , Brunelli R 2 , Iannini I 2 , Casciulli G 2 , Sammartino P 3 . Breast cancer during pregnancy: a retrospective study on obstetrical problems and survival, , *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Feb; 173: 48-52. doi: 10.1016

35. Brewer M, Kueck A, Runowicz CD. Chemotherapy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54:602-618.
19. van Hasselt JGC, van Calsteren K, Heyns L, et al. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol* 2014;25(10):2059-2065. doi: 10.1093/annonc/mdu140.
36. Azim F, Vandenbroucke T, Fumagalli M, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med* 2015;373:1824-34.
37. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283–91.
38. Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, Somer R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2012;23(12):3016-3023.
39. Lycette JL, Dul CL, Munar M, et al. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of paclitaxel: a case report. *Clin Breast Cancer* 2006; 7: 342–44.
40. Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger P, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical Study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 1338–45.
41. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 487–514.
- Lycette JL, Dul CL, Munar M, et al. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of paclitaxel: a case report. *Clin Breast Cancer* 2006; 7: 342–44.
42. Van Calsteren K, Verbesselt R, Van Bree R, et al. Substantial variation in transplacental transfer of chemotherapeutic agents in a mouse model. *Reprod Sci* 2011; 18: 57–63.
43. Arceci RJ, Croop JM, Horwitz SB, Housman D. The gene encoding multidrug resistance is induced and expressed at high levels during pregnancy in the secretory epithelium of the uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 4350–54.
44. Marnitz S, Kohler C, Oppelt P, et al. Cisplatin application in pregnancy: first in vivo analysis of 7 patients. *Oncology* 2010; 79: 72–77.
45. D'Incalci M, Sessa C, Colombo N, de Palo G, Semprini AE, Pardi G. Transplacental passage of cyclophosphamide. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 1681–82.
46. Al-Saleh E, Al-Harmi J, Al-Rashdan I, Al-Shammari M, Nandakumaran M. Maternal-fetal transport kinetics of methotrexate in perfused human placenta: in vitro study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 411–18
47. Robin J. Bell, Pamela Fradkin, Nishanthinie Parathithasan, Penelope J. Robinson, Max Schwarz, Susan R. Davis. Pregnancy-associated breast cancer and pregnancy following treatment for breast cancer, in a cohort of women from Victoria, Australia, with a first diagnosis of invasive breast cancer. *The Breast* 22 (2013) 980-985
48. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2: 173–77.
49. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 146–50.

50. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Observational study on the long term cognitive and cardiac outcome after prenatal exposure to chemotherapy in children 18 months or older. *Lancet Oncol* 2012; published online Feb 10. DOI:10.1016/S1470- 2045(11)70363-1.
51. D. Cohn, B. Ramaswamy, K. Blum. Malignancy and pregnancy, R. Creasy, J. Iams, R. Resnik (Eds.), *Maternal-fetal medicine principles and practice* (6th edition), WB Saunders, Toronto (2010), pp. 885-904
52. F. Zagouri, T.N. Sergentanis, D. Chrysikos, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 137 (2) (2013), pp. 349-357
53. Levy S, Fayed I, Taguchi N, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone* 2009; 44: 428–30.
54. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: Gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev* 2008;34(4):302-312. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.01.002.
55. 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* 2012;38(7):834-842. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.06.004.
56. Amant F, von Minckwitz G, Han NS, Bontenbal M, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2532-2539. doi: 10.1200/JCO.2012.45.6335.
57. Mathelin, C., Annane, K., Treisser, A. et al. Pregnancy and post-partum breast cancer: a prospective study. *Anticancer Res.* 2008; 28: 2447–2452
58. Minisini, A.M., Menis, J., Valent, F., Andreetta, C., Alessi, B., Pascoletti, G. et al. Determinants of recovery from amenorrhea in premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy in the taxane era. *Anti-Cancer Drugs.* 2009; 20: 503–507
59. D. Cohn, B. Ramaswamy, K. Blum, Malignancy and pregnancy, R. Creasy, J. Iams, R. Resnik (Eds.), *Maternal-fetal medicine principles and practice* (6th edition), WB Saunders, Toronto (2010), pp. 885-904
60. L.P. Middleton, M. Amin, K. Gwyn, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer*, 98 (5) (2003), pp. 1055-1060
61. Sibylle Loibl, Sileny N Han, Gunter von Minckwitz, Marijke Bontenbal, Alistair Ring, Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 887–96
62. Azim, H.A. Jr., Santoro, L., Pavlidis, N., Gelber, S., Kroman, N., Azim, H. et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer.* 2011; 47: 74–83
63. Framarino-Dei-Malatesta M 1 , Piccioni MG 2 , Brunelli R 2 , Iannini I 2 , Casciagli G 2 , Sammartino P 3 . Breast cancer during pregnancy: a retrospective study on obstetrical problems and survival, , *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Feb; 173: 48-52. doi: 10.1016

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO:
CASOS Y CONTROLES

64. Sankila, R., Heinavaara, S., and Hakulinen, T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170: 818–823
65. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Observational study on the long term cognitive and cardiac outcome after prenatal exposure to chemotherapy in children 18 months or older. *Lancet Oncol* 2012; published online Feb 10. DOI:10.1016/S1470- 2045(11)70363-1.
66. F. Zagouri, T.N. Sergentanis, D. Chrysikos, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 137 (2) (2013), pp. 349-357