

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**“FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO
DEL CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A EMBARAZO EN EL CENTRO
ESTATAL DE ATENCIÓN ONCOLÓGICA DEL ESTADO DE MICHOACÁN.”**

Para obtener el diploma en:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Presenta:

DRA. CITLALY MIER MARTÍNEZ.

Tutor:

DR. CARLOS MARIO GUZMÁN SÁNCHEZ.

Asesores Clínicos:

DR. MIGUEL ALBERTO FLORES FÁJER

DR. VÍCTOR HUGO MERCADO GÓMEZ

Asesor Metodológico:

DR. JAIME CARRANZA MADRIGAL.

MORELIA, MICHOACÁN; ENERO 2019.



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.

DR. RAÚL LEAL CANTÚ.

DIRECTOR

DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTÍNEZ.

JEFE DE ENSEÑANZA

DR. CARLOS MARIO GUZMÁN SÁNCHEZ.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. ADOLFO LEYVA LÓPEZ.

JEFE DE SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. MIGUEL ALBERTO FLORES FÁJER.

ASESOR DE TESIS

DR. VICTOR HUGO MERCADO GÓMEZ.

ASESOR DE TESIS

DR. JAIME CARRANZA MADRIGAL.

ASESOR METODOLÓGICO

DRA. CITLALY MIER MARTÍNEZ.

AUTOR

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL PROTOCOLO



Gobierno del Estado
de Michoacán de Ocampo

Dependencia SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN
Sub-dependencia HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
Oficina DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
No. de oficio 5009/991/18
Expediente
Asunto: **AUTORIZACIÓN PARA REALIZAR PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

"2018, AÑO DEL CENTENARIO DE LA CONSTITUCION POLITICA DEL ESTADO LIBRE Y SOBERANO DE MICHOACAN DE OCAMPO"

Morelia, Michoacán, 10 de septiembre del 2018.

**C. DRA. CITLALI MIER GOMEZ
INVESTIGADORA PRINCIPAL
PRESENTE**

Por este conducto informo a usted, que el Comité de Ética en Investigación con número de registro Conbioética-16-CEI-004-20161212 de fecha de expedición 12 de diciembre del 2016 y el Comité de Investigación con número de Registro 17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva" **REVISO Y APROBO** el protocolo de investigación titulado: **"Frecuencia, características clínicas y factores de riesgo del Cáncer De Mama Asociado a Embarazo en el Centro Estatal de Atención Oncológica del estado de Michoacán"**.

No omito mencionar que deberán presentar a estos comités el informe final de su proyecto de investigación para lo cual deberá solicitar los criterios específicos a la Unidad de investigación.

Sin más por el momento, le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DRA. MARIA TERESA SILVIA TINOCO ZAMUDIO
PRESIDENTA DEL COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

**COMITE DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN**
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN

DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN
PRESIDENTE DEL COMITE DE
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL
GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".

COMITE DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN

Al contestar este oficio, citarse los datos contenidos en el cuadro del ángulo superior derecho

*El contenido del presente documento es responsabilidad directa del titular del Área Administrativa

DEDICATORIA

PARA IÑAKI:

El proyecto mas importante en mi vida.....

PARA NORBERTO:

**Por ser el principal promotor de este sueño, gracias por confiar y
creer en mi; gracias por ser el mejor PADRE para nuestro hijo, acompañarlo
y estar junto a el en los momentos en que yo estuve ausente..... TE AMO.**

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la fuerza y el aliento para iniciar con este proyecto, cuidándome y bendiciéndome cada día.

A Iñaki, por que tu has sido el mejor regalo que me ha dado la vida, por tus abrazos, tus besos y esas sonrisas que día a día me inspiran y me dan fuerza para continuar.

A mi madre, por darme el ejemplo de esa mujer fuerte, por siempre darme las herramientas para superarme y por impulsarme a cumplir mis metas.

A Norberto, por que tu eres una de las mejores sorpresas que me dio el destino, por creer en mi, por alentarme, y motivarme a cada día ser mejor ser humano.

A mi Padre por tus consejos, enseñanzas, y cuidar siempre mis pasos.

A mi abuela Yolanda, que a pesar de que ya no estas aquí conmigo, se que tu serias la mas orgullosa al verme culminar este sueño, por que tu cariño, tus abrazos, tus palabras de aliento fueron parte esencial de mi vida.

A mis hermanas por siempre escucharme y estar a mi lado en los buenos y malos momentos.

Al Sr. José Suárez por siempre brindarme apoyo a lo largo de mi vida.

Al Dr. Antonio Mier Briseño por ser mi primer maestro, mi tutor, mi inspiración y quien me enseñó la grandeza de la profesión medica.

Al Dr. Norberto Ochoa Buenrostro por su solemne apoyo, enseñanzas, y sobre todo por mostrarme lo maravilloso de la especialidad de Ginecología y Obstetricia.

A mi abuelo, el Dr. Antonio Mier y Torcida por heredarme esa vocación de servicio hacia el prójimo.

Al Dr. José Antonio Sereno Coló y al Dr. Adolfo Leyva López por creer en mi, sin juzgar mi situación familiar y darme la oportunidad de formar parte de una generación mas de médicos residentes.

A mis queridos asesores de tesis; el Dr. Víctor Hugo Mercado Gómez y el Dr. Miguel Alberto Flores Fajer, por creer en mi proyecto, por su apoyo y su entrañable amistad.

A la Dra. María Teresa Tinoco por sus enseñanzas y apoyo en la realización de mi proyecto.

Al Dr. Jaime Carranza Madrigal por dedicar su tiempo a orientarme en la realización de mi proyecto, y además por ser mi profesor de Farmacología en mi etapa estudiantil.

A todos los médicos adscritos del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General “Dr. Miguel Silva” por sus enseñanzas.

A Nelly, Jaime, Pascal, Edu y Martha por su amistad sincera, y a todos mis compañeros residentes y médicos internos, fue un honor haber compartido esta etapa con ustedes.

**Al Honorable Hospital General “Dr. Miguel Silva” y a todo el personal
que en el labora, por abrirme sus puertas y dejarme formar parte de el,
GRACIAS.....**

ÍNDICE

I. RESUMEN DEL PROYECTO	1
II. MARCO TEÓRICO	2
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
V. OBJETIVOS	14
VI. HIPÓTESIS:	14
VII. JUSTIFICACIÓN:	15
VIII.- MATERIAL Y MÉTODOS	16
VIII.A Diseño de estudio	16
VIII.B Población.	16
VIII.C Muestra	16
VIII.D Criterios de inclusión	16
VIII.E Criterios de exclusión	16
VIII.F Criterios de eliminación	16
VIII.G Definición de variables	17
VIII.H Métodos	20
VIII.I Análisis estadístico	20
VIII.J Aspectos éticos:	21
IX. RESULTADOS	23
X. DISCUSIÓN	29
XI. CONCLUSIONES	33
XII. RECOMENDACIONES	34
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	35
XIV. ANEXOS:	39

I. RESUMEN DEL PROYECTO

Frecuencia, características clínicas y factores de riesgo del Cáncer de mama asociado al embarazo en el centro estatal de atención Oncológica del estado de Michoacán.

Dra. Citlaly Mier Martínez, Dr. Víctor Hugo Mercado Gómez, Dr. Miguel Flores Fajer

Introducción: El embarazo, en sí, puede aumentar transitoriamente el riesgo de desarrollar cáncer de mama. En general, la incidencia de cáncer de mama en el embarazo ha ido en aumento durante las últimas décadas. La edad materna ha estado aumentando en los países desarrollados, aproximadamente 1 de cada 5 cánceres de mama diagnosticados en mujeres de 25 a 29 años está asociado con una embarazo, diagnosticado durante el embarazo o durante el primer año postparto.

Objetivo: Analizar la frecuencia, factores de riesgo asociados, características clínico patológicas, método diagnóstico y terapéutico más utilizado, describir la resolución obstétrica y evolución en las pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama asociado al embarazo en el centro estatal de atención Oncológica del estado de Michoacán en conjunto con el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el periodo del 2013 al 2018.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo en el que se consultará el registro de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el periodo comprendido del 2013 al 2018 para identificar las características clínicas y determinar su frecuencia.

Análisis estadístico: Los datos obtenidos se trabajarán en hoja de datos Excel 2007, para análisis en programa SPSS 22, las variables categóricas nominales se analizarán a través de tablas de frecuencia y porcentajes, las numéricas con media y desviación estándar.

Resultados: Tasa de incidencia de 1.8 casos por cada 1000 embarazadas de nuestra población. Edad media 32.1 años con factores de riesgo asociados; antecedente de historia familiar oncológica 50% y haber dado menos de 6 meses (50%) o no haberla otorgado a sus productos (25%). Al respecto de la estirpe el 87.5% con carcinoma ductal infiltrante. La terapia de elección incluyo quimioterapia en el 75% de la población. El diagnostico principalmente en etapas de extensión ganglionar o de pared torácica siendo para cada etapa IIIA y IIIB un 37.5% respectivamente. Nuestra población en relación a la literatura observó una sobrevida que se ubicó en el 87.5% con un 12.5% de recidiva en el seguimiento a 4 años.

Conclusiones: Nuestra población refleja una distribución casi al doble de la descripción literaria de incidencia, ya que observamos una tasa de incidencia de 1.8 casos por cada 1000 embarazadas. Se observó una sobrevida que se ubicó en el 87.5% con un 12.5% de recidiva en el seguimiento a 4 años.

Palabras clave: Cáncer de mama, Embarazo, Factores asociados.

II. MARCO TEÓRICO

Definición del problema:

El Centro estatal de Atención Oncológica del estado de Michoacán actualmente es el principal referente para el tratamiento del cáncer de mama en el estado; a lo largo de los últimos 5 años se ha presentado un incremento en la frecuencia en la aparición de Cáncer de mama en pacientes en edad reproductiva; siendo este un grave problema de salud pública debido a que el cáncer mama continua siendo a nivel mundial la primera causa de muerte en el género femenino.

Existe una entidad patológica en particular que es de especial interés para su estudio en nuestro medio; el cáncer de mama asociado al embarazo, el cual su presentación ha sido más común a lo largo de los últimos años, sin embargo nos llama la atención cual es la razón por la que estas pacientes tan vulnerables con un pronóstico incierto conciben un embarazo; se desea conocer si previamente a la gestación ya se contaba con este diagnóstico, o si durante el embarazo es diagnosticado, indagar en los factores de riesgo asociados, investigar si a dicha población de pacientes se le realizó exploración mamaria durante su control prenatal, así como conocer etapa clínica de diagnóstico, estirpe histológica más común, la terapéutica empleada en su tratamiento, método de resolución del embarazo y estado de salud actual de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama asociado al embarazo.

Se sabe que durante el embarazo se producen cambios anatómicos y fisiológicos en el tejido mamario, el cual se conoce como un factor favorecedor en el retraso del diagnóstico; así como también que la evolución dependerá directamente de la etapa clínica de diagnóstico y del trimestre de la gestación que se esté cursando, ya que el embarazo favorece la proliferación tumoral empeorando el pronóstico de entidad patológica, la cual no ha sido evaluada detenidamente en estos centros de atención médica; por lo cual surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia del cáncer de mama en pacientes embarazadas, sus factores de riesgo asociados, características clínico histopatológicas y terapéuticas, así como su evolución de 1 a 5 años?

Antecedentes del Problema:

En México, el cáncer de mama representa el segundo lugar de incidencia por tumor maligno en mujeres, representando así un problema de salud pública, con un incremento del mismo en la edad reproductiva (menores de 40 años).⁸

En el presente, la incidencia de cáncer de mama asociado a embarazo parece estar en aumento por la tendencia de la sociedad actual a postergar la gestación después de la tercera década de la vida.⁹

A pesar de que el cáncer es la segunda causa de muerte en mujeres en edad fértil, solo se presenta en uno de cada 1000 embarazos. Las neoplasias más frecuentes durante el embarazo son el cáncer cérvico-uterino, el de mama, el de ovario, así como las leucemias, los linfomas y los sarcomas.¹⁰

La tendencia ascendente de la incidencia de cáncer de mama y la postergación de la procreación aumentaron el número de casos de cáncer de mama en el embarazo.^{4, 5, 11,12}

Aproximadamente 1 de cada 5 cánceres de mama diagnosticados en mujeres de 25 a 29 años está asociado con un embarazo, diagnosticado durante el embarazo o durante el primer año postparto. La aparición portadora de cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo oscila entre 2,4 y 7,3 por 100000 embarazos en investigaciones basadas en la población.^{9,12}

En los últimos años, esta incidencia parece estar incrementándose, debido al aumento progresivo de la edad de las mujeres gestantes en el mundo occidental. La posible relación causa-efecto entre el cáncer de mama y el embarazo no se ha

establecido, aunque los últimos estudios parecen indicar que el embarazo no es la causa del cáncer, sino que ambos procesos coinciden en el tiempo.

Los factores de riesgo asociados que se conocen son: antecedente familiar oncológico (especialmente cáncer de mama), tabaquismo, edad de primer embarazo superior a los 35 años, lactancia materna negativa, menarquia tardía.

El embarazo por sí mismo incrementa el riesgo de cáncer de mama en el grupo de pacientes con riesgo elevado por historia familiar de cáncer mamario y portadoras de BRCA2 hasta en 70%.

Habitualmente, la edad de las mujeres gestantes es inferior a la recomendada para iniciar los programas de cribado mamográfico, por lo que la primera sospecha diagnóstica suele ser por la aparición de una tumoración palpable. Por ello, con el objetivo de realizar un diagnóstico lo más precoz posible, es recomendable la exploración mamaria en la primera visita de control del embarazo. En este sentido, conviene tener en cuenta que las mamas de las mujeres embarazadas presentan unas características (congestión, ingurgitación, hipertrofia, etc.) que dificultan enormemente la valoración de posibles tumoraciones. Ante la mínima duda durante la exploración física, es recomendable la realización de las exploraciones complementarias necesarias.

Diagnostico

El diagnóstico clínico es difícil y habitualmente tardío debido a los cambios morfológicos mamaros como consecuencia de las modificaciones fisiológicas que ocurren durante el embarazo. Se reportan retrasos de 3 a 15 meses en el diagnóstico lo que conduce a que el tratamiento se realice en etapas más avanzadas.^{13,14} La interpretación de los hallazgos del examen físico es más difícil a medida de que progresa el embarazo.¹⁵

A pesar de los mitos culturales negativos en referencia al diagnóstico de cáncer de mama, particularmente los de aspecto radiológico, la ecografía mamaria y la mamografía se pueden realizar de manera segura y efectiva durante el embarazo.^{16,17} La mamografía bilateral se recomienda en todas las mujeres con una lesión maligna confirmada o altamente sospechosa. La dosis de radiación es inferior a 3mGy, lo que corresponde a aproximadamente 7 semanas de exposición a la radiación de fondo.¹⁸ La dosis estimada para el útero y el feto es inferior a 0,03 µGy.

Sin embargo, muchos pacientes y médicos están preocupados por la seguridad de la radiación y esto debería discutirse con el paciente. "En general, la exposición y la dosis de radiación materna y fetal se ven afectadas por la gestación, el sitio anatómico, la modalidad y la técnica".¹⁸ Los efectos negativos de la radiación en el feto se presentan hasta los 100mGy, con incertidumbre entre las dosis 50 y 100mGy.¹⁹ La resonancia magnética (IRM) con contraste no se recomienda durante el embarazo.²⁰

Otro estudio que se utiliza para el diagnóstico de cáncer de mama es la Citología mediante punción aspirativa con aguja fina. Ha demostrado alguna utilidad en especial si es dirigida por ultrasonido.²¹ Sin embargo, requiere personal entrenado debido a que las muestras presentan la hiperplasia y a las modificaciones del núcleo y nucléolo del tejido mamario gravídico, por ello, un informe negativo no descarta el diagnóstico de cáncer y requiere de mayor estudio en caso de baja sospecha.²²

La Biopsia debe emplearse mediante el método menos invasivo y de mayor rendimiento, el cual puede variar según los recursos disponibles y la experiencia de cada grupo de trabajo.¹³ Si el tumor sospechoso es visible al ultrasonido, el método más adecuado es la biopsia percutánea con aguja gruesa bajo visión ecográfica. La biopsia mamaria, sea mediante aguja gruesa o biopsia incisional puede realizarse con anestesia local o anestesia general sin consecuencias para el feto. El procedimiento debe ser cuidadoso porque aumenta el riesgo de

hemorragia intraoperatoria y de hematomas debido al aumento de la vascularización y de la microcirculación capilar propias del embarazo.²³

El diagnóstico histopatológico por biopsia de la lesión sospechosa es el estándar de oro para la detección de cáncer de mama en el embarazo. El patólogo debe estar informado sobre el embarazo. En general, las características histológicas de los tumores en pacientes embarazadas no difieren de las mujeres jóvenes no embarazadas con cáncer de mama.²⁴ La mayoría son de tipo adenocarcinoma ductal invasor, principalmente con receptores para hormonas negativos e indiferenciados. Las mutaciones tumorales tampoco difieren entre mujeres jóvenes embarazadas y no embarazadas, aunque pequeñas series mostraron diferencias significativas en los análisis de expresión génica, no se pueden sacar conclusiones definitivas para la práctica general bajo pequeñas series de análisis.²⁵

La mayoría de los estudios han utilizado el método bioquímico de unión al ligando que depende de la disponibilidad del receptor no ligado. Este método suele dar resultados falsos negativos porque los sitios activos del receptor se encuentran ocupados.^{26,27} Ello explica que se informe alrededor de 70% de receptores son negativos en tumores de mujeres embarazadas, en comparación con el 40-66% de los casos de mujeres jóvenes no embarazadas.²⁸ Sin embargo, mediante métodos de inmunohistoquímica se tienen todos los receptores, ocupados o libres. Existe un estudio que utiliza técnica de inmunohistoquímica que reporta que la mayoría de los casos en mujeres embarazadas tienen receptores estrogénicos positivos²⁹ Por otro lado, no parecen existir diferencias en la expresión del oncogén her-2/neu cuando se comparan ambos grupos.^{28,30}

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de cáncer de mamá en el embarazo es el mismo que para pacientes no embarazadas con cáncer de mama: control local de la enfermedad y prevención de metástasis sistémicas. Durante el embarazo, algunas

modalidades de tratamiento deben ser modificadas debido a la posibilidad de efectos adversos sobre el feto.³¹

La cirugía continúa siendo el tratamiento de elección y puede realizarse de manera segura durante toda la gestación. Según el trimestre de la gestación y la extensión tumoral, puede optarse por una mastectomía radical modificada, propuesta clásicamente, o por una cirugía conservadora (segundo y tercer trimestres). Por otro lado, la experiencia con la biopsia selectiva del ganglio centinela durante el embarazo es todavía limitada, aunque algunos autores han publicado buenos resultados con la linfocintigrafía y aseguran que la dosis de radiación es baja y no afecta al desarrollo fetal.^{32,33}

La radioterapia está contraindicada durante el embarazo debido a sus efectos teratogénicos, por lo que no se considera una opción terapéutica segura.³⁴ El retraso mental es el principal riesgo después de la octava semana de embarazo y los niños que nacen después de haber estado expuestos a la radiación del útero tiene un mayor riesgo de cáncer infantil.³⁵

La quimioterapia podría proponerse como tratamiento adyuvante o neoadyuvante durante el segundo y tercer trimestre. La quimioterapia debe evitarse en el primer trimestre del embarazo debido a su alto potencial de teratogenicidad durante la organogénesis, así como la posibilidad de aborto espontáneo o malformaciones fetales (que van del 10-20%).³⁶⁻³⁹

Más allá del primer trimestre la quimioterapia no parece aumentar de manera significativa el riesgo de malformaciones. Durante los trimestres posteriores, la posibilidad de tales fenómenos disminuye a un nivel aceptable (hasta 1.5%), lo que permite el uso de regímenes adyuvantes o neoadyuvantes.⁴⁰ Entre los agentes quimioterapéuticos frecuentemente utilizados en el cáncer de mama, el metotrexato está fuertemente contraindicado, con la ventaja de que no es indicado de forma rutinaria.⁴¹ La teratogenicidad del fluorouracilo sigue siendo incierta.⁴² Las antraciclinas se consideran más seguras que los alquilantes.⁴³ Los factores

alquilantes y los antimetabolitos también deben evitarse debido a una mayor tasa de malformaciones fetales. ^{44,45}

Los taxanos parecen ser seguros en el tercer trimestre, pero no se recomiendan ya que no hay más datos. ⁴⁶ Se desconocen los efectos a largo plazo de la quimioterapia en la descendencia. ¹⁹ La dosis de quimioterapia durante el embarazo se complica con un aumento del volumen plasmático, aumento de la función hepatorenal, disminución de la concentración de albúmina y disminución de la motilidad gástrica, así como la posibilidad teórica de que el saco amniótico pueda actuar como un tercer espacio. Además, casi todos los agentes de quimioterapia a dosis altas atraviesan la barrera placentaria.

40, 47

Estudios Relacionados

Pérez-Quintanilla et al. Realizaron un estudio retrospectivo para determinar las características clínico-patológicas del cáncer de mama asociado a embarazo en el Instituto Nacional de Cancerología, México, del 2005 al 2013, haciendo una revisión de 87 casos. Encontraron que el cáncer de mama asociado a embarazo representó el 1.42% de los cánceres de mama de su institución. La edad media de presentación fue de 35 años; se manifestó 41.3% en el postparto. En 90.9% de los casos, se trató de estadios clínicos avanzados. Se mostraron receptores hormonales negativos en 61% y HER2 negativos en 68.5%. Concluyeron que el diagnóstico de cáncer de mama en embarazadas fue mayor en estadios avanzados y metastásicos, así como los factores biológicos del tumor, como receptores hormonales negativos y HER2 negativos, lo que indica un peor pronóstico en relación con las pacientes no embarazadas. ⁴⁸

Álvarez Tapiaza et al, realizaron un estudio con el objetivo de analizar los progresos en diagnóstico molecular de cáncer y su aplicación a la terapéutica, donde se revisaron artículos indexados de forma sistemática en PubMed. Encontraron estudios en donde hacen referencia a que los paciente que reciben un tratamiento

personalizado tienen un mejor pronóstico de las que no lo reciben ⁴⁹ y así lo demuestra Schwaederle et al, quienes analizan el impacto de medicina personalizada en donde han comparado la terapia personalizada versus la terapia no personalizada o citotóxica, evidenciándose una supervivencia libre de progresión más prolongada con terapia personalizada (5.9 vs. 2.7 meses), supervivencia global (13.7 vs. 8.9 meses). ⁵⁰

Así mismo Álvarez Tapiaza et al, refieren que el conocimiento genético, epigenético y de los transcriptomas ha revelado una enorme heterogeneidad en los tipos histológicos del tumor. Debido a la complejidad tecnológica, alto costo y las implicaciones clínicas que tienen estas pruebas genéticas, las plataformas deben demostrar que tienen una validación analítica y clínica, y lo más importante, una utilidad clínica que se traduzca en un mejoramiento del pronóstico de las pacientes.

49

Existen estudios que refieren que no hay evidencia de que la interrupción del embarazo modifique el pronóstico de estos pacientes en términos de recidiva o supervivencia. ⁵¹

La cirugía puede ser conservadora o radical. La revisión de Woo et al, concluyeron que la mastectomía radical modificada con disección axilar se considera la mejor opción para las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el primer trimestre, que deciden continuar el embarazo, para eliminar la necesidad de radioterapia, que solo puede administrarse después del parto. ⁵²

Se puede proponer una cirugía conservadora si es técnicamente posible; así como la mastectomía con reconstrucción inmediata, siempre y cuando existan características específicas (tamaño de tumoración, etapa clínica y periodo de detección); inclusive hay algunos estudios en curso que evalúan la factibilidad y los posibles efectos secundarios en el feto de la radioterapia intraoperatoria (ELIOT, radioterapia intraoperatoria de haz de electrones) en el primer y segundo trimestre.

53

Un estudio retrospectivo realizado por Ramírez-Torres N. et al, donde se incluyeron 16 pacientes con cáncer de mama y embarazo, se encontró que las características clínico histológicas predominantes: fueron etapa III en un 81.2%, T3-T4 en un 75%, N+ en un 93.7%, carcinoma ductal invasor (87.5%), grado histológico 2-3 (93.7%), receptor de estrógeno positivo (43.7%), receptor de progesterona positivo (25%), y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano positivo (31.2%). Se aplicaron 27 ciclos de quimioterapia con: 5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, no hubo efectos adversos severos en las madres ni en los neonatos. El tiempo promedio de recurrencia de la enfermedad fue de 18.8 meses (límites 6-62 meses). La tasa de mortalidad en menores de 35 años fue 31.3% ($p = 0.358$). De las 16 pacientes, 7 habían muerto, y 9 estaban vivas sin evidencia de enfermedad. Pudieron concluir que la etapa avanzada y número de ganglios afectados fueron más importantes que la edad, como los predictores de mal pronóstico para la recidiva y mortalidad de las pacientes jóvenes con cáncer de mama y embarazo ⁵⁴

Otro estudio retrospectivo y descriptivo realizado por Vargas-Hernández VM et al, en el Hospital Juárez de México en el periodo de 10 años (1990 a 2000). Se analizaron 14 mujeres embarazadas con cáncer de mama; cuya edad promedio fue 28 años, con 23 semanas de gestación promedio al diagnóstico. La resolución del embarazo fue favorable en 73%. Con tratamiento 78.6% de las pacientes, 72.7% con seguimiento a 2 años, y 62.5% sin actividad tumoral. Concluyeron que la frecuencia de mujeres embarazadas con cáncer de mama es baja, afecta a la población joven. El tratamiento elegido permitió la resolución del embarazo, y la sobrevida de las mujeres sin actividad tumoral. ⁵⁵

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Trascendencia

La importancia de realizar este estudio radica en la identificación adecuada de las pacientes portadoras de cáncer de mama asociado al embarazo, esto determinando la etapa clínica de diagnóstico, el estirpe histológico más común, factores de riesgo asociados, antecedente de exploración mamaria durante su control prenatal, y tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas, diagnóstico hasta el inicio de la atención médica; todo esto con la finalidad de mejorar la atención para la paciente en riesgo; ya que una entidad patológica de esta magnitud favorece el incremento en la mortalidad de las pacientes en edad reproductiva, así como acrecentando gasto en los recursos de su atención y provocando un fenómeno de ausencia en la familias de las pacientes víctimas de esta enfermedad.

Vulnerabilidad

El cáncer de mama representa el primer lugar de incidencia de tumoraciones malignas en las mujeres a nivel nacional; siendo su asociación al embarazo una entidad compleja, debido a que en su totalidad se trata de pacientes jóvenes en edad reproductiva (menores de 40 años) siendo así un problema de salud pública que abarca todos los niveles de atención.

El diagnóstico clínico es difícil y habitualmente tardío debido a los cambios morfológicos mamarios como consecuencia de las modificaciones fisiológicas que ocurren durante el embarazo. Se reportan retrasos de 3 a 15 meses en el diagnóstico lo que conduce a que el tratamiento se realice en etapas más avanzadas.

Aunque es una asociación poco frecuente, el médico debe estar atento para descubrir este tipo de neoplasias en las pacientes embarazadas.

En el cáncer de mama asociado al embarazo es de especial interés realizar énfasis en la autoexploración mamaria y en la exploración mamaria en la consulta prenatal; debido a que no se realiza diagnóstico oportuno, lo cual lleva a serias complicaciones entre el estado de salud de la madre y el producto.

Se debe tomar en cuenta que se requiere de apoyo de estudios de imagen complementarios como lo son la ecografía y la mastografía para realizar un diagnóstico adecuado, los cuales pueden ser empleados con seguridad durante la etapa gestacional.

Mediante la realización de este estudio se busca identificar y establecer las características clínico patológicas de las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo , y de esta forma promover se realice la exploración mamaria de forma rutinaria en aquellas embarazadas con factores de riesgo previamente identificados durante su control prenatal, ya que en la mayoría de los casos es omitida por el medico de primer contacto; y como beneficio final de exploración mamaria durante control prenatal el poder hacer una detección temprana, evitando retraso en el tratamiento.

Contribución De La Investigación A La Solución Del Problema Estudiado

Es importante determinar el panorama clínico de las pacientes diagnosticadas con Cáncer de mama en nuestra población, lo cual contribuirá a identificar el perfil clínico de nuestras gestantes en riesgo de presentar Cáncer de mama, que con la adecuada determinación diagnostica nos permitirá ofertar una abordaje clínico adecuado, oportuno y resolutivo con una recuperación clínica concluyente en nuestro universo.

Factibilidad

En las unidades médicas propuestas para la investigación, se cuenta con el universo clínico de trabajo de mujeres gestantes con diagnostico asociado de

cáncer de mama requerido, el cual ha sido plasmado en expedientes clínicos con el resultado de estudios histopatológicos y de imagen realizados, los mismos que serán evaluados para ofertar las características necesarias para la realización del presente protocolo, con previa autorización.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Cuales son la frecuencia, características clínicas y factores de riesgo del cáncer de mama asociado a embarazo en el centro estatal de atención oncológica del estado de Michoacán?

V. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Analizar la frecuencia, factores de riesgo asociados, características clínico patológicas, método diagnóstico y terapéutico más utilizado, describir la resolución obstétrica y evolución en las pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama asociado al embarazo en el centro estatal de atención Oncológica del estado de Michoacán en conjunto con el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el periodo del 2013 al 2018.

Objetivos específicos:

- Analizar la frecuencia de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama asociado al embarazo en el Centro estatal de Atención Oncológica del estado de Michoacán en el periodo del 2013 al 2018.
- Identificar las características clínicas presentes en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama asociado al embarazo.
- Identificar los antecedentes gineco obstétricos presentes en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama asociado al embarazo.
- Determinar la existencia de antecedentes heredofamiliares oncológicos.
- Identificar a las pacientes con antecedente de tabaquismo como antecedente asociado oncogénico.
- Describir estadio clínico, método diagnóstico utilizado, estirpe histológica, y manejo terapéutico del cáncer de mama asociado al embarazo.
- Describir la evolución desde el punto de vista obstétrico y oncológico en la paciente con diagnóstico de cáncer de mama asociado al embarazo.

VI. HIPÓTESIS:

Dado que se trata de una investigación con diseño de tipo descriptivo que no pretende comprobar causalidad directa, no requiere la formulación de hipótesis.

VII. JUSTIFICACIÓN:

El Centro Estatal de Atención Oncológica del estado de Michoacán es el principal referente de la región para atención de pacientes en situación oncológica, atendiendo alrededor de 4500 consultas anuales en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, de las cuales un aproximado del 5% son mujeres jóvenes en edad reproductiva, porcentaje que a lo largo de los años ha ido en aumento; es por eso el interés de realizar este estudio en conjunto con el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, ya que es aquí la principal referente de segundo nivel para atención obstétrica del estado; tomando en cuenta que es una entidad patológica difícil de identificar y en la cual se llega retrasar su tratamiento ocasionando el fallecimiento de las pacientes por una deficiencia en el diagnóstico; lo cual es un importante problema de salud pública incrementando la incidencia en la mortalidad de mujeres en edad reproductiva. Sin embargo se desconoce la frecuencia del cáncer de mama en el embarazo y sus características clínicas y anatomopatológicas, por lo que es impostergable explorar este campo en dicha unidad.

Para la realización de este estudio se requiere el análisis minucioso de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama asociado al embarazo, ya sea detectado durante el periodo de la gestación, puerperio o durante el primer año postparto; evaluando las características clinico-patológicas, con la finalidad de conocer el comportamiento tanto clínico como histopatológico de esta entidad; dado el reto tanto diagnóstico como terapéutico que representa esta patología.

VIII.- MATERIAL Y MÉTODOS

VIII.A Diseño de estudio

Se realizó mediante un estudio descriptivo, observacional, analítico, transversal, retrospectivo.

VIII.B Población.

Pacientes con diagnóstico Cáncer de mama asociado al embarazo en el servicio de clínica de mama del Centro Estatal de Atención Oncológica del estado de Michoacán, en manejo conjunto con el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia Michoacán.

VIII.C Muestra.

No probabilística, consecutiva de todas las pacientes con cáncer de mama y embarazo que acudieron a la Unidad Oncológica durante el periodo comprendido del 2013 al 2018.

VIII.D Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama.
- Expedientes de pacientes gestantes.
- Historia clínica Gineco-obstétrica.
- Resultado histopatológico.
- Pacientes de 15 a 45 años.

VIII.E Criterios de exclusión

- Expediente incompleto.

VIII.F Criterios de eliminación

- Expediente clínico no localizado.

VIII.G Definición de variables

Prevalencia, antecedentes personales, antecedentes familiares, estirpe histológica, método diagnóstico, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de la atención así como, etapa de diagnóstico y tratamiento, considerando también las características de la gestación en su desenlace

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
<u>Analizar la frecuencia de las pacientes diagnosticadas con Cáncer de mama asociado al embarazo.</u>	Frecuencia	Numérica continua	1. Número de casos durante 5 años
<u>Determinar características clínicas de las pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama asociado al embarazo.</u>	Edad Etapa gestacional en el diagnóstico	Numérica continua Numérica Discreta	1. Números cardinales 1. 1er Trimestre 2. 2do Trimestre 3. 3er Trimestre 4. Puerperio / lactancia. 5. Primer año postparto
<u>Identificar los antecedentes</u>	Antecedentes Ginecobstetrico	Categorica Nominal	1. G - # 2. P - #

<p><u>Gineco- obstétricos en las pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama asociado al embarazo.</u></p>	<p>Gestas: Edad de primer embarazo Lactancia Materna</p>	<p>Categoría nominal Dicotómica Categoría nominal Dicotómica</p>	<p>3. C - # 4. A - # 1. >30^a 2. ≤ 30^a 1. Si 2. No</p>
<p><u>Identificar antecedentes heredo familiares Oncológicos.</u></p>	<p>Antecedentes heredofamiliares Oncológicos</p>	<p>Categoría nominal Dicotómica</p>	<p>1. Si 1. No</p>
<p><u>Identificar antecedentes personales de riesgo oncogénico.</u></p>	<p>Tabaquismo</p>	<p>Categoría nominal Dicotómica</p>	<p>1. Si 2. No</p>
<p><u>Describir el estadio clínico al momento del diagnóstico, metodo diagnostico, estirpe histologica y manejo terapeutico.</u></p>	<p>Estadio clínico</p>	<p>Categoría Ordinal</p>	<p>1. 0 2. I 3. II A 4. IIB 5. IIIA 6. IIIB 7. IIIC 8. IV</p>

	Método Diagnostico cáncer de mama de sospecha	Categórica Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mastografía 2. US 3. Biopsia AAF 4. Biopsia AG
	Estirpe histológica del cáncer de mama	Categórica Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infiltrante 2. Lobulillar 3. Insitu 4. Diseminado 5. Otros (Sarcoma, linfoma, Tumor Phyllodes)
	Tratamiento	Categórica Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Radical 2. Conservador 3. Quimioterapia 4. Radioterapia
<u>Describir evolución obstétrica y oncológica.</u>	Tiempo de evolución desde el inicio hasta el inicio de la atención medica	Categórica Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menor a 6 meses. 2. 6 meses a 1 año. 3. Mayor de un año.
	Resolución del embarazo	Categórica Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Parto 2. Cesárea 3. Producto Óbito 4. Aborto 5. Remison

	Estado de salud actual	Categórica Nominal	6. Recidiva 7. Vigilancia 8. Tratamiento 9. Defunción
--	---------------------------	-----------------------	--

VIII.H Métodos

Contando con la participación de Médicos residentes y adscritos con previo adiestramiento y autorización por el comité de ética, nos dirigimos al C. Director de la presente institución Dr. Raúl Leal Cantú, exponiéndole los fines de la investigación, y solicitándole la autorización para que se realizara el protocolo.

Se hizo del conocimiento al personal de archivo y dirección médica para la cooperación y autorización de los elementos que permitieran la ejecución del estudio.

Se acudió al servicio de archivo, donde se recolectó el listado de pacientes con cáncer de mama, de este listado se tomó número de seguridad social, y con este dato se recolectaron los expedientes clínicos, para analizar los datos correspondientes al tema que nos compete, considerando los casos de investigación según los criterios de selección de la muestra.

Dada la naturaleza de revisión de datos, sin intervención sobre el manejo o tratamiento de los pacientes, no se requirió de la elaboración o firma de consentimiento informado.

VIII.I Análisis estadístico

Los datos obtenidos se vaciaron en hoja de datos Excel, se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas, se vaciaron los datos en una

hoja de Excel para después procesar los datos en el programa estadístico SPSS versión 21.

VIII.J Aspectos éticos:

Los procedimientos realizados se presentaron de acuerdo con las normas éticas y el instructivo para la operación de la comisión de investigación científica y de los comités locales de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social, y se sometieron a aprobación por los mismos.

El estudio se encuentra de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en seres humanos y con la declaración de Helsinki de 1975 (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica). La presente investigación se apegó a lo establecido en el decálogo de principios de experimentación médica con seres humanos del Código Internacional de Ética, conocido como Código de Nüremberg y por lo tanto se evitó todo sufrimiento físico y mental innecesario a las personas que se incluyeron en el estudio.

Los investigadores se comprometieron a respetar la confidencialidad en lo referente a la identidad y cualquier otra característica de los sujetos en estudio y para ello solamente se manejaron datos por los investigadores. El presente proyecto cumplió con las normas establecidas por el Comité Nacional y Local de Investigación en Salud de la secretaria de Salud, en lo que se refiere a proyectos elaborados en sujetos humanos. Comprometiéndose el autor a guardar la confidencialidad de los datos obtenidos en el presente estudio. Durante éste se no se realizó maniobra experimental a los sujetos que se incluyeron en el estudio, cuidando de la integridad de los mismos en todo momento, se obtuvo un beneficio en los resultados del estudio sin afectar la integridad o la confidencialidad de los sujetos del mismo.

Los investigadores no realizaron intervención en lo que respecta al manejo protocolario de los pacientes, debido a que el estudio no involucró manipulación de

las variables siendo solo la recolección y análisis de los datos obtenidos por lo que no se requirió de consentimiento informado autorizado por cada sujeto de investigación.

IX. RESULTADOS

En base a los objetivos propuestos, según los datos obtenidos del presente estudio y bajo los criterios de inclusión y exclusión del protocolo, se incluyeron finalmente 8 pacientes con Cáncer De Mama Asociado A Embarazo en el centro estatal de atención Oncológica del estado de Michoacán. Realizando la captura de variables de los expedientes físico y electrónico de las notas registradas en el seguimiento de las pacientes y mediante el apoyo del programa estadístico SPSS v. 20 utilizado para el análisis de variables, se encontraron los siguientes resultados; describiendo los hallazgos más importantes mediante gráficos y tablas referenciadas:

De los 4567 casos nuevos ingresados entre los años 2013 – 2017 de pacientes con cáncer de mama analizados, se pudo determinar una tasa de incidencia de cáncer de mama asociado a gestación de 1.8 casos por cada mil presentados con una n de 8 en total de los 5 años.

De los casos de cáncer de mama en la gestación, la edad media presentada para el grupo se ubica entre los 32.1 años con una DE de 5.2. La presentación de los 24 como la edad mínima y hasta los 40 años (Tabla 1).

Así mismo en relación a el Índice de masa corporal, se determinó un valor medio para la muestra ubicado en el sobrepeso con 29.3 kg/mt² DE de 8.2 con un mínimo y máximo de presentación de 18 a 44 (Tabla 1)

Tabla 1. Frecuencia de las características clínicas en pacientes con Cáncer De Mama Asociado A Embarazo en el centro estatal de atención Oncológica del estado de Michoacán.

n=8	Frecuencia / Media	% / DE (m-M)*
Edad (Años)	32.1	5.2 (24 - 40)
IMC (Kg/mt²)	29.3	8.2 (18 - 44)

* %-Porcentaje DE- Desviación estándar (mínimo - Máximo)

En relación a los antecedentes de interés de las pacientes, en relaciona los no patológicos, se pudo determinar que ninguna de las pacientes presento el habito del tabaquismo, sin embargo en relación al antecedente de historia familiar oncológica, la distribución presente fue del 50% para cada grupo (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de antecedentes en pacientes con Cáncer De Mama Asociado A Embarazo en el centro estatal de atención Oncológica del estado de Michoacán.

n=8	Frecuencia / Media	% / DE (m-M)*
Tabaquismo		
Si	-	-
No	8	100%
AHF oncológicos		
Si	4	50%
No	4	50%

* %-Porcentaje DE- Desviación estándar (mínimo - Máximo)

Del perfil ginecológico observado en nuestra población, se identificó que todas las pacientes habían presentado una gesta o más previas. Y que así mismo del total de las pacientes el 37.5% contó con el antecedente de aborto previo, así mismo en relación a la edad de la paciente para su primera gestación, se pudo determinar que el 87.5% de la población ya había concluido una gestación antes de los 30 años (Tabla 3), en relación a la lactancia otorgada en la historia de las gestaciones de las pacientes, el 75% de las mismas refieren haber dado menos de 6 meses (50%) o no haberla otorgado a sus productos (25%) (Grafico 1)

Tabla 3. Perfil clínico ginecológico en pacientes con Cáncer De Mama Asociado A Embarazo en el centro estatal de atención Oncológica del estado de Michoacán.

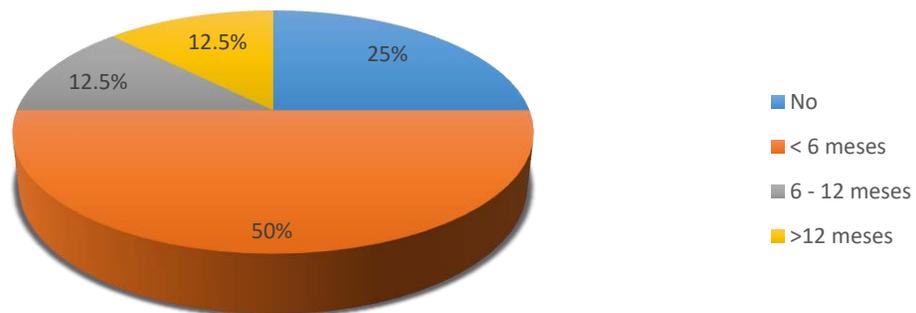
n=8	Frecuencia / Media	% / DE (m-M)*
AGO		
Primigesta	-	-
Multigesta	8	100%
Aborto	3	37.50%
Lactancia		
No	2	25%
< 6 meses	4	50%
6 - 12 meses	1	12.5%
>12 meses	1	12.5%

Edad primera gesta a termino

< 30 años	7	87.5%
> 30 años	1	12.5%

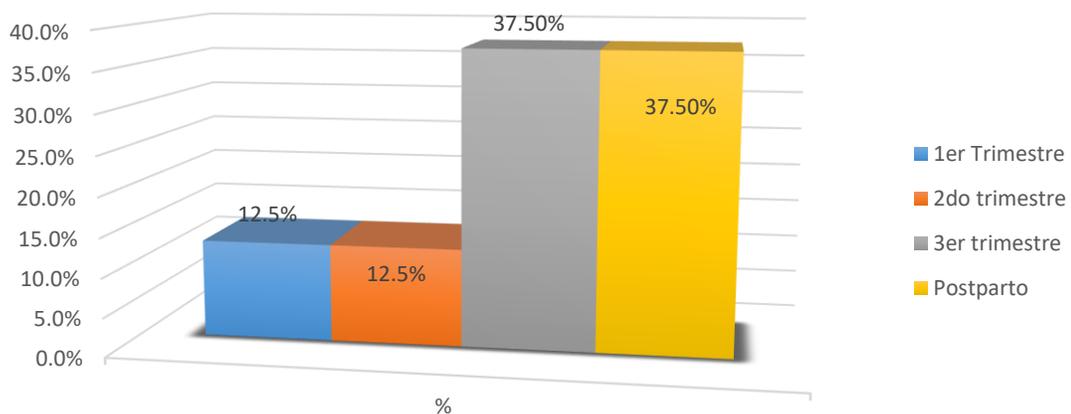
* %-Porcentaje DE- Desviación estándar (mínimo - Máximo)

Grafico 1. Frecuencia de lactancia ofertada en pacientes con Cáncer De Mama Asociado A Embarazo en el centro estatal de atención Oncológica del estado de Michoacán.

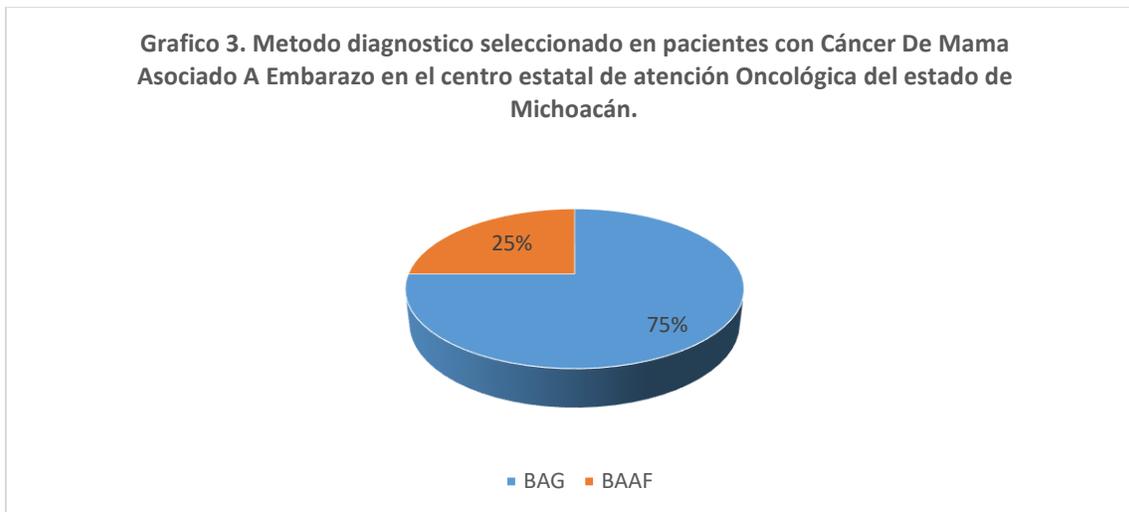


En relación al periodo gestacional en el que fue determinado el Ca de mama, se determinó que el 75% se presentó de la siguiente forma; en el 3er trimestre (37.5%) o en el postparto y su seguimiento (37.5%) siendo los menos en los primeros 2 trimestres de la gestación (Grafico 2).

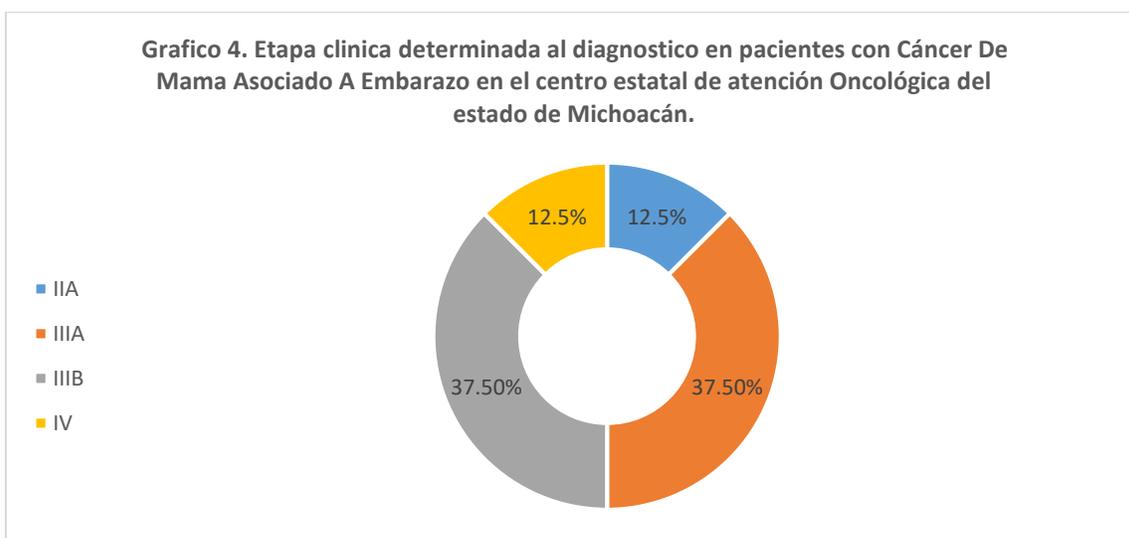
Grafico 2. Periodo gestacional diagnostico de Cáncer De Mama Asociado A Embarazo en el centro estatal de atención Oncológica del estado de Michoacán.



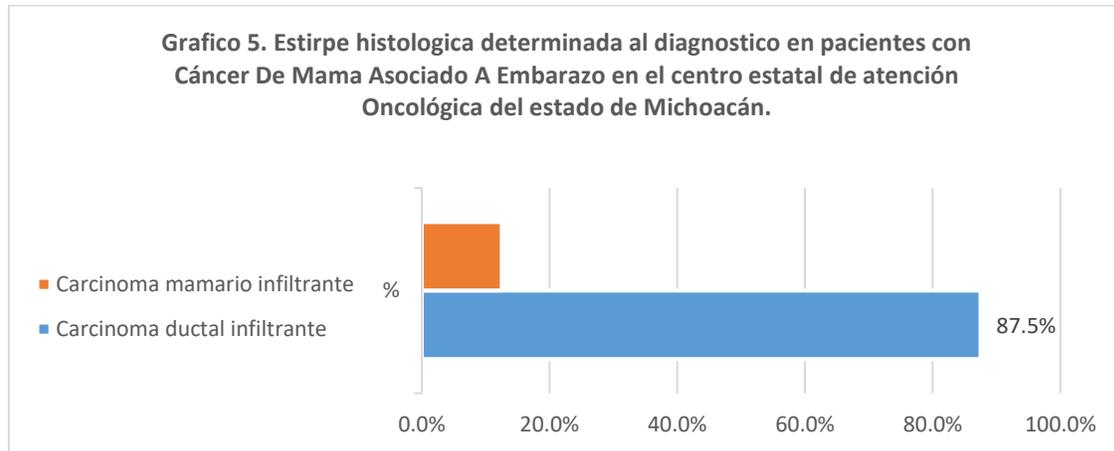
El método seleccionado para el diagnóstico en nuestra población correspondió a la biopsia por aspiración BAG, siendo la menor proporción la seleccionada para la aguja fina solo en el 25% de los casos (Grafico 3)



De la etapa clínica observada en la muestra, se pudo determinar que el estadio para tumores de menos de 2 cms IIA represento el 12.5% de la población, al igual que la etapa IV con presentación de metástasis, sin embargo el grueso de la población se diagnostica en etapas de extensión ganglionar o de pared torácica siendo para cada etapa IIIA y IIIB un 37.5% respectivamente.



De la estirpe diagnosticada por medio histológico se pudo determinar que el 87.5% de la población presenta carcinoma ductal infiltrante, y en menor proporción la variedad mamario infiltrante.



En relación al tratamiento seleccionado para la población, el de elección en la unidad de investigación fue el de base quimioterapia en el 75% de la población, eligiendo quirúrgico solo en el 25% de las pacientes.

Tabla 4. Características clínico diagnosticas en pacientes con Cáncer De Mama Asociado A Embarazo en el centro estatal de atención Oncológica del estado de Michoacán.

n=8	Frecuencia / Media	% / DE (m-M)*
Periodo Dx		
1er Trimestre	1	12.5%
2do trimestre	1	12.5%
3er trimestre	3	37.50%
Postparto	3	37.50%
Método Dx		
BAG	6	75%
BAAF	2	25%
Etapla clínica		
IIA	1	12.5%
IIIA	3	37.50%
IIIB	3	37.50%
IV	1	12.5%
Estirpe		
Carcinoma ductal infiltrante	7	87.5%
Carcinoma mamario infiltrante	1	12.5%
Tratamiento		
Quimioterapia	6	75%
Quirúrgico	2	25%

* %-Porcentaje DE- Desviación estándar (mínimo - Máximo)

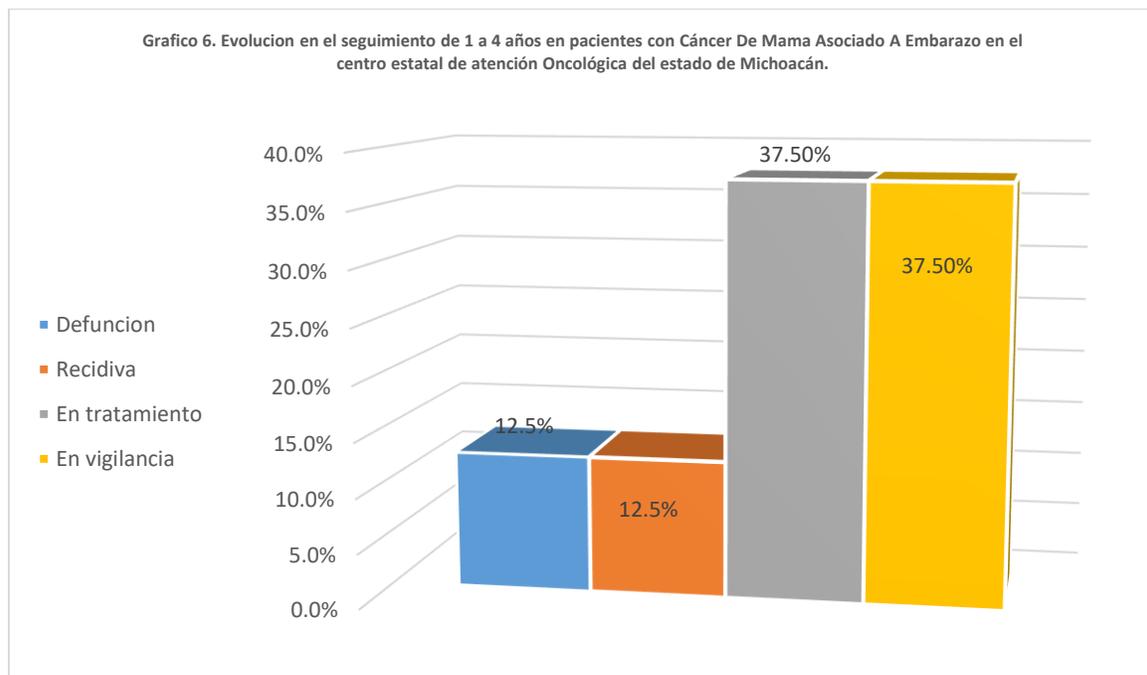
Finalmente, se realizó seguimiento de las mismas pacientes según el año de diagnóstico del cáncer de mama, donde pudimos observar que la sobrevida en la población se ubicó en el 87.5% de la población, y el 37.5% ha permanecido en vigilancia, con un 12.5% de recidiva.

Tabla 5. Seguimiento clínico entre 1 y 4 años en pacientes con Cáncer De Mama Asociado A Embarazo en el centro estatal de atención Oncológica del estado de Michoacán.

n=8	Frecuencia / Media	% / DE (m-M)*
Seguimiento		
Defunción	1	12.5%
Recidiva	1	12.5%
En tratamiento	3	37.50%
En vigilancia	3	37.50%

* %-Porcentaje DE- Desviación estándar (mínimo - Máximo)

Grafico 6. Evolucion en el seguimiento de 1 a 4 años en pacientes con Cáncer De Mama Asociado A Embarazo en el centro estatal de atención Oncológica del estado de Michoacán.



X. DISCUSIÓN

Según las descripciones de Gerson, Serrano y cols del perfil de incidencia y resultados en el cáncer en gestantes, mencionan que a pesar de que el cáncer es la segunda causa de muerte en mujeres en edad fértil, solo se presenta en uno de cada 1000 embarazos, lo cual comparado a nuestra población, nos refleja una distribución casi al doble de la descripción literaria, ya que en el presente estudio observamos una tasa de incidencia de 1.8 casos por cada 1000 embarazadas de nuestra población. No así Pérez-Quintanilla et al, quienes realizaron un estudio retrospectivo para determinar las características clínico-patológicas del cáncer de mama asociado a embarazo en el Instituto Nacional de Cancerología, México, del 2005 al 2013, haciendo una revisión de 87 casos encontrando que el cáncer de mama asociado a embarazo representó el 1.42% de los cánceres de mama de su institución.

Diversos estudios realizados por Lee, Stensheim, Andersson y Eibye concuerdan en que la postergación de la procreación aumentaron el número de casos de cáncer de mama en el embarazo, lo que se relaciona directamente con lo observado en nuestra población ya que la edad media determinada en el diagnóstico de Ca de mama en nuestras gestantes se ubicó en los 32.1 años encontrando casos jóvenes desde los 24 años hasta mujeres añosas con la de mayor edad en los 40. Del mismo estudio de Pérez-Quintanilla et al, la edad media de presentación en su población fue de 35 años.

No obstante, existen autores como Anderson et al que describen en su estudio que aproximadamente 1 de cada 5 cánceres de mama diagnosticados en mujeres de 25 a 29 años está asociado con un embarazo, relacionando este a edades jóvenes durante la etapa fértil de la gestante.

Los factores de riesgo asociados que se conocen son: antecedente familiar oncológico (especialmente cáncer de mama), tabaquismo, edad de primer embarazo superior a los 35 años, lactancia materna negativa, menarquia tardía. Así mismo Gwyn K y Theriault R. concuerdan en que el embarazo por sí mismo incrementa el riesgo de cáncer de mama en el grupo de pacientes con riesgo elevado por historia familiar de cáncer mamario y portadoras de BRCA2 hasta en 70%.

A lo que nuestra población se observo en relación al antecedente de historia familiar oncológica, que la distribución fue del 50% para cada grupo siendo concordante con la literatura, así como lo relacionado con la lactancia, donde las pacientes refieren haber dado menos de 6 meses (50%) o no haberla otorgado a sus productos (25%).

Sin embargo el embarazo primario de las pacientes se presentó en el 100% antes de los 30 años, ninguna de las pacientes contaba con el antecedente de tabaquismo, y dentro de hallazgos relacionados observamos que el 37.5% contó con el antecedente de aborto previo y el Índice de masa corporal, se determinó un valor medio para la muestra ubicado en el sobrepeso con 29.3 kg/mt².

En relación al periodo diagnostico nuestra población está determinada por una población similar al reporte literario observando que el periodo gestacional en el que fue determinado el Ca de mama incluyo en el 3er trimestre (37.5%) y en el postparto y su seguimiento (37.5%). Se reportan por Keleher, retrasos de 3 a 15 meses en el diagnóstico lo que conduce a que el tratamiento se realice en etapas más avanzadas.

Gupta R. refiere en su investigación que el estudio que se utiliza para el diagnóstico de cáncer de mama es la Citología mediante punción aspirativa con aguja fina. Que la misma ha demostrado utilidad en especial si es dirigida por ultrasonido. Sin embargo en nuestra población el método seleccionado para el diagnóstico en correspondió a la biopsia por aspiración BAG.

El diagnóstico histopatológico por biopsia diagnosticado en su mayoría el reporte fue de tipo adenocarcinoma ductal invasor, principalmente con receptores para hormonas negativos e indiferenciados según el estudio de Azim et al en el 2014, nuestra población al respecto se determinó de la estirpe el 87.5% con carcinoma ductal infiltrante

La cirugía continúa siendo el tratamiento de elección y puede realizarse de manera segura durante toda la gestación según Gentilini O y cols, sin embargo nuestra población la terapia de elección incluyó quimioterapia en el 75% de la población. La quimioterapia podría proponerse como tratamiento adyuvante o neoadyuvante durante el segundo y tercer trimestre sin embargo debe evitarse en el primer trimestre del embarazo debido a su alto potencial de teratogenicidad durante la organogénesis, así como la posibilidad de aborto espontáneo o malformaciones fetales (que van del 10-20%), según refieren Rovera, Eedarapalli y Espie en sus distintas publicaciones.

Según Pérez-Quintanilla et al, también en su población, determinaron que el 90.9% de los casos, se trató de estadios clínicos avanzados siendo en nuestra población una aseveración ya que etapa clínica IV con metástasis representó un 12.5% más un 75% de nuestra población que se diagnostica en etapas de extensión ganglionar o de pared torácica siendo para cada etapa IIIA y IIIB un 37.5% respectivamente..

Así mismo un estudio retrospectivo realizado por Ramírez-Torres N. et al, donde se incluyeron 16 pacientes con cáncer de mama y embarazo, se encontró que las características clínico histológicas predominantes: fueron etapa III en un 81.2%, T3-T4 en un 75%, N+ en un 93.7%, carcinoma ductal invasor (87.5%), grado histológico 2-3 (93.7%), el tiempo promedio de recurrencia de la enfermedad fue de 18.8 meses (límites 6-62 meses) y la tasa de mortalidad en menores de 35 años fue 31.3% ($p = 0.358$). De las 16 pacientes, 7 habían muerto, y 9 estaban vivas sin evidencia de enfermedad.

Nuestra población en relación a la literatura observó una sobrevida que se ubicó en el 87.5% con un 12.5% de recidiva en el seguimiento a 4 años.

XI. CONCLUSIONES

Nuestra población refleja una distribución casi al doble de la descripción literaria de incidencia, ya que observamos una tasa de incidencia de 1.8 casos por cada 1000 embarazadas.

La postergación de la procreación se relaciona con el número de casos, con una población del presente con la edad media en los 32.1 años.

Los factores de riesgo asociados a nuestra población fueron el antecedente de historia familiar oncológica, la lactancia de menos de 6 meses (50%) o no haberla otorgado (25%).

El diagnóstico histopatológico de nuestra población se determinó en la estirpe carcinoma ductal infiltrante con el 87.5% de los casos.

El tratamiento de elección en nuestra población incluyó quimioterapia en el 75%.

Nuestra población se diagnostica en etapas de extensión ganglionar o de pared torácica siendo para cada etapa IIIA y IIIB. 37.5% cada una respectivamente.

Nuestra población en relación a la literatura observó una supervivencia que se ubicó en el 87.5% con un 12.5% de recidiva en el seguimiento a 4 años.

XII. RECOMENDACIONES

Es de interés para la población médica la difusión de los hallazgos observados en el presente estudio con la finalidad de mantener una conducta expectante ante la presencia de la patología investigada.

De igual forma es de interés en la investigación médica fomentar la realización de nuevos estudios para determinar la asociación de las variables con las características evolutivas finales de nuestros pacientes, lo cual fundamentaría los hallazgos observados en el estudio, que posteriormente permitirían formular políticas de intervención temprana y seguimiento, con el diagnóstico oportuno, mejorando el pronóstico de la población de interés.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA. Cancer in pregnancy: a review of the literature. Part I. *Obstet Gynecol Surv.* 1996; 51 (2): 125-134
2. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekbom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med.* 1994; 331 (1): 5-9
3. Loil S, Von Minckwitz G, Gwym K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer.* 2006;106:237-46.
4. Lee Y Y, Roberts C L, Dobbins T, et al. Incidence and out comes of pregnancy associated cancerin Australia, 1994-2008: apopulation-based link age study.*BJOG.*2012;119(13):1572-1582. 7.
5. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså S D. Cause-specific survival for women diagnosed with cáncer during pregnancyor lactation: aregistry-based cohort study. *J Clin Oncol.*2009; 27(1):45-51.
6. Balasch J, Gratacós E. Delayed child bearing: effects on fertility and the out come of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.*2012;24(3):187-193.
7. Martin JA, Hamilton BE, Ventura S J, Osterman M J, Wilson E C, Mathews T J. Births: final data for 2010.*NatlVitalStatRep.*2012;61(1):1-72.
8. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. 5.a revisión, Colima, México; 2013
9. Anderson BO, Petrek JA, Byrd DR, Senie RT, Borgen PI. Pregnancy influences breast cancer stage at diagnosis in women 30 years of age and younger. *Ann Surg Oncol.* 1996; 3 (2): 204-211
10. Gerson R, Serrano A, Flores VF, Villalobos A. Qui- mioterapia en cáncer durante el embarazo. *Anales Medicos.* 2006;61:29-32.
11. Andersson TM, Johansson AL, Hsieh C C, Cnattingius S, Lambe M. Increasing incidence of pregnancy – associated breast cáncer in Sweden. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3):568-572.
12. Eibye S, Kjær SK, Mellemkjær L. Incidence of pregnancy-associated cáncer in Denmark, 1977-2006. *ObstetGynecol.*2013;122(3):608-617.
13. Gwyn K., Theriault R. Breast Cancer During Pregnancy. *Oncology,* 2001; Vol 15; 1:09-24.
14. Keleher AJ, Thieault RL, Gwyn KM, Hunt KK, Stelling CB, Singletary E, et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg;* 2002, 194(1):54-6
15. Robinson D.S., Sundaram M., and Lakin G. Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation. Kirby I. (ed) in *The Breast,* 2nd edition. Bland and Edward Copeland III, 1998, 81: 1433-1445
16. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: physiologic changes and common benign entities. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200(2): 329-336.
17. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy – associated breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200(2):321-328

18. Wang P I, Chong S T, Kielar A Z, et al .Imaging of pregnant and lactating patients: part 1, evidence-based review and recommendations. *AJR AmJ Roentgenol.* 2012; 198 (4): 778-784.
19. Stovall M, Blackwell C R, Cundiff J, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No.36. *MedPhys.* 1995;22(1):63-82.
20. Colletti P M, Lee K H, Elkayam U. Cardiovascular imaging of the pregnant patient .*AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(3):515-521.
21. Gupta R. The diagnostic impact of aspiration cytodiagnosis of breast masses in association with pregnancy and lactation with an emphasis on clinical decision making. *The Breast Journal* 1997; 3:131- 134
22. Gupta R., McHutchinson AGR., Dowle Cs, et al. Fine-needle aspiration cytodiagnosis of breast masses in pregnant and lactating women and its impact on management. *Diagn Cytopathol* 1993; 9:156- 15
23. San Martín R., Torres S., Len A. et al. Cáncer de mama durante el embarazo y lactancia. *Rev Med Clin Condes*, 2001; 12 (4):124-131
24. Loibl S, Han S N, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):887-896.
25. Azim H A Jr, Brohée S, Peccatori F A ,et al. Biology of breast cancer during pregnancy using genomic profiling. *Endocr Relat Cancer.* 2014; 21(4): 545-554.
26. Petrek J., Moore A. Breast cancer treatment in Pregnant or Postpartum women and subsequent Pregnancy in Breast Cancer Survivors. Harris J., Lippman M., Morrow M. and Osborne CK. (ed) in *C Diseases of the Breast*, 2nd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 691-70
27. Peralta O. Cáncer de mama y embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 2001; 66(1):68-73
28. Middleton LP, Amin M, Gwym K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women. Assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cáncer.* 2006;98:1055-60.
29. Ellegde R., Ciocca D., Langome G. et al. Estrogen receptor, progesterone receptor and HER-2 /neu protein in breast cancer from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71:2499-2506
30. Shousha S. Breast carcinoma presenting during or shortly after pregnancy and lactation. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1053-60.
31. Francesca Rovera, Corrado Chiappa, Alessandra Coglitore, Giorgio Maria Baratelli, Anna Fachinetta, Marina Marellia, Francesco Frattini, Matteo Lavazza, Linda Bascialla, Stefano Rausei, Luigi Boni, Adriana Dionigi Corbenc, Gianlorenzo Dionigia, Renzo Dionigia. Management of breast cancer during pregnancy. *International Journal of Surgery* 11S1 (2013) S64–S68
32. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiró G, et al. Safety of lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15: 1348-51.
33. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *EJSO.* 2005;31:232-6.
34. Behrman RH, Homer MJ, Yang WT, Whitman GJ. Mammography and fetal dose. *Radiology* 2007;243:605.

35. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005;6:328–33. Van der Giessen PH. Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays. *Radiother Oncol* 1997;42:257–64
36. Rovera F, Frattini F, Cogliatore A, et al. Breast cancer in pregnancy. *Breast J* 2010; 16(Suppl 1):S22–5.
37. Eedarapalli P, Jain S. Breast cancer in pregnancy. *J Obstet Gynecol* 2006;26:1–4.
38. Espie M, Cuvier C. Treating breast cancer during pregnancy. What can be taken safely? *Drug Saf* 1998;18:135–42.
39. Lenhard MS, Bauerfeind I, Untch M. Breast cancer and pregnancy: challenges of chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;67:196–203.
40. Doll DC, Ringenber QS, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337–46.
41. Shahin M, Sorosky J. The use of antineoplastic agents in pregnancy. In: Yankowitz J, Niebyl J, eds. *Drug therapy in pregnancy*, 3rd Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
42. Stephens JD, Golbus MS, Miller TR, Wilber RR, Epstein CJ. Multiple congenital anomalies in a fetus exposed to 5-fluorouracil during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:747–9.
43. Turchi J, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988;61:435–40.
44. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. *Cancer* 1999;86:2266–72.
45. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283–91.
46. Shahin M, Sorosky J. The use of antineoplastic agents in pregnancy. In: Yankowitz J, Niebyl J, eds. *Drug therapy in pregnancy*, 3rd Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
47. Francesco Frattini, Matteo Lavazza, Linda Bascialla, Stefano Rausei, Luigi Boni, Adriana Dionigi Corbenc, Gianlorenzo Dionigia, Renzo Dionigia. Management of breast cancer during pregnancy. *International Journal of Surgery* 11S1 (2013) S64–S68
48. Pérez-Quintanilla M., Vázquez Romo R., Isela Nieves Casas R., Barquet Muñoz S. A., Cáncer de mama y embarazo: experiencia del Instituto Nacional de Cancerología, México. *Rev Mex Mastol*. Septiembre-Diciembre, 2014 / Volumen 4, Número 3 / pp 87-90
49. Alvarez Tapiasa C., Cifuentes Borrero R., Mosquera Luna R. J., Idrobo Quintero H., Hugo Alvarez Roldán R. Cáncer de mama y embarazo a propósito de la literatura. *Revista Colombiana de Cancerología*. Volume 21, Issue 1, January–March 2017, Pages 52-53
50. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Eggermont AM, Schilsky RL, Mendelsohn J, Lazar V, Kurzrock R. Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers: A meta-analysis of Phase II Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3817-25. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5997. Epub 2015 Aug 24.
51. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline no. 12: Pregnancy and breast cancer. 2004.

52. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003;138:91–8; discussion: 99
53. Galimberti V, Ciocca M, Leonardi MC, et al. Is electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) safe in pregnant women with early breast cancer? In vivo dosimetry to assess fetaldose. *Ann Surg Oncol* 2009;16(1):100–5.
54. Nicolás Ramírez-Torres, Juan Asbun-Bojalil, Marcelino Hernández-Valencia. Embarazo y cáncer de mama. *Cir Cir Volumen* 81, No. 2, Marzo-Abril 2013;81:98-107.
55. Victor Manuel Vargas-Hernandez, Francisco Mario Garcia-Rodriguez, Xicotencatl JiménezVillanueva, Ángela Hernandez-Rubio, Ziad Aboharp-Hassan, Mario Adán Moreno-Eutimio. Estudio de 14 casos de cáncer de mama y embarazo. *Cir Cir Volumen* 81, No. 2, Marzo-Abril 2013:108-111
56. Shachar, Gallagher, McGuire et al. Breast Cancer Management During Pregnancy. *TheOncologist* 2017; 22:1–11
57. Cordeiro CN, Gemignani ML. Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary. *The Breast Journal*. 2017; 1–6
58. Loibl S, Schmidt A, et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. *JAMA Oncol*. 2015;1(8):1145-1153

XIV. ANEXOS:

Anexo I

Secretaria de salud de Michoacán Dirección del Hospital General "Dr. Miguel Silva" Departamento de enseñanza e investigación Comité de ética en investigación <u>Frecuencia, características clínicas y factores de riesgo del Cáncer de mama asociado a embarazo en el Centro de Atención Oncológica del estado de Michoacán.</u>						
Paciente numero:						
Edad:						
Tabaquismo: si / no						
Edad del primer embarazo a término: >30ª / ≤30ª			Peso		Talla	
IMC						
Antecedentes Gineco-Obstétricos:	Gestas:	P:	C:	A:	Lactancia: No ≤6 meses 6-12 meses >12 meses	
Periodo de diagnóstico:	1er. Trimestre	2do. Trimestre	3er Trimestre	Puerperio	Lactancia	1er. año
Antecedentes Heredo-familiares oncológicos: Si				No		
Estadio Clínico de diagnóstico:	0	I	IIA IIB	IIIA IIIB IIIC	IV	
Tiempo de evolución desde el inicio hasta inicio de atención medica:	Menor a 6 meses	6 meses a 1 año	Mayor de 1 año			
Método Diagnostico:	US	Mastografía	BAAF	BAG		
Estirpe Histológica:						
Tratamiento:	Quirúrgico	Quimioterapia	Radioterapia			
Resolución del embarazo:	Parto	Cesárea	Producto óbito	Aborto		
Estado de salud:	Remisión	Recidiva	Tratamiento	Vigilancia	Defunción	
Años de evolución:	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Dra. Citlaly Mier Martínez Residente de cuarto grado de la especialidad de "Ginecología y Obstetricia" Hospital General "Dr. Miguel Silva"						

Anexo II