

Consenso

Medwave. Año X, No. 1, Enero 2010. Creative Commons, Open Access.

Revisión de la literatura para el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario asociado al embarazo

Autores: Omar Rivas⁽¹⁾, Tatiana Lantadilla⁽¹⁾, Radomiro Araneda⁽¹⁾, Paola Ruiz de Viñaspre⁽¹⁾, Fernando Cádiz⁽¹⁾, Mauricio Mahave⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Sociedad Chilena de Mastología

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2010.01.4356>

Ficha del Artículo

Citación: Rivas O, Lantadilla T, Araneda R, Ruiz de Viñaspre P, Cádiz F, Mahave M. Revisión de la literatura para el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario asociado al embarazo. *Medwave* 2010 Ene;10(01). doi: 10.5867/medwave.2010.01.4356

Fecha de envío: 17/8/2009

Fecha de aceptación: 26/8/2009

Fecha de publicación: 1/1/2010

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión por pares externa

Palabras clave: diagnóstico, tratamiento, embarazo, cáncer de mama

Introducción

Este informe ha sido solicitado por la Sociedad Chilena de Mastología en el marco del III Consenso de Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer de Mama 2009. El grupo de especialistas que trabajaron en el tema "Cáncer Mamario y Embarazo", elaboró la siguiente síntesis de la evidencia y recomendaciones para facilitar el trabajo de los especialistas nacionales en el manejo del cáncer mamario asociado al embarazo.

La síntesis de la evidencia y recomendaciones reflejan las conclusiones obtenidas de la revisión de la literatura realizada por este grupo de trabajo, para lo cual se consideraron los principales artículos publicados en los últimos años, la mayoría de los cuales corresponden a revisiones no sistemáticas de la literatura junto a pequeñas series clínicas. Como resulta comprensible, en este tema no se encontraron publicaciones que incluyeran trabajos prospectivos, ni tampoco grandes series de pacientes, dado de que se trata de una patología infrecuente.

La importancia de este trabajo es que pretende servir de guía clínica en el medio nacional, tanto para el manejo diagnóstico como terapéutico, de las pacientes afectadas por esta grave patología, basado en la evidencia actualmente disponible, la que también debe servir para desechar mitos y prácticas infundadas.

No podemos dejar de reconocer la acertada visión de la presidenta de nuestra sociedad, Dra. Soledad Torres, quien propuso al Directorio de la Sociedad Chilena de Mastología la asesoría de empresa Medwave Estudios Ltda., para la realización de esta tarea.

Los autores esperan haber contribuido con su trabajo y poniendo a disposición de todos los profesionales que se desempeñan en el ámbito de la mastología, la mejor evidencia disponible para enfrentar el enorme desafío que implica el estudio y tratamiento de las pacientes afectadas por un cáncer mamario mientras cursan una gestación.

Objetivos Específicos

El propósito de esta revisión bibliográfica es identificar, sintetizar y evaluar la mejor evidencia disponible en el tema cáncer mamario asociado a embarazo, es decir aquél que es diagnosticado durante la gestación y en el período de hasta un año posterior a ésta.

Los cuatro grandes temas que consideramos en la revisión dicen relación con aspectos epidemiológicos, de diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer mamario asociado al embarazo. Con este objetivo nos planteamos las siguientes interrogantes que pretendimos responder con los estudios recopilados durante el análisis:

1. ¿Qué cambios han ocurrido en Chile en los últimos 30 años respecto de la edad del primer parto y el índice de natalidad?
2. ¿Qué cambios han ocurrido en este periodo en Chile, respecto de la frecuencia de cánceres mamaros asociados al embarazo?
3. ¿Desde qué momento del embarazo es segura la quimioterapia?
4. ¿Se puede realizar radioterapia durante el embarazo?
5. Haciendo consideración especial a la técnica del linfonodo centinela, ¿cambia el tipo de cirugía indicado?

6. Poniendo énfasis en el uso de herceptina y tamoxifeno en la mujer embarazada, ¿qué tipo de evidencia existe sobre el uso de taxanos y otros tratamientos sistémicos?
7. ¿Qué consideraciones se deben tener presente respecto del rendimiento e indicaciones de la mamografía, el ultrasonido y la resonancia magnética en el embarazo?
8. ¿Qué explica el mal pronóstico observado en este grupo de pacientes: una detección más tardía, una mayor agresividad del tumor o ambas situaciones?
9. Por último, investigamos qué ocurre respecto del pronóstico de las mujeres que habiendo sido tratadas por un cáncer de mama, deciden embarazarse.

Síntesis de la Evidencia y Recomendaciones

1. Epidemiología del Embarazo y Cáncer Mamario en Chile

1.1 ¿Qué Cambios han Ocurrido en los Últimos 30 Años Respecto de la Edad del Primer Parto y el Índice de Natalidad?

Síntesis de la evidencia:

El Anuario Nacional de Estadísticas Vitales de la República de Chile es una publicación que contiene una compilación de datos de tres entidades que realizan un trabajo conjunto de recolección (Registro Civil, Ministerio de Salud e Instituto Nacional de Estadísticas) y constituyó la base para responder esta pregunta.

El término fecundidad se emplea en el sentido más estricto cuando se considera la frecuencia de los nacimientos en la población de mujeres en edad de procrear (15-49 años).

Mientras que en 1983 la mayor tasa de fecundidad correspondió al grupo 20-24 años, en el 2003 corresponde al de 25-29 años. Entre 1983 y 2003 disminuye la fecundidad en todos los grupos de edad excepto el grupo 35-39 años, el que experimenta un leve aumento (INE, 2003).

Chile está en plena etapa de transición de la fecundidad. Su tasa global ha descendido en forma importante desde 1962-1963, período en que llegó a la cifra de 5,4 hijos promedio por mujer, para alcanzar en 2004 un valor de 1,9; es decir, la fecundidad en el país descendió en aproximadamente el 65% en 42 años.

El grupo de mujeres entre 25 y 29 años aportan más del 25% de la fecundidad total, por lo que se dice que la fecundidad es de tipo tardío. La edad promedio de todas las madres es de 28 años, la edad al 1er parto de 24 y al 2º hijo, de 29 años (Villalón, 2006).

1.2 ¿Qué Cambios han Ocurrido en este Período en Chile, Respecto de la Frecuencia de Cánceres Mamarios Asociados al Embarazo?

Síntesis de la evidencia:

La literatura revisada no permite contestar la pregunta, ya que carecemos de información estadística chilena que nos permitiera conocer la incidencia del CMAE a fines de los 70 y en la actualidad.

En Chile, se conoce parcialmente la incidencia de cáncer mamario, ya que la notificación obligatoria de los casos nuevos está funcionando desde hace no muchos años y principalmente en los servicios públicos que representan el 72% de la población chilena.

De acuerdo a esta información, se ha estimado la incidencia en 31,7 x 100.000 mujeres > 15 años. No existen datos específicos para cáncer de mama y embarazo (CMAE).

Dada la poca frecuencia de esta asociación y de acuerdo a las estimaciones efectuadas a partir de las revisiones extranjeras (1 por cada 3.000 embarazos) y del número de nacimientos en nuestro país (250.000 x año), cabría encontrar actualmente alrededor de 100 CMAE por año en Chile.

De otra forma, si calculamos su incidencia basados en las cifras estimadas por varios estudios extranjeros de revisión de la literatura, que coinciden en fijarla en alrededor del 3% de todos los cánceres de mama (Lenhard, 2008; Pentheroudakis, 2006; Hassey Dow, 2000), debiera haber en Chile 90 casos nuevos por año de CMAE. Esta cifra corresponde al 3% de todos los casos nuevos de CM reportados al MINSAL durante el año 2008, los que alcanzaron una cifra cercana a los 3.000.

Datos del *Nacional Cancer Institute* estadounidense estiman que el 12,6% de las mujeres desarrollará un cáncer mamario (CM) durante su vida, o sea 1 de cada 8, considerando una expectativa de vida entre 75 y 80 años. La edad media al diagnóstico es de 61 años, el 12,7% tiene menos de 40 años y sólo el 10% de este grupo se embarazará. Estos datos sugieren que el número absoluto de CM y embarazo es bajo, del orden de uno por cada 3000 embarazos (Ward, 2002; Barnes, 2007; Dow, 2000; Lokbl, 2005; Loibl, 2008); sin embargo se estima que el número se incrementará dado que las mujeres han ido posponiendo su primer embarazo y es conocido que postergar el primer parto después de los 30 duplica o triplica el riesgo (Barnes, 2007).

Comentario:

- Como Chile no ha escapado a la tendencia de posponer la edad del primer parto, y aceptando que el embarazo temprano constituye un factor protector de cáncer mamario (CM), debería ocurrir un aumento en la incidencia del cáncer mamario respecto de los 30 años previos. Pero, por otra parte, el marcado descenso de la fecundidad que ha experimentado el país en los últimos 45 años (de 5,4 a 1,9 hijos x mujer) debería

traer como consecuencia obvia una reducción marcada de la probabilidad que una mujer presente un CMAE, dado el menor número de partos. Basados en todos estos datos, es que en la actualidad cabe esperar un efecto neto de reducción de los CMAE, respecto de 1962.

2. Opciones Terapéuticas según Edad Gestional en Pacientes Embarazadas con Cáncer Mamario

2.1 ¿Desde qué Momento del Embarazo es Segura la Quimioterapia?

Síntesis de la evidencia:

Para responder esta pregunta se analizaron 16 artículos, todos de autores extranjeros, que correspondieron en la gran mayoría de los casos a revisiones no sistemáticas de la literatura (basadas principalmente en series de casos y estudios caso-control), series de casos individuales a partir de revisiones retrospectivas (n=160) y un ensayo clínico prospectivo de una rama, con 57 pacientes.

Nivel de evidencia II-III

El riesgo de malformación fetal y alteración de la organogénesis con el uso de quimioterapia (QT) durante el primer trimestre es alto (10% con agente único y 20% con combinaciones) (Pentheroudakis, 2006). Diversas series de casos han reportado malformaciones, aborto o muerte fetal (Barthelmes 2008; Kelly, 2005). Existe consenso en que la quimioterapia sistémica está contraindicada en el primer trimestre del embarazo dado el riesgo de malformaciones fetales (14-19%) (Loibl, 2006).

Después del primer trimestre parece seguro utilizar esquemas con antraciclina y sólo se ha visto un leve incremento en la incidencia de retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y parto prematuro. No se ha encontrado alteraciones del aprendizaje, enfermedad hematológica ni inmunológica en el recién nacido (RN). No hay datos suficientes para considerar cardiotoxicidad fetal (Janni, 2006). No existen estudios de seguimiento de largo plazo, de desarrollo neurológico y de enfermedades malignas en niños que fueron sometidos a QT *in utero* (Barthelmes, 2008) y aunque no hay evidencia suficiente de efectos tardíos, la mayor serie publicada no reveló alteraciones del neurodesarrollo (Pentheroudakis, 2006).

El régimen más seguro es FAC en II y III trimestre, pero se asocia a RCIU, bajo peso al nacer y prematuridad (Hann, 2008). En diversas series la prematuridad puede llegar a ser tan alta como 30% o 50%, pero en series con doxorubicina y CAF estuvo en torno al 10% (Kelly, 2005).

Se han reportado casos de efectos cardíacos neonatales después de exposición *in utero* a antraciclina, y existen varios casos de muertes fetales in útero después de exposición a estas drogas, idarrubicina o epirubicina, por lo que se prefiere la doxorubicina frente a éstas. Se recomienda vigilar siempre con ecocardiografía fetal (Hann, 2008). Aunque hay reportes de casos aislados, las

series más grandes no han mostrado teratogenicidad en 2-3º trimestre con estas drogas (Kelly, 2005).

El único ensayo clínico prospectivo analizado (Hann, 2006) concluye que la QT en base a antraciclina (FAC) en el segundo y tercer trimestre puede ser administrada con mínimo riesgo para el feto (alrededor de un 1%, igual que en la población general). Agrega que este régimen es seguro, por lo menos a corto plazo para los niños in útero y que debe mantenerse el seguimiento para descartar fallas cardíacas y/o en la fertilidad a largo plazo. Estas conclusiones concuerdan con los estudios de Barthelmes (2008) y Pentheroudakis (2006).

No se debe administrar quimioterapia después de las 35 semanas de embarazo debido a la aparición de mielosupresión fetal (10%-30% de incidencia) en el RN (Pentheroudakis, 2006), o sepsis y trombocitopenia (Hann, 2008); ni durante la lactancia (Hann, 2008). Esta puede reestablecerse 3 a 4 semanas después de suspendida la quimioterapia para evitar el traspaso de drogas a la leche (Pentheroudakis, 2006).

El metotrexato está contraindicado durante todo el embarazo (Janni, 2006), ya que el uso de este antimetabolito se asocia con alta incidencia de teratogenicidad, aunque los reportes se refieren principalmente a su uso durante el primer trimestre (Kelly, 2005). Esta opinión concuerda con la revisión de Hann (2008) que considera al metotrexato siempre contraindicado, por su eliminación retardada del líquido amniótico, y potenciales efectos abortivos y teratogénicos.

Loibl encuentra mayor incidencia de amenorrea post QT a mayor edad (54% en < 40 versus 96% > 40 años) (Loibl, 2006), la que de producirse de acuerdo a algunos estudios mejoraría el pronóstico (Molckovsky, 2008).

La mayor serie de casos (n=160), a partir de análisis retrospectivo de la literatura, concluye que las antraciclina podrían inducir toxicidad embrio-fetal, aunque el riesgo es bajo, especialmente cuando se utilizan menos de 70 mg/m² de doxorubicina (Germann, 2004). En esta última serie se encontraron 5 malformaciones fetales (3 con administración en primer trimestre), todas con combinación de drogas en que estuvo presente un agente alquilante o un antimetabolito.

Se concluye que las antraciclina son significativamente más tóxicas cuando se administran durante el primer trimestre y que el riesgo de toxicidad fetal severa aumenta 30 veces cuando se supera la dosis de doxorubicina de 70 mg/m² x ciclo; no incidió en la toxicidad la duración de la exposición.

Recomendaciones:

- La quimioterapia sistémica está contraindicada en el primer trimestre del embarazo dado el alto riesgo de malformaciones fetales (entre 14 y 19%).
- La quimioterapia en base a antraciclina (FAC) en el segundo y tercer trimestre puede ser administrada con mínimo riesgo para el feto, teniendo presente que

existe una mayor probabilidad de RCIU y parto prematuro.

- La quimioterapia no debe administrarse después de las 35 semanas de embarazo por riesgo de mielosupresión fetal (10%-30%) en el RN, sepsis y trombocitopenia, ni durante la lactancia. El metotrexato está contraindicado durante todo el embarazo, ya que su uso se asocia con alta incidencia de teratogenicidad.

2.2 ¿Se Puede Realizar Radioterapia Durante el Embarazo?

Síntesis de la evidencia:

Para responder esta pregunta se analizaron 10 estudios, la gran mayoría de ellos correspondientes a revisiones no sistemáticas de la literatura basadas en series de casos.

Nivel de evidencia III

Uno de éstos considera reportes de casos, estudios de caso control y cohortes históricas (Loibl, 2006).

Nivel de evidencia II-III

El riesgo fetal a la radiación es mayor en el 1er trimestre e incluye teratogenicidad, aborto y neoplasia infantil con desórdenes hematológicos (Barnes, 2007). Cálculos obtenidos fundamentalmente de datos de estudios en animales y estudios de seguimiento en humanos tras accidentes nucleares, estiman la dosis mínima capaz de provocar daño fetal (muerte, malformación, cánceres posteriores, deterioro intelectual) en 0,1-0,2 Gy (Kal, 2005; Barnes, 2007).

Con radioterapia habitual a la pared del tórax, la exposición fetal varía entre 0,05 y 2 Gy hacia el final del embarazo, cuando el feto se acerca mas al campo de radioterapia (Barnes, 2007). La dosis alcanzada por el feto durante la radioterapia por cáncer mamario varía según el tiempo de embarazo, estimándola a las 8 semanas en 0,03 Gy, a las 24 semanas en 0,2 Gy y a las 36 semanas en 1,43 Gy (Kal, 2005) aunque esto puede variar tanto con la dosis por fracción como por la dosis total recibida por la paciente y también puede ser modificada por la técnica usada.

Recientes recomendaciones de un comité de expertos concluyeron que los riesgos fetales han sido sobrestimados y pueden reducirse con mejoras en los equipos y con protección abdominal. Hay varios reportes de caso de niños sanos cuyas madres fueron tratadas con radioterapia por enfermedad de Hodgkin en el embarazo (Barnes, 2007). Hay algunos pocos reportes (Van der Giessen; Ngu y cols; Antypas y cols), autores mencionados en la revisión de Kal 2005 en los cuales se ha utilizado un blindaje de plomo para proteger al feto y la dosis máxima disminuyó, bajó la toxicidad y se obtuvieron recién nacidos sanos. En el caso de enfermedad de Hodgkin también se han presentado reportes con universos pequeños (n=21) con dosis inferiores a la tóxica con adecuada protección fetal; otro tanto en cánceres de cabeza y cuello (Kal, 2005). Sin embargo, Hassey Dow

sostiene que la mayor exposición al feto ocurre por dispersión interna, pese a la protección abdominal y que la dosis fetal por este concepto alcanza niveles inaceptables (1-1,5 Gy), por lo que la radioterapia está contraindicada en el 1º y 2º trimestre pudiendo optar por diferirla en el tercero (Hassey Dow, 2000).

Evidencia proveniente de reportes anecdóticos, con resultados heterogéneos, indican que la radioterapia podría usarse en el primer trimestre de la gestación cuando el útero no ha salido de la pelvis (Barthelmes, 2008).

A las dosis de radiación usuales, la dosis fetal en el 1º trimestre llega a 0,04-0,15 Gy (las malformaciones se han asociado a dosis \geq 0,1 Gy), y en el 3º puede llegar a 2 Gy. Pese a reportes de RN normales después de irradiación materna, el uso de RT está contraindicado en cualquier trimestre, ya que no se puede garantizar su seguridad y la ausencia de riesgo fetal (Hann, 2008). Por esta razón, ésta debe realizarse siempre posterior al parto (Lenhard, 2008; Loibl, 2006; Janni, 2006) y además puede posponerse hasta 3 a 4 meses post cirugía sin comprometer los resultados (Loibl, 2008).

Recomendaciones:

- Pese a reportes de RN normales después de irradiación materna, el uso de RT está contraindicado en cualquier época del embarazo, ya que no se puede garantizar su seguridad y la ausencia de riesgo fetal. Por esta razón, este tratamiento debe realizarse siempre posterior al parto. Estas mismas consideraciones de protección radiológica se deben tener frente a la exposición a radiación generada por los exámenes de etapificación.

2.3 ¿Cambia el Tipo de Cirugía Indicado?

Síntesis de la evidencia:

Para responder esta pregunta se analizaron 13 artículos, la gran mayoría de los cuales correspondieron a revisiones no sistemáticas de la literatura (basadas principalmente en series de casos, aunque algunas de ellas incluyen estudios caso-control y cohortes históricas), así como series de casos individuales.

Nivel de evidencia II-III

La mayoría de los autores concluyen que el tratamiento quirúrgico estándar es la MR + disección axilar (Annane, 2005), la que recomiendan diferir hasta las 12 semanas por el mayor riesgo de aborto espontáneo. Este procedimiento puede evitar la indicación de radioterapia, junto con tratar la axila (Barnes, 2007). Se debe hacer disección axilar por la alta frecuencia de metástasis axilares (56-83%) (Janni, 2006), ya que en la mayoría de los casos se trata de tumores en etapas avanzadas.

Aunque la CC se considera segura, requiere radioterapia complementaria, la que se considera contraindicada en toda época del embarazo. También puede hacerse CC durante el 2º y 3er trimestre difiriendo la radioterapia hasta el postparto o realizar primero QT y finalmente

radioterapia (Barnes, 2007; Hassey Dow, 2000). La cirugía de elección es la MRM, con cirugía conservadora sólo durante el 3er trimestre pues debe completarse con RT, la que debe iniciarse antes de 12 semanas. La RT no puede usarse en el embarazo, ya que podría provocar abortos, malformaciones, retardo mental o cánceres infantiles (*vide supra*). Aunque la cirugía parece segura, hay estudios que muestran que cualquier cirugía en el embarazo aumenta el riesgo de aborto, PP y RCIU (Molckovsky, 2008).

En una serie retrospectiva (Gentilini 2005) de 38 mujeres con CM durante el embarazo o lactancia, el tipo de cirugía más usada en ambos grupos fue la cirugía conservadora con disección axilar (24 de 38), con 45% de axilas negativas. El alto porcentaje de cirugía conservadora en esta serie se puede explicar por la interrupción del embarazo en todos los casos que se diagnosticaron durante el primer trimestre, lo que permitió realizar dicha opción terapéutica. La interrupción del embarazo no es factible en nuestro medio, por lo tanto, ésta no es una opción recomendable en Chile.

La biopsia de LNC sigue siendo controvertida porque no ha sido sistemáticamente evaluada (Loibl, 2006). Sin embargo, hay varias publicaciones que han determinado que la exposición fetal a la radiación no es significativa y series en melanoma no han reportado defectos, por lo que un reciente panel de expertos recomendó su uso en el embarazo luego de consentimiento informado (Barnes, 2007; Molckovsky, 2007). Un estudio experimental realizado a dos mujeres en que se les inyectó Tec 99 y se midió la radioactividad en el peor de los escenarios, ésta alcanzó la dosis de 4,26 mGy, la que está muy por debajo de 50 mGy considerada la dosis mínima capaz de producir daño al embrión-feto (Keleher, 2004). En otro estudio clínico realizado a 26 mujeres premenopáusicas a las que se les inyectó Tc99m para identificar el LNC, no se encontró concentración del radiofármaco en otros sitios distintos al de la inyección o en el LNC, encontrando valores no significativos en los diferentes sitios investigados, en el plasma y por excreción urinaria. Aún en casos de inyección EV, los valores a los que se expondría el feto se encuentran muy por debajo del umbral mínimo para observar los primeros daños fetales (Gentilini, 2004). El colorante azul de isosulfan pertenece a una droga categoría C en el embarazo (Barnes, 2007) y nunca ha sido utilizada en animales embarazados por lo que se recomienda no usarlo (Keleher, 2004). En este punto no hay coincidencia con Lenhard quien opina que también puede usarse colorante con azul patente (Lenhard, 2008).

En un reporte de una serie de 9 pacientes en las que se realizó linfonodo centinela bajo anestesia general incluso durante el primer trimestre del embarazo, con Tc 99, azul de isosulfan o con técnica mixta, hubo RN sanos en todos los casos. Aún cuando en el consenso de ASCO 2005 no se recomienda el uso de LNC en embarazo, se menciona una publicación avalada en un panel de expertos de 2006 que si se podría usar la técnica con Tc 99m en embarazo. La publicación concluye que dado el bajo número de casos no

se pueden sacar conclusiones a partir de la misma, pero que la alternativa de tratamiento existe y se puede plantear a los pacientes después de explicar los riesgos, beneficios y diferentes opciones de manejo (Mondi, 2006).

Recomendaciones:

- El tratamiento quirúrgico estándar durante el embarazo es la MRM con disección axilar, la que se recomienda diferir hasta las 12 semanas de amenorrea, por el mayor riesgo de aborto espontáneo. Este procedimiento, junto con tratar la axila puede evitar la indicación de radioterapia. También puede plantearse la CC seguida de QMT adyuvante, posponiendo la RT hasta después del parto, siempre que el inicio de ésta no se retarde más de 3 meses.
- La biopsia de LNC sigue siendo controvertida porque no ha sido evaluada sistemáticamente, aunque puede utilizarse en el embarazo, luego de consentimiento informado.

2.4 ¿Qué Evidencia Existe sobre el Uso de Taxanos y Otros Tipos de Tratamientos Sistémicos?

Síntesis de la evidencia:

La respuesta a esta pregunta se buscó en la revisión de 13 estudios publicados, la mayoría de ellos corresponden a reportes de casos y revisiones no sistemáticas de la literatura basadas en reportes de caso y pequeñas series.

Nivel de evidencia III

Herceptina

La herceptina, es un anticuerpo monoclonal que bloquea la proteína 2 del receptor para el factor de crecimiento epidérmico, aprobado por la FDA para el tratamiento del CM avanzado. La revisión hasta el 2004 no encuentra reportes de su uso durante el embarazo (Watson, 2005). Waterston advierte que la FDA catalogó a la hereceptina como droga categoría B para el embarazo, a pesar de que estudios animales demuestran su paso placentario (Waterston, 2006).

Hay 4 estudios de reporte de caso en los que mujeres embarazadas con cánceres mamarios localmente avanzados o metastáticos tomaron durante la gestación herceptina; en tres de ellos el fármaco se suspendió y en otro se continuó con éste durante todo el embarazo, obteniendo como resultado un RN sano, de 32 semanas. En 3 de los 4 casos durante la evaluación fetal por US se detectó oligoamnios, el que fue cediendo al suspender la terapia.

En general, la experiencia con esta droga durante el embarazo es muy limitada y se reporta un solo caso en que se dio antes y durante todo el embarazo, existiendo otro en que se administró lapatinib. En 4 casos de mujeres que tomando el trastuzumab se embarazaron, 3 de ellas continuaron tomándolo por tiempo variable, sin que se presentaran claros efectos adversos en el feto. Debe considerarse que todas las mujeres estaban en etapa IV (Pant, 2007).

En la revisión de Mir, se menciona que el uso del trastuzumab se asoció a anhidroamnios en tres de seis casos estudiados, haciendo mención a la importancia de los receptores Her 2/neu en el desarrollo del riñón fetal y que al bloquearlos con trastuzumab se alteraría su desarrollo y/o funcionamiento. Se menciona que el paso transplacentario de IgG1 es conocido y que fue demostrado para los anticuerpos rituximab e infliximab, por lo que puede esperarse que el trastuzumab también cruce la barrera placentaria (Mir, 2008).

Se puede concluir que en situaciones extremas como en el caso de CM metastáticos y después de informar a la madre de los efectos adversos del trastuzumab, esta droga podría usarse, aunque expone al feto a una probabilidad importante de sufrir oligoamnios.

Tamoxifeno

La ingesta de tamoxifeno durante el embarazo puede provocar anomalías genitales sobre el feto, por lo que su administración debería ser suspendida idealmente 2 meses antes de intentar embarazos. Como la molécula presenta similitud con el dietilestilbestrol, podrían presentarse a largo plazo en el feto efectos similares a los provocados por este compuesto, es decir carcinoma cervical de células claras, incluso 20 años después de su ingesta, por lo que los fetos expuestos deben ser vigilados en forma continua (Krishnansu, 1997) y probablemente también carcinoma de células claras de la vagina.

Por esta razón y a pesar de que sólo existe en la literatura un solo caso bien documentado de anomalía genital relacionado a la ingesta de tamoxifeno (Krishnansu, 1997), las pacientes deben ser advertidas de los riesgos potenciales e idealmente suspender la ingesta antes de pensar en embarazarse (Barthelmes, 2004). Se recomienda uso de MAC no hormonal en mujeres ciclando que ingieren TMX ya que induce ovulación.

Terapia Endocrina

El uso de antiestrógenos está contraindicado por 2 razones: el tamoxifeno se ha asociado ha anomalías fetales en varios estudios; y por otro lado no hay ninguna prueba que la terapia endocrina durante el embarazo mejore el pronóstico (la mayoría de los CMDE son RE (-) y además hay 2 estudios que muestran empeoramiento del pronóstico en ooforectomías y en casos en que se interrumpió el embarazo) (Janni, 2006).

Taxanos

Se analiza una revisión de la literatura que informa 24 casos de embarazadas portadoras de cánceres de mama, ovario y pulmón que recibieron este tipo de fármacos. Durante la administración de éstos, no se observaron casos de toxicidad materna grado 3-4 y no se reportaron malformaciones fetales, con un seguimiento promedio de estos RN de 18 meses, sin que se encontrara ninguna alteración del desarrollo. Se pesquisó anemia del RN en 2 casos y neutropenia grado 4 en otro, los que estuvieron expuestos a quimioterapia durante las últimas tres semanas previas al parto.

Sólo un estudio mostró la farmacocinética del paclitaxel durante el embarazo, la cual fue concordante con estudios previos que muestran que su utilización sería segura para el feto, ya que la glicoproteína placentaria P podría prevenir el paso de los taxanos y del vinorelbine a través de la placenta.

Esta revisión concluye que se podrían utilizar taxanos y vinorelbine durante el segundo y tercer trimestre, evitando su administración en las últimas tres semanas previas al parto. Se requieren más estudios de farmacodinamia en estos nuevos agentes para definir cinética de recuperación de toxicidad hemática, necesidad de ajustar dosis y seguridad durante el embarazo (Mir, 2008).

Aunque el uso de los taxanos se basa en el reporte de casos, no existe evidencia de efecto deletéreo cuando se utiliza posterior al primer trimestre (Loibl, 2008; Loibl, 2006). Otro autor opina que respecto del uso de taxanos durante el embarazo, hay pocos estudios y debido a los modestos beneficios en la sobrevida global los autores recomiendan la QT convencional (FAC) la que ha sido más evaluada (Janni, 2006).

Se pueden usar el factor estimulante de colonias, los antieméticos como ondasetron y corticoides (Molckovsky, 2008; Lenhard, 2008).

Recomendaciones:

HERCEPTINA: En situaciones extremas como en el caso de CM metastáticos y después de informar a la madre de los efectos adversos, esta droga podría usarse, aunque expone al feto a una probabilidad importante de sufrir oligoamnios.

TAMOXIFENO: No debe ser usado durante el embarazo por existir reporte de casos de anomalías genitales fetales relacionadas a la ingesta de tamoxifeno. La similitud que tiene esta molécula con el dietilestilbestrol, hacen posible que los fetos expuestos presenten a largo plazo efectos similares a los provocados por este compuesto, es decir carcinoma cervical y vaginal de células claras, incluso hasta 20 años después de su exposición. Se recomienda el uso de MAC no hormonal en mujeres ciclando que ingieren TMX, ya que induce ovulación.

TAXANOS: Aunque el uso de los taxanos se basa en el reporte de casos, no existe evidencia de efecto deletéreo cuando se utiliza posterior al primer trimestre, a pesar que hay autores que prefieren la QT convencional (FAC), porque ha sido más evaluada.

3. Diagnóstico

3.1 ¿Qué Consideraciones se Deben Tener Presente Respecto de las Indicaciones y Rendimiento de la Mamografía, el Ultrasonido y la RNM Durante el Embarazo?

Síntesis de la evidencia:

La respuesta a esta interrogante se obtuvo del análisis de 11 artículos, la gran mayoría de estos correspondían a revisiones no sistemáticas de la literatura basadas en series de casos, y recomendaciones de expertos.

Nivel de evidencia III-IV

Los tumores y enfermedades mamarias en el embarazo y lactancia son esencialmente iguales a mujeres no embarazadas. Sin embargo su apariencia puede cambiar y es necesario conocer estas diferencias para realizar el diagnóstico (Sabate, 2007). El diagnóstico se hace palpando una masa, que puede dar descarga hemática por pezón; el estudio se complementa con mamografía y/o US y la confirmación con biopsia core o tradicional (Molckovsky, 2008; Dow, 2000).

Aunque la mayoría de las lesiones mamarias durante el embarazo y la lactancia son benignas, un 20% de éstas pueden corresponder a cánceres (Son, 2006). En general el diagnóstico se retarda entre 2 y 6 meses por los cambios en la mama propios del embarazo y lactancia (Janni, 2006).

La mamografía históricamente ha sido cuestionada en el embarazo y lactancia dados los cambios provocados por el hiperestrogenismo y en menores de 35 años a menudo revela una mama muy densa, por lo que no debe emplearse como *screening* en este grupo. Una serie retrospectiva de Yang encuentra un 90% de sensibilidad, aunque en el 33% sólo correspondieron a cambios mamográficos sutiles, lo que contribuye a los falsos (-) durante el embarazo. Una mamografía estándar irradia al feto con 0,004 Gy, lo que se considera no significativo y por debajo del umbral de 0,1 Gy que se asocia con 1% de malformaciones fetales.

El ultrasonido es el método más eficaz en la evaluación mamaria durante el embarazo y lactancia (sensibilidad cercana al 100%, frente a 70-90% de la mamografía, cuyo rendimiento decae por los cambios - principalmente aumento de densidad - que experimenta el tejido mamario) (Sabate, 2007).

US es un método excelente con 100% de sensibilidad según Yang, puede detectar 20% de tumores adicionales en mama y hasta 83% de metástasis axilares. También sirve para guiar punciones, biopsias y estimar respuestas a neoadyuvancia (Barnes, 2007).

En la serie más grande publicada en que se efectuó mamografía y US en cánceres mamarios durante el embarazo, se realizó análisis retrospectivo de fichas clínicas en 23 pacientes. Se encontró que de las 20 pacientes que fueron evaluadas con mamografía previa a la cirugía, 18 (90%), tuvieron hallazgos sospechosos, a pesar de la alta densidad mamaria, cifra que parece elevada, pero puede estar influenciada por el avanzado estadio clínico - sólo un caso de la serie en etapa I. Cabe destacar que en el 33% de los casos, los hallazgos de la mamografía corresponden a signos secundarios de neoplasia maligna. En cambio, en este mismo estudio se

encontró una masa sospechosa en el 100% de los casos examinados al ultrasonido y este método evaluó correctamente la sospecha de metástasis axilares en los 15 casos en que se sospechó (Wei Tse Yang, 2006).

Un análisis retrospectivo de los hallazgos en 49 mujeres que fueron evaluadas primariamente con US por masas palpables durante el embarazo y hasta 1 año después, encontró 6 cánceres, todos en lesiones US BIRADS IV. No hubo CA en BIRADS II ó III, aunque hubo lesiones benignas que mostraron alteraciones sospechosas, que obligaron a mayor número de biopsias (35) (Son, 2006).

La RNM con contraste no está indicada ya que el gadolinio cruza la placenta y se relaciona con anomalías fetales en ratas (categoría C) (Barnes, 2007). Se puede usar RNM sin gadolinio, pero su utilidad es limitada (Kelly, 2005; Sabate, 2007). Otro autor opina que sólo debe usarse excepcionalmente por el potencial efecto tóxico del medio de contraste (Janni, 2006).

Recomendaciones:

- Aunque la mayoría de las lesiones mamarias durante el embarazo y la lactancia son benignas, un 20% de éstas pueden corresponder a cánceres, por lo que debe realizarse siempre un buen examen clínico mamario en la primera consulta por embarazo. En el caso de encontrar una masa el estudio se debe completar con mamografía, US y/o biopsia.
- El ultrasonido es el método diagnóstico de elección en la evaluación mamaria durante el embarazo y lactancia (sensibilidad cercana al 100%) y en caso de sospecha debe ser seguido sin demora de una biopsia percutánea.
- La mamografía es un método seguro para el feto y su sensibilidad puede llegar hasta el 90%, aunque en un tercio de los casos los hallazgos sólo corresponden a signos secundarios de malignidad.
- La RNM con contraste no tiene indicación en el estudio de lesiones mamarias durante el embarazo.

3.2 ¿Qué Explica el Peor Pronóstico Observado en Pacientes con Cáncer de Mama Asociado al Embarazo: Una Detección más Tardía, una Mayor Agresividad del Tumor o Ambas?

Síntesis de la evidencia:

La respuesta a esta interrogante se responde parcialmente luego de analizar 11 publicaciones de diverso tipo, entre las que predominan las revisiones no sistemáticas de la literatura, revisiones narrativas, artículos de revisión con datos recopilados en base a estudios de cohorte o series de casos retrospectivos con pocos pacientes e insuficientes grupos de control. También se encuentran estudios clínicos retrospectivos con pequeñas series de pacientes (n=21) y (n=39) y por último también se cuenta con opinión de expertos.

Nivel de evidencia II-III

Históricamente se consideró que estas pacientes presentaban tumores de curso rápido, muy malignos e

incurables, pero estudios recientes muestran que el pronóstico no difiere de las mujeres no embarazadas cuando se comparan por grupos de edad y estadio. Anderson e Ishida, mencionados por Barnes en su artículo de revisión del 2007, muestran similar pronóstico en ambos grupos de mujeres con cánceres más precoces, pero el pronóstico es peor para las embarazadas en estadios más avanzados.

La mayoría de las mujeres se presenta con enfermedad en estadios más avanzados respecto de las no embarazadas, debido a una tardanza en el diagnóstico, el que se dificulta por el aumento de tamaño de la mama en embarazo y lactancia. Autores consideran que ya no es aceptado que el embarazo en sí, dado el hiperestrogenismo e incremento de REN (-), sea causa de peor pronóstico (Barnes, 2007).

Existe claramente un retraso en el diagnóstico (de 6 meses o más en estudios más antiguos y 1-2 meses en los más recientes) si se compara con mujeres no embarazadas. Las pacientes tienen mayor TNM, bajo grado de diferenciación, negatividad de receptores y mayor diagnóstico carcinoma inflamatorio a la misma edad comparado con población no embarazada. También se ha reportado alta prevalencia de tumores negativos para receptores hormonales, HER2/neu positivos (Sabate, 2007).

Si las portadoras de CM durante el embarazo se comparan con poblaciones de mujeres no gestantes del mismo estadio clínico, no se aprecian diferencias pronósticas, tampoco diferencias significativas en el tiempo de progresión (Bauerfeind, 2005).

Este diagnóstico tardío es la causa más importante de los estadios más avanzados y del peor pronóstico en las mujeres embarazadas o en lactancia con cáncer de mama. Más del 50% se presenta con tumores de alto grado y con compromiso nodal, por lo que no existe consenso sobre si el mal pronóstico observado en este grupo de mujeres depende de una mayor agresividad tumoral propia del estado de embarazo-lactancia o si este peor pronóstico es debido a un retraso en el diagnóstico como indican la mayoría de los autores.

Sólo dos estudios de cohorte que incluyeron pareo por tamaño y estadio tumoral con controles no embarazados (de 8 analizados) encontraron peor sobrevida; los restantes 6 estudios no encontraron diferencia en sobrevida. La mayoría de estas cohortes son retrospectivas y de pequeño tamaño muestral. No se han realizado estudios que específicamente hayan evaluado mujeres que presentan cáncer de mama en una etapa temprana del embarazo. No hay diferencias significativas entre mujeres que siguen con el embarazo con las que lo interrumpen (Barthelmes, 2008).

En la serie del M. D. Anderson de 39 mujeres con CMAE, la edad promedio fue 33 años y el tamaño promedio de los tumores fue 4,5 cm. Respecto del diagnóstico: 32/39 se autodescubrieron el tumor, la MX tenía anomalías

en 14/16 y el US resultó alterado en las 21 mujeres que se lo hicieron. 37/39 pacientes se encontraban en etapa clínica II o mayor al momento del diagnóstico. Todos los casos correspondieron a carcinoma ductal infiltrante, 84% mal diferenciado, con invasión linfovascular presente en 61% de los casos.

Los tumores evaluados por IHQ resultaron: 28% RE (+), 24% fueron RP (+); ambos (+ en el 16%, 7 fueron HER 2 / neu (+) y 48% (+) para P-53. El Ki - 67 fue elevado en 60% de los casos. 79% de las pacientes presentaron metástasis en los linfonodos, lo que es similar a lo observado en otras series (56 a 89%); esto no es específico a las embarazadas sino que resulta propio de las mujeres más jóvenes. El seguimiento promedio de la serie fue 43 meses, se pesquisaron 7 metástasis durante el seguimiento, con un tiempo promedio a la recurrencia de 20,4 meses.

Se concluye que en general el peor pronóstico está dado por el estadio de presentación, el que puede estar influido por retraso en el diagnóstico y tratamiento, junto con las características biológicas más agresivas observadas en las mujeres jóvenes con cáncer mamario (Middleton, 2003).

En una serie de Milán con 38 pacientes, a 21 se les detecta CM durante embarazo y a 17 en la lactancia. El 100% de las embarazadas en el primer trimestre decide abortar y también otra paciente en 2° T por presentar CA inflamatorio. El tamaño promedio del tumor (2,5 cm) y el compromiso axilar (55%) resultó menor que en otras series, lo que traduciría mayor conciencia del grupo médico y las pacientes, por el diagnóstico más precoz. 15/21 embarazadas y 8/17 lactantes tuvieron RH positivo, lo que concuerda con la publicación de Middleton en la que sólo el 32% de las mujeres no expresaban RH. El grado de diferenciación, índice de proliferación, HER2 neu y la invasión vascular fueron similares en ambos grupos. 7 de las 21 embarazadas tenían metástasis a distancia (5 fallecieron) y 3/17 lactantes presentaron metástasis (sin mortalidad), con una mediana de seguimiento de 25 meses (Gentilini, 2005).

De acuerdo con Lenhard, el peor pronóstico está dado por el diagnóstico tardío de la enfermedad, conclusión basada en series de casos y pequeños estudios de cohorte (Lenhard, 2008).

Conclusión:

No existe consenso sobre si el mal pronóstico observado en este grupo de mujeres depende de una mayor agresividad tumoral propia del estado de embarazo-lactancia o si este peor pronóstico es debido a un retraso en el diagnóstico y tratamiento, junto a la mayor agresividad tumoral propia de las mujeres jóvenes como indican la gran mayoría de los autores. De acuerdo con las distintas series, hasta en el 80% de los casos las propias pacientes se autodescubrieron el tumor, lo que permite deducir la falta de examen clínico mamario rutinario, realizado por profesionales.

Recomendaciones:

- Se recomienda realizar un buen examen clínico a todas las mujeres que concurren a sus controles prenatales y ante el hallazgo de una masa mamaria, ésta se debe estudiar sin tardanza con ultrasonido como método diagnóstico de primera línea, eventualmente con mamografía, la que ha demostrado no dañar al feto y con biopsia.

3.3 ¿Los Embarazos Ulteriores Afectan el Pronóstico?

Síntesis de la evidencia:

En un estudio poblacional realizado en Australia occidental que estudió a mujeres sobrevivientes de un CM que luego se embarazaron se encontraron los siguientes datos: de 2.539 mujeres con CM en ese período (entre 1982 y 2003), 123 tuvieron al menos un embarazo ulterior (5%), 62 (50,4%) mujeres se embarazaron antes de los 2 años del diagnóstico, 61 (49,6%) lo hicieron después de 2 años. El análisis multivariado mostró que el embarazo posterior se asocia a mejor sobrevida global en alrededor de un 70% (HR 0,59, 95% IC 0,37 a 0,95, $p=0,03$). Estratificado por tiempo desde el diagnóstico, el embarazo posterior se asoció a mejoría de sobrevida en las mujeres que esperaron 24 meses o más para embarazarse (HR 0,48, 0,27-0,83, $p=0,009$). En el grupo que esperó de 6 a 24 meses, el efecto fue similar pero no alcanzó significación estadística (HR 0,46 IC 95% 0,16-1,26, $p=0,135$). En cambio, no se observó efecto protector para aquellas mujeres que esperaron menos de 6 meses para embarazarse (HR 2,2 NS) (Ives, 2007).

Nivel de evidencia II

Una revisión de la literatura entre 1954 y 2002 identificó solamente series de casos y estudios caso-control. Los estudios caso-control poblacionales pareados por edad, estadio y año del diagnóstico de cáncer, muestran una sobrevida mayor con embarazo posterior al diagnóstico (RR entre 0,2 y 0,8). Los estudios (series y caso-control) no poblacionales también sugieren una mayor sobrevida a 5 y 10 años. El potencial de sesgo de este tipo de estudios es alto y se trata de estudios de pequeño tamaño muestral, pero se puede concluir al menos que el embarazo posterior a diagnóstico de cáncer de mama no empeora la sobrevida. El embarazo tampoco parece afectar la tasa de recurrencia ni la incidencia de metástasis a distancia, aunque los estudios son escasos. Algunos estudios sugieren que a mayor lapso de tiempo entre el diagnóstico de CM y el embarazo mejora la sobrevida, pero hay otros con resultados divergentes (Upponi, 2003).

Nivel de evidencia II

Embarazo en paciente portadora de cáncer de mama: todos los estudios sobre embarazo ulterior muestran una mejor sobrevida, pero en ellos hay sesgo potencial porque las mujeres que deciden embarazarse después de un diagnóstico de cáncer pueden constituir un grupo con mejor pronóstico per se ("sesgo de madre saludable"). Otro sesgo potencial se da porque las mujeres que se

embarazan tendrán posiblemente menor probabilidad de haber tenido una recurrencia antes del embarazo, y este factor sólo aparece ajustado en unos pocos estudios.

Respecto al plazo, los autores señalan que un solo estudio ha analizado este punto y no encontró diferencias en los desenlaces. Algunos argumentan a favor de retardar el embarazo porque la mayoría de las recurrencias ocurren precozmente especialmente si había compromiso nodal, pero otros señalan que la evidencia indica que las recurrencias ocurren a una tasa constante (Barthelmes, 2008).

En un estudio de cohorte de 2.870.932 nacimientos registrados entre los años 1973 y 2002 en Suecia, 414 de ellos fueron tratados previamente por carcinoma de mama invasor, siendo evaluadas 331, correspondiendo al primer nacimiento, excluyendo nacimientos posteriores. Para el análisis se utilizó regresión logística. El objetivo del estudio fue de comparar el riesgo de eventos adversos y descendencia saludable en mujeres previamente tratadas por cáncer de mama invasivo versus población general.

En la gran mayoría de las mujeres tratadas previamente por cáncer de mama no se encuentra evidencia de eventos adversos; sin embargo, se asocia a un incremento en el riesgo de complicaciones de parto (OR 1,5, 95% CI 1,2-1,9), cesárea (OR 1,3, 95% CI 1,0-1,7), embarazo de pretérmino (OR 3,2, 95% CI 1,7-6,0) y bajo peso al nacer (OR 2,9, 95% CI 1,4-5,8). El riesgo de malformaciones se vio aumentada durante los años 1988-2002 (OR 2,1, 95% CI 1,2-3,7). No hubo diferencias significativas en hemorragias, parto instrumental, mortalidad neonatal, Apgar score, ni trauma de nacimiento. Se concluye que los embarazos en mujeres tratadas por cáncer de mama se deben considerar embarazos de alto riesgo (Dalberg, 2006).

Nivel de evidencia II

Opinión de expertos: se plantea que la inmunosupresión y la respuesta inflamatoria producida por el embarazo aumenta el riesgo de cáncer de mama, y se ve incrementado en las mujeres de mayor edad debido a que estos cambios son más marcados y más lentos en su recuperación. Pacientes diagnosticados en estadios II y III durante o cercanos al embarazo tienen tasas más bajas de sobrevida (Shakhar, 2007).

Nivel de evidencia IV

La terminación del embarazo no mejora el pronóstico. Es extremadamente raro el caso de metástasis fetales. La lactancia en futuros embarazos es menos efectiva. En un seguimiento a largo plazo de hijos que recibieron QT in útero no se observaron trastornos del desarrollo neurológico ni neoplasias malignas. En general, se recomienda esperar 2 años post tratamiento del cáncer para un nuevo embarazo. La mayor parte de los estudios indican que un nuevo embarazo no afecta el pronóstico, pero hay otros que sugieren un efecto protector del embarazo (Hann, 2008).

Nivel de evidencia III

Si bien, la mayor parte de los estudios indica que un nuevo embarazo no afecta el pronóstico, hay otros que sugieren un efecto protector, sobre todo cuando se espera más de 24 meses. La evidencia disponible permite concluir que el embarazo posterior a diagnóstico de CM, al menos no empeora la sobrevida. Por último, la interrupción del embarazo no mejora el pronóstico.

Recomendación:

- Se recomienda esperar 2 años después del tratamiento para un nuevo embarazo. Los embarazos en mujeres tratadas previamente por CM, se deben considerar de alto riesgo ya que existe mayor probabilidad de complicaciones de parto, cesárea, embarazo de pretérmino y bajo peso al nacer.

Notas y Agradecimientos

Este artículo fue redactado en su versión final después de haber recibido las contribuciones y comentarios de los delegados que asistieron a la III Jornada Nacional de Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer de Mama, realizada en Coquimbo, Chile, en agosto de 2009. A su vez, las ponencias que se presentaron en esa jornada fueron la síntesis del artículo completo de revisión de la literatura y trabajo previo de la comisión correspondiente. Este trabajo de formulación duró un año, comenzó en junio de 2008 y se llevó a cabo bajo la asesoría de Medwave Estudios Ltda., en el marco del proyecto denominado "Asesoría en la Formulación de Consenso y Recomendaciones en Cáncer de Mama Basados en la Evidencia". El financiamiento para la ejecución de la asesoría provino de la Sociedad Chilena de Mastología.

La coordinación de la asesoría fue realizada por Vivienne Bachelet; el metodólogo jefe fue Miguel Araujo; y la metodóloga adjunta fue Gabriela Moreno. Colaboró en la sistematización bibliográfica y en el formato final de los documentos, Matías Goyenechea. El artículo definitivo es el resultado del trabajo final presentado a las jornadas de consenso, donde fue conocido, revisado y discutido por los concurrentes, y luego fue revisado por un comité editorial de pares constituido por la misma Sociedad Chilena de Mastología, tras lo cual fue enviado a Medwave para su publicación.

- Abreviaturas:** CM: Cáncer mamario
 CMAE: Carcinoma mamario asociado a embarazo
 CMDE; Carcinoma mamario durante el embarazo
 IC: Intervalo de confianza
 MX: mamografía
 MAC: Método anticonceptivo
 MR: Mastectomía radical
 MRM: Mastectomía radical modificada
 PP: Parto prematuro
 QMT ó QT: Quimioterapia
 RCIU: Retardo del crecimiento intrauterino
 RE: Receptores estrogénicos
 REN: Receptores de estrógeno nuclear RH: Receptores hormonales
 RNM: resonancia magnética

- RP: Receptores de progesterona
 RR: Riesgo relativo
 RT ó RD: Radioterapia
 TAC: tomografía axial computada
 TMX: Tamoxifeno
 US: ultrasonido

Referencias

1. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther.* 2005 Sep-Oct;20(5):442-4. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Azim HA Jr, Peccatori FA. Treatment of metastatic breast cancer during pregnancy: we need to talk! *Breast.* 2008 Aug;17(4):426-8. Epub 2008 May 2. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, Pristauz G, Petru E. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007 Jan;8(1):79-81. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Barnes DM, Newman LA. Pregnancy-associated breast cancer: a literature review. *Surg Clin North Am.* 2007 Apr;87(2):417-30, x. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast.* 2004 Dec;13(6):446-51. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Barthelmes L, Davidson LA, Gaffney C, Gateley CA. Pregnancy and breast cancer. *BMJ.* 2005 Jun 11;330(7504):1375-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
7. Bauerfeind IM, et al. Review: breast cancer and pregnancy. *Eur Clinics Obstet Gynaecol.* 2005; 1:95-101. ↑ | [CrossRef](#) |
8. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer--a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e336. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
9. Dow KH. Pregnancy and breast cancer. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2000 Nov-Dec;29(6):634-40. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol.* 2004 Sep;15(9):1348-51. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G, Smeets A, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol.* 2005 Apr;31(3):232-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol.* 2004 Jan;15(1):146-50. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Litton J, Theriault R. Breast cancer during pregnancy and lactation: Treatment. ↑ | [Link](#) |
14. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer.* 2006 Sep 15;107(6):1219-26. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Hemminki K, Försti A, Sundquist J, Ji J. Risk of familial breast cancer is not increased after pregnancy. *Breast*

- Cancer Res Treat. 2008 Apr;108(3):417-20. Epub 2007 May 24. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Fecundidad en Chile: Situación Reciente. 2006. ↑
 17. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ*. 2007 Jan 27;334(7586):194. Epub 2006 Dec 8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
 18. Janni W, Rack B, Gerber B, Bauerfeind I, Krause A, Dian D, et al. Pregnancy-associated breast cancer -- special features in diagnosis and treatment. *Onkologie*. 2006 Mar;29(3):107-12. Epub 2006 Mar 3. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 19. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol*. 2005 May;6(5):328-33. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 20. Keleher A, Wendt R 3rd, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J*. 2004 Nov-Dec;10(6):492-5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 21. Kelly HL, Collichio FA, Dees EC. Concomitant pregnancy and breast cancer: options for systemic therapy. *Breast Dis*. 2005-2006;23:95-101. ↑ | [PubMed](#) |
 22. Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet*. 1997 Jul 19;350(9072):183. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 23. Lenhard MS, Bauerfeind I, Untch M. Breast cancer and pregnancy: challenges of chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Sep;67(3):196-203. Epub 2008 Apr 3. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 24. Loibl S. New Therapeutic Options for Breast Cancer during Pregnancy. *Breast Care (Basel)*. 2008;3(3):171-176. Epub 2008 Jun 24. ↑ | [PubMed](#) | [PMC](#) |
 25. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer*. 2006 Jan 15;106(2):237-46. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 26. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer*. 2003 Sep 1;98(5):1055-60. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 27. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol*. 2008 Apr;19(4):607-13. Epub 2007 Oct 5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 28. Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Apr;108(3):333-8. Epub 2007 May 26. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 29. Mondì MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JH 4th, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jan;14(1):218-21. Epub 2006 Oct 25. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 30. Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, Farrar W, Shapiro CL. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 20;26(9):1567-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 31. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer*. 2006 Jan;42(2):126-40. Epub 2005 Dec 2. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 32. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4192-7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 33. Rosenkranz KM, Lucci A. Surgical treatment of pregnancy associated breast cancer. *Breast Dis*. 2005-2006;23:87-93. ↑ | [PubMed](#) |
 34. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez A, Guerrero R, de las Heras P, et al. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographics*. 2007 Oct;27 Suppl 1:S101-24. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 35. Shakhar K, Valdinarsdottir HB, Bovbjerg DH. Heightened risk of breast cancer following pregnancy: could lasting systemic immune alterations contribute? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Jun;16(6):1082-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 36. Son EJ, Oh KK, Kim EK. Pregnancy-associated breast disease: radiologic features and diagnostic dilemmas. *Yonsei Med J*. 2006 Feb 28;47(1):34-42. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
 37. Upponi SS, Ahmad F, Whitaker IS, Purushotham AD. Pregnancy after breast cancer. *Eur J Cancer*. 2003 Apr;39(6):736-41. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 38. Ward RM, Bristow RE. Cancer and pregnancy: recent developments. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002 Dec;14(6):613-7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 39. Waterston AM, Graham J. Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 10;24(2):321-2. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 40. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol*. 2005 Mar;105(3):642-3. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 41. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology*. 2006 Apr;239(1):52-60. Epub 2006 Feb 16. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción
del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito
correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.