

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES

POSTGRADO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

**INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGOS EN EL CÁNCER DE MAMA ASOCIADO
AL EMBARAZO.**

www.bdigital.ula.ve

AUTOR: DRA. NELLY NATHALY BRICEÑO CAMACHO.

TUTOR: DR. JULIO CESAR LACRUZ UZCÁTEGUI.

CO-TUTOR: DR. LEONARDO ALÍ VALERO RIVAS.

MÉRIDA, VENEZUELA.

2021

**INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGOS EN EL CÁNCER DE MAMA ASOCIADO
AL EMBARAZO.**

www.bdigital.ula.ve

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO CIRUJANO **NELLY NATHALY BRICEÑO CAMACHO C.I. 18.810.722**, ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO COMO ESPECIALISTA EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA.

C.C.Reconocimiento

Autor: Dra. Nelly Nathaly Briceño Camacho.

Médico residente del tercer año del postgrado de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida. Venezuela.

Tutor: Dr. Julio César Lacruz Uzcátegui.

Médico Especialista En Obstetricia Y Ginecología. Médico Adjunto Al Servicio De Ginecología Del Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes. Profesor Asistente De La Facultad De Medicina.

Co-Tutor: Dr. Leonardo Alí Valero Rivas.

Médico Especialista En Obstetricia Y Ginecología. Medicina Materno Fetal De La Universidad Central De Venezuela.

Asesor Metodológico: Licenciado Yorman Alirio Paredes Márquez.

Licenciado en Biología de la Universidad de Los Andes. Profesor Adscripto al Departamento de Medicina Preventiva y Social de la Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes en el área de Bioestadística.

DEDICATORIA

A mis Padres, Nelly Camacho y José Briceño, que siempre han estado ahí con su apoyo y confianza incondicional, dándome las fuerzas y el valor para seguir adelante. ¡Siempre serán mi guía y mi amor más grande! Los amo, este logro es de ustedes.

A mi hermano, Marco Antonio, que a pesar de la distancia siempre está muy cerca de mi corazón. Eres mi orgullo y mi inspiración para seguir cumpliendo mis sueños. ¡Contigo siempre!

Te amo.

A mi compañero de vida, Rafael Aparicio, por la paciencia, la confianza, el apoyo, su amor incondicional y por siempre estar para mí. ¡Te amo!

A mi hijo Rafael Antonio, por iluminar mis días con su sonrisa, por ser mi motor para levantarme todos los días, mis ganas de seguir adelante, a ti mi amor, porque convertirme en tu mamá es lo mejor que me pudo pasar. Te amo hasta la eternidad.

AGRADECIMIENTOS

A Dios todopoderoso, por siempre escucharme e iluminar mi camino, dándome las fuerzas y las ganas de seguir adelante a pesar de los obstáculos presentes.

A mi Familia, que siempre están a mi lado, dándome su apoyo y todo su amor incondicional para cumplir mi sueño. No hay distancia que nos separe.

A mis compañeros de postgrado, los cuales se convirtieron en hermanos, que me enseñaron lo que es luchar por un sueño a pesar de las adversidades y me dieron todo su apoyo sin pedir nada a cambio, gracias Viviana, Alicia, Isabel, Marjoree y Frederick.

A mis amigas, Lily Castillo y Yurelis Lobo, que desde el primer momento me acompañaron en las buenas y en las malas, me levantaron cada vez que caía, y me dieron toda la confianza y el apoyo que necesite.

A mis Tutores, Dr. Julio Lacruz y Dr. Leonardo Valero, por su enseñanza estos 3 años, orientación y su apoyo siempre.

A los especialistas del postgrado de Obstetricia y Ginecología, gracias por sus enseñanzas.

A la Ilustre Universidad de los Andes, por ser mí casa de estudios que me permitió desarrollarme como profesional.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Dedicatoria	II
Agradecimientos	III
Resumen	VII
Abstract	VIII
Introducción	1
Capítulo I: El Problema	4
Planteamiento del Problema	4
Objetivo General y Específicos	6
Justificación de la investigación	7
Capítulo II: Marco Teórico	8
Antecedentes de la investigación.....	8
Bases Teóricas	13
Capítulo III: Marco Metodológico	45
Enfoque, diseño y tipo de investigación.....	45
Operacionalización de variables	46
Población y muestra	47
Criterios de inclusión.....	47
Criterios de exclusión	47
Técnica de recolección de datos.....	47
Procedimiento.....	48
Análisis estadístico	48
Resultados	49
Discusión	57
Conclusión	63
Recomendaciones	65
Bibliografía	66
Anexos	70

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estadios en cáncer de mama, clasificación (TNM).....	24
Tabla 2. Edad en años de las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo.	50
Tabla 3. Factores sociodemográficos y ginecoobstetricos de las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo.	51
Tabla 4. Momento del diagnóstico, edad gestacional y puerperio de las pacientes diagnosticas con cáncer de mama asociado al embarazo, en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes entre los años 2009– 2019	52
Tabla 5. Frecuencia del método diagnóstico utilizado como primera elección para las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo	53
Tabla 6. Características tumorales de las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo.	54
Tabla 7. Culminación de gestación de pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo.	55
Tabla 8. Tratamiento oncológico de las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo	56

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE GRÁFICOS.

Gráfico 1. Pacientes embarazadas atendidas en el I.A.H.U.L.A en el periodo comprendido entre 2009-2019	49
---	----

www.bdigital.ula.ve

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama asociado al embarazo se define como el cáncer de mama que ocurre durante el embarazo o dentro del 1er año posparto. Actualmente, la incidencia de Cáncer de mama asociado al embarazo se encuentra en aumento, probablemente debido a que las mujeres de los países desarrollados postergan la maternidad, incrementando, de esta forma, la edad a la primera gestación y, a su vez, el riesgo de padecer cáncer de mama. **Objetivo:** Determinar la incidencia y factores de riesgos en Cáncer de Mama asociado al Embarazo en pacientes atendidas en el Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes en los años 2009 – 2019. **Método:** Entre los años estudiados, se atendieron 71.410 pacientes embarazadas, de las cuales se estudiaron 16 con Cáncer de Mama Asociado al embarazo, ingresadas en el Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes. **Resultados:** La edad media fue de 34.38 años, 18.75% refirieron antecedentes familiar de cáncer de mama y cuello, 6.25% de cáncer de ovario y cáncer gástrico. 56.3% el diagnóstico se realizó durante el embarazo y 43.8% fue en el puerperio. El tipo histológico predominante fue el tipo Ductal Infiltrante en un 75%, en cuanto a los estadios, el estadio IIIB con un 31.25% y el estadio IV con un 18.75%. **Conclusión:** El cáncer de mama asociado al embarazo es una entidad poco común que se encuentra en aumento a nivel mundial. En nuestra población, la incidencia de Cáncer de mama asociado al embarazo fue del 0.022% para los años de estudio.

Palabras clave: *Cáncer de mama, Embarazo, Factor de riesgo.*

ABSTRACT

Introduction: Pregnancy associated breast cancer is defined as breast cancer that occurs during pregnancy or within the 1st year postpartum. Currently, the incidence of breast cancer associated with pregnancy is increasing, probably due to the fact that women in developed countries delay childbearing, thus increasing the age at first pregnancy and, in turn, the risk of suffering from breast cancer. **Objective:** To determine the incidence and risk factors in Breast Cancer associated with Pregnancy in patients treated at the Autonomous Institute University Hospital of the Andes in the years 2009 – 2019. **Method:** Among the years studied, 71.410 pregnant patients were treated, of which 16 were studied with Breast Cancer Associated with pregnancy at the Autonomous Institute University Hospital of the Andes. **Results:** The mean age was 34.38 years, 18.75% reported a family history of breast and neck cancer, 6.25% of ovarian cancer and gastric cancer. 56.3% the diagnosis was made during pregnancy and 43.8% was in the puerperium. The predominant histological type was the Infiltrating Ductal type in 75%, in terms of stages, stage IIIB with 31.25% and stage IV with 18.75%. **Conclusion:** Breast cancer associated with pregnancy is a rare entity that is on the rise worldwide. In our population, the incidence of breast cancer associated with pregnancy was 0.022% for the years of study.

Keywords: *Breast cancer, Pregnancy, Risk factor.*

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres de los países desarrollados. Su incidencia mundial ha aumentado a 3.1% al año, afectando gran parte de las mujeres en edad reproductiva, menores de 35 años de edad.¹

Este aumento global posiblemente se deba a la interacción de tres factores: el aumento de número de mujeres en edad de riesgo para Cáncer de mama, aumento de la esperanza de vida que comporta un aumento de la edad media y cambios en las incidencias de los diferentes grupos de edad. En los países desarrollados se ha observado un progresivo aumento en la edad media de las mujeres embarazadas. Según estadísticas recientes americanas se observa una progresiva disminución en los porcentajes de mujeres embarazadas de 20 a 29 años y por el contrario un progresivo aumento del porcentaje de mujeres embarazadas de 30 a 45 años.¹

El cáncer de mama ha superado al cáncer de pulmón como la principal causa de incidencia mundial de cáncer en 2020, con un estimado de 2,3 millones de casos nuevos, lo que representa el 11,7% de todos los casos de cáncer. Es la quinta causa principal de mortalidad por cáncer en todo el mundo, con 685.000 muertes. Entre las mujeres, el cáncer de mama representa 1 de cada 4 casos de cáncer y 1 de cada 6 muertes por cáncer, ocupando el primer lugar en incidencia en la gran mayoría de países (159 de 185 países) y en mortalidad en 110 países.²

Las elevadas tasas de incidencia en los países con Índice de Desarrollo Humano más alto reflejan una prevalencia más alta de factores de riesgo reproductivos y hormonales desde hace mucho tiempo (edad temprana en la menarquia, edad más avanzada en la menopausia, edad avanzada en el primer nacimiento, menor número de hijos, menos lactancia materna, terapia hormonal menopáusica, anticonceptivos orales) y factores de riesgo del estilo de vida (consumo

de alcohol, exceso de peso corporal, inactividad física), así como una mayor detección a través de exámenes mamográficos organizados u oportunistas.²

El cáncer de mama asociado al embarazo es definido como el cáncer de mama que se diagnostica durante el embarazo o dentro del primer año posparto.³ La edad media de las pacientes suele estar entre los 32-38 años. Su frecuencia global oscila entre el 0,2 y el 3,8% del total de los cánceres de mama y el 7,3% de los cánceres de mama en pacientes menores de 40 años.⁴

La glándula mamaria durante la gestación está sujeta a cambios fisiológicos que están regulados por el estímulo hormonal a la cual son expuestas durante este periodo; lo que puede provocar que el desarrollo de un proceso neoplásico sea interpretado como cambios fisiológicos asociados al embarazo, ocasionando un diagnóstico tardío y un estadio más avanzado de la enfermedad. Una vez diagnosticado se requiere de un equipo multidisciplinario que engloba a la Obstetricia, Perinatología, Neonatología, Histopatología, Ginecología – Cirugía y Medicina Oncológica enfocados en el área de la Mastología, Psiquiatras, Radioterapeutas y cualquier otra especialidad de la medicina que se amerite para su manejo, con la finalidad de tratar lo mejor posible a la paciente sin alterar el pronóstico fetal.

El tratamiento debe individualizarse en función de las características de la paciente embarazada y clasificación del tumor y nunca retrasarse el inicio del mismo. Así, la vigilancia materna y fetal exhaustiva es decisiva y es importante establecer correctamente las semanas de embarazo y la fecha prevista del parto, con la finalidad de programar y coordinar el seguimiento y tratamiento.⁵

La finalidad de este trabajo es conocer la incidencia del cáncer de mama asociado al embarazo en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, y describir los factores sociodemográficos, diagnósticos y tratamiento relacionados con esta patología.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del problema

El cáncer de mama ocupa el segundo lugar entre los cánceres desarrollados durante el embarazo, luego del cáncer de cuello uterino, con una incidencia de 1 cada 3.000 a 10.000 embarazos. Actualmente, la incidencia de Cáncer de mama asociado al embarazo se encuentra en aumento, probablemente debido a que las mujeres de los países desarrollados postergan la maternidad, incrementando, de esta forma, la edad a la primera gestación y, a su vez, el riesgo de padecer cáncer de mama. El diagnóstico, tanto clínico como radiológico, de Cáncer de mama durante el embarazo y la lactancia es difícil, debido a los cambios inducidos por las hormonas sobre el tejido mamario, lo que conlleva a la dificultad de la paciente en reconocer la presencia de una masa mamaria y a la tendencia del médico a excluir la posibilidad de una enfermedad maligna.⁶

No se conocen factores de riesgo específicos de cáncer de mama en el embarazo. Se conocen en general los factores de riesgo de cáncer de mama no asociado a embarazo. Las portadoras de mutaciones de BRCA1 y BRCA2 no tienen especial riesgo de cáncer de mama en el embarazo, solo el riesgo intrínseco de cáncer de mama en general.⁷

En el diagnóstico de cáncer de mama en una mujer gestante no hay que olvidar los efectos deletéreos que las radiaciones ionizantes pueden tener sobre el feto, que dependerá a su vez de la dosis recibida y la edad gestacional. El Consejo Nacional de Protección Radiológica de los EE.UU. considera que valores de radiación de 5-10 cGy no provocan daños reales en el feto; así, aunque deberían evitarse siempre que sea posible, durante el primer trimestre, técnicas como

la radiografía de tórax y la mamografía no están contraindicadas con adecuada protección abdominal.⁸

La técnica de imagen inicial de elección en mujeres gestantes son los ultrasonidos, ya que es segura e inocua, y además permite diferenciar las lesiones quísticas de las sólidas.⁸

No obstante, los cambios fisiológicos asociados con el embarazo y la lactancia, junto con la ausencia de programas de screening a edades tempranas y durante el embarazo, hacen que la detección y la evaluación de tumores mamarios sean complejas. Por ello el conocimiento de los patrones ecográficos característicos del embarazo y la lactancia, en conjunto con la clínica, nos ayudan al abordaje de un correcto diagnóstico.

Esto nos lleva a preguntarnos en nuestro medio y especialidad: que es lo que realmente debemos y podemos hacer en relación con la mujer embarazada, que padece cáncer de mama, buscando el mayor beneficio para la paciente y el feto.

Por lo anteriormente expuesto se plantean las siguientes interrogantes:

- ¿Cuál es la incidencia y los factores de riesgos en Cáncer de Mama asociado al Embarazo en pacientes atendidas en el Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes entre los años 2009 – 2019?
- ¿Al momento del diagnóstico, cuál era la edad gestacional o tiempo de puerperio, de las pacientes con Cáncer de Mama asociado al Embarazo atendidas en el Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes entre los años 2009 – 2019?
- ¿Qué métodos diagnósticos era el más frecuente utilizado y cuáles eran los tipos histológico y estadios de Cáncer de Mama asociado al Embarazo en pacientes atendidas

en el Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes entre los años 2009 – 2019?

- ¿Cuál fue el tratamiento indicado en Cáncer de Mama asociado al Embarazo en pacientes atendidas en el Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes entre los años 2009 – 2019?

Objetivos de la investigación

Objetivo general

1. Determinar la incidencia y factores de riesgos en Cáncer de Mama asociado al Embarazo en pacientes atendidas en el Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes entre los años 2009 – 2019.

Objetivos específicos

1. Conocer las características sociodemográficas en el Cáncer de Mama asociado al Embarazo en pacientes atendidas en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes entre los años 2009 – 2019.
2. Indicar el momento del diagnóstico del Cáncer de Mama asociado al Embarazo, en las pacientes en estudio.
3. Conocer la frecuencia de los métodos diagnósticos más utilizados en las pacientes con Cáncer de Mama asociado al Embarazo.
4. Determinar el tipo histológico y estadio de Cáncer de Mama asociado al Embarazo en las pacientes en estudio.

5. Describir el tratamiento en Cáncer de Mama asociado al Embarazo en las pacientes en estudio.

Justificación de la investigación

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común diagnosticada durante el embarazo ocurriendo en aproximadamente uno por cada 3000 embarazos. La edad habitual de presentación es entre 26 y 49 años en la mayoría de las pacientes, y la mayoría de los casos se diagnostica a los 30-40 años. Alrededor del 10-20% de los cánceres de mama diagnosticados en mujeres menores de 30 años ocurrieron dentro del año siguiente al parto.⁹

Las causas en la demora del diagnóstico de esta patología durante el embarazo pueden deberse a la dificultad de la paciente en reconocer la presencia de una masa mamaria y a la tendencia del médico a excluir la posibilidad de una enfermedad maligna, por ello, la importancia de conocer mejor los cambios fisiológicos de la glándula mamaria durante la gestación para así realizar un buen examen físico en la primera consulta prenatal.¹⁰

En la mayoría de los trabajos de investigación sostiene que el cáncer de mama puede estudiarse, diagnosticarse, y establecer el tratamiento de manera segura durante el embarazo. Sin embargo, se requieren estudios clínicos adicionales para guiar el tratamiento óptimo de las pacientes embarazadas con cáncer de mama y proporcionar a los padres y sus hijos la mejor atención.¹¹ Además, garantizar la derivación temprana a las unidades de reproducción asistida así, como un diseño protocolizado e individualizado en la medida de lo posible del tratamiento, resultan vitales para disponer de garantías de éxito.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Antecedentes de la investigación.

Osmara G, Pedro C, Franklin P, Víctor H, Pedro S; at col 2012: Venezuela. Realizaron un trabajo descriptivo, de cohorte transversal y retrospectiva donde determinaron la incidencia, el comportamiento clínico patológico y el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama y embarazo. Revisaron retrospectivamente 7 historias de pacientes con cáncer de mama asociado a embarazo, tratadas en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” desde el año 2001 hasta el 2010. Observaron que: la edad promedio fue de 32 años (42 %). La edad gestacional correspondió en 3 pacientes 8, 18 y 29 semanas respectivamente, 3 en puerperio y una con 6 semanas en el posoperatorio mediato de mastectomía. Solo una ingirió anticonceptivos orales por 3 años. El tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante con 5 pacientes (71,4 %) seguido de carcinoma lobulillar invasor y un apocrino. El tamaño tumoral osciló entre 3 cm y 5 cm, solo 1 paciente (14,2 %) consultó con una lesión de 1 cm; el estadio patológico IIIA se presentó en 3 pacientes (42,8 %), estadio IV una paciente, estadio I: una paciente; estadio IIA: 1 paciente. 5 pacientes (71,4 %) recibieron neo-adyuvancia las cuales completaron el tratamiento con mastectomía total más disección axilar de los niveles I-II de Berg. Solamente una fue a cirugía preservadora y una a tratamiento paliativo, un caso fue triple negativo.¹⁰

Sonia Baulies, Maite Cusido, Francisco Tresserra, Ignacio Rodríguez at Col. 2014. Barcelona. España. Realizaron un estudio retrospectivo analítico observacional en el que se comparan 56 cánceres de mama y embarazo (CME) diagnosticados entre 1976-2008 con 73

pacientes con cáncer de mama no asociado al embarazo (CMNE). Analizaron los diversos datos demográficos, los factores pronósticos, el tratamiento y la supervivencia en ambos grupos. Como resultados obtuvieron que: La prevalencia de Cáncer de Mama en el Embarazo fue de 8,13/10.000 embarazos. La mayor frecuencia (62%) apareció durante el puerperio. Los estadios son mayores en el Cáncer de Mama en el Embarazo con respecto al Cáncer de Mama no asociado a Embarazo, siendo los 31,3% avanzados en el CME frente al 13,3% en el CMNE ($p < 0,05$). En cuanto a factores pronósticos, el 27,3% de CME eran grado tumoral III frente al 15,8% del CMNE. En el grupo CME el 33,3% tenían receptores para estrógenos negativos, el 48,7% receptor para progesterona negativo y el 34,5% eran Her2Neu positivo frente al 22,2, 24,1 y 31%, respectivamente, en CMNE. En el 52,8% de CME aparecieron ganglios afectados frente al 33,8% del CMNE ($p < 0,05$). En el grupo CME la supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años fue del 63,7 y del 74,2%, respectivamente.⁴

Efraín Salas González, Raquel Villegas Pacheco, Carlos E. Pérez Ávila, Alejandra S. Burciaga Sepúlveda, et al 2014. Guadalajara, Jalisco, México. Realizaron una revisión sistemática sobre El cáncer de mama en el embarazo donde establecen que se puede estudiar y tratar adecuadamente. Representa un verdadero reto y su abordaje debe ser a cargo de un equipo multidisciplinario conocedor del tema. El tratamiento apropiado dependerá de la edad gestacional y de las características morfológicas y biológicas de la enfermedad. La cirugía es posible durante todo el embarazo. Se puede usar quimioterapia a partir de la semana 14 y durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. La terapia hormonal y la terapia biológica están contraindicadas durante el embarazo. La radioterapia no es tratamiento recomendado durante el embarazo, excepto casos cuidadosamente individualizados. En México, es posible evaluar y tratar cáncer de mama y embarazo con un equipo multidisciplinario integrado por ginecólogos-

oncólogos y/o cirujanos oncólogos, oncólogo médico, oncólogo radioterapeuta, radiólogos, patólogos, gineco-obstetras y neonatólogos.⁷

Jesús Acosta, Oscar Serrano, Lina Trujillo, David Morales y David López. 2016. Bogotá, D. C., Colombia. Realizaron una serie de casos donde describieron las características sociodemográficas, epidemiológicas, clínico-patológicas, de tratamiento y complicaciones de las pacientes con diagnóstico de cáncer que se embarazaron y aquellas que estando en embarazo fueron diagnosticadas con cáncer de las pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia) entre agosto de 2007 a julio de 2013. Cuyos resultados fueron: Durante el periodo de estudio se incluyeron 38 pacientes, de las cuales 28 ya contaban con el diagnóstico de cáncer. El principal diagnóstico fue cáncer de cérvix. La mediana de edad gestacional al final del embarazo fue 35 semanas (rango intercuartílico 12 semanas). La principal vía de nacimiento fue vaginal (60%), seguida de cesárea (40%). Con respecto al tratamiento, el 55,5% requirió su suspensión, 38,9% tuvo cambios y en 5,6% se modificó la dosis del tratamiento. Las complicaciones presentadas durante el embarazo fueron parto pretérmino, abortos, hemorragia, óbitos fetales, oligohidramnios y anemia. La adherencia al tratamiento fue buena en 26 pacientes y 8 no la tuvieron.²⁷

Soto Fuenzalida, J.R. Martínez, F.A. Pérez Tristán, M.A. Garza Garza, O.A. Hernández Sáenz.2016. Monterrey, México. Presentaron un caso clínico de una paciente embarazada de 13 semanas de gestación, con diagnóstico de adenocarcinoma de mama ductal infiltrante estadio IIB (T3N1) Sobre la base de Adjuvant Online, se estima un riesgo de recurrencia del 65%, que disminuye a 22% al recibir tratamiento sistémico con quimioterapia y hormonoterapia; se decide iniciar tratamiento a las 20 SDG. En la semana 37 de gestación, y previa valoración hematológica, se decide el desembrazo de forma electiva, obteniendo un

producto único vivo de 2.900 g, Apgar 9/9, sin alteraciones estructurales aparentes. Concluyen que ante la presencia de una masa palpable o sintomática en la paciente embarazada, es una buena conducta profundizar en la etiología de esa anomalía. El abordaje quirúrgico de las pacientes embarazadas es seguro y debe ser abordado de forma multidisciplinaria. El manejo farmacológico con antineoplásicos debe ser un tratamiento de elección en esta patología y los beneficios deben ser evaluados en relación a la edad gestacional de la paciente.¹¹

María Montaña-Serrano, Sara Rojo-Novo, Rosa Albalat-Fernández, Juan Novo-Cabrera, Manolo La Calle-Marcos. 2019. Sevilla, España. Presentaron un caso clínico de: Paciente de 26 años, que acudió a consulta por mastalgia derecha, con crecimiento rápido a partir del inicio del embarazo. Durante la exploración mamaria se evidenció una tumoración de consistencia dura, de 8 cm, que ocupaba ambos cuadrantes superiores de la mama derecha, con enrojecimiento de la piel. La ecografía reportó una tumoración sólido-quística heterogénea, de 8 x 5 cm, sin ganglios patológicos axilares. El estudio anatomopatológico de la biopsia reportó un carcinoma infiltrante, con inmunofenotipo triple negativo, con lo que se confirmó el diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado en el segundo trimestre del embarazo. Después de la administración de tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas (doxorrubicina y ciclofosfamida) cada tres semanas, se indicó la finalización del embarazo mediante la inducción del parto en la semana 36 + 6. Nació un varón de 2800 g, con Apgar 9-10-10. La madre y su hijo evolucionaron satisfactoriamente. A 10 meses de la mastectomía la paciente goza de buena salud física y psicológica, al igual que su hijo de 15 meses, y continúa en seguimiento estrecho en el servicio de Oncología. Concluyeron que el tratamiento del cáncer de mama durante el embarazo es seguro y ofrece buenos resultados a largo plazo. Es importante la intervención y valoración multidisciplinaria, además de la asesoría correcta y el apoyo psicológico a la familia.⁵

Pooja Ramesh • Saranya Srikumar • Vimaladhithan Mahendran • Sobha S. Nair •

K. Radhamany. 2019. India. Realizaron un estudio descriptivo retrospectivo de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en el embarazo y el posparto en un centro de atención terciaria en el sur de la India durante el período de 10 años (el número total de pacientes con cáncer de mama fue de 10). Estudiaron los factores de diagnóstico y pronóstico, así como el resultado materno y fetal en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama por primera vez en el embarazo. Como resultaron encontraron: La incidencia general del cáncer de mama en embarazo fue del 0,6% (n = 10). La edad media al momento de la presentación fue de 30.7 ± 4 años. Todos los casos sospechosos clínicamente o en imágenes (USG) se confirmaron con biopsia por escisión o biopsia Trucut. De cada 10 pacientes, el 70% (n = 7) tenía una enfermedad en estadio avanzado en el momento del diagnóstico. La histopatología sugirió que el 90% (n = 9) tenía invasivo carcinoma ductal y 55.5% (n = 5) tenían un estado de receptor triple negativo. El 20% (n = 2) de nuestras pacientes había optado por una cirugía de conservación mamaria (BCS), y el 70% (n = 7) de nuestras pacientes se sometió a una mastectomía radical modificada con quimioterapia / radioterapia neoadyuvante o adyuvante. Un paciente tuvo un segundo trimestre MTP en vista de la enfermedad en estadio 4. El 77.7% (n = 7) de los nueve pacientes que continuaron el embarazo se sometieron a LSCS, de los cuales 57.4% (n = 4) fueron electivos, y MRM se realizó simultáneamente con LSCS en el 50% (n = 2) de los LSCS electivos. El peso medio al nacer de los 9 recién nacidos fue de 2.2 ± 0.5 kg. Se observó retraso del crecimiento intrauterino en el 22,2% (n = 2) neonatos. El 33,3% (n = 3) de los recién nacidos requirió apoyo de la UCIN, y un bebé expiró el día posparto. ⁹

Base teórica

El cáncer de mama asociado al embarazo se define como el cáncer de mama que ocurre durante el embarazo o dentro de los primeros 1-2 años posparto.¹²

Epidemiología:

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas más comunes que complican el embarazo.¹²

Ocupa el segundo lugar entre los cánceres desarrollados durante el embarazo, luego del cáncer de cuello uterino. Se ha establecido que entre 10 y 15 % de todos los tumores de mama en mujeres menores de 40 años, ocurren durante la gestación⁶⁻¹³

Se estima que el cáncer de mama asociado con el embarazo complica 1 de cada 3000 embarazos.¹² Así mismo, del 0,2 al 3,8% de los cánceres de mama se relacionan con un embarazo o un período de lactancia. Las cifras aumentan debido al número creciente de embarazos a partir de los 30-40 años de edad materna; la edad promedio del diagnóstico se sitúa alrededor de los 33 años y la edad gestacional en el momento del diagnóstico es de 21 semanas de amenorrea de promedio.¹⁴

Aproximadamente 2/3 de todos los casos ocurren en el postparto y el 1/3 restante durante la gestación, asociándose de forma habitual a un diagnóstico más bien tardío que varía entre los 2 y 13 meses. En los últimos años su incidencia se ha incrementado, al igual que su tasa de supervivencia media que se encuentra en el 78 %.¹⁵

Hoy en día, existe una tendencia a retrasar la maternidad por motivos sociales y profesionales. Estos dos elementos hacen que a nivel mundial exista preocupación, pues se

estima que en los próximos años ocurra un incremento de las gestantes con cáncer de mama. Se ha establecido que el riesgo se incrementa entre 2 y 3 veces cuando la primera gestación ocurre después de los 30 años.¹⁰⁻¹³

Los Cánceres de Mama asociado al embarazo se relacionan casi siempre con una predisposición genética (BRCA1 o BRCA2), y se observan tres veces más casos de antecedentes familiares de cáncer de mama.¹⁴

No existe especificidad alguna de los tipos histológicos, y las características inmunohistoquímica del cáncer de mama asociado al embarazo, son idénticas a las de las mujeres jóvenes no embarazadas. En la mayoría de los casos, las mujeres embarazadas presentan carcinomas ductales invasivos (70-90%) seguidos por los carcinomas lobulillares invasivos (alrededor del 9%). Sin embargo, la agresividad es mayor, con una gran proporción de grado 3 (40-95%) y alrededor del 30% de receptores hormonales negativos.¹⁴

El 29 a 42 % de los cánceres de mama asociados al embarazo son positivos para receptores de estrógenos, 27 a 35 %, para receptores de progesterona y, 25 a 58 %, para HER-2/neu 2.³⁻¹³

En cuanto a la sobreexpresión de HER-2, su concentración parece depender también más de la edad de la paciente que del embarazo. Se observa invasión ganglionar en el 53-71% de los casos. Así mismo, el riesgo de metástasis en el momento del diagnóstico es 2,5 veces superior en la mujer embarazada.¹⁴

La presentación clínica más frecuente es la tumoración palpable indolora. Más del 70% de los tumores pueden ser considerados localmente avanzados, teniendo en cuenta su tamaño al momento del diagnóstico. Ocasionalmente, puede presentarse derrame sanguinolento por el

pezón. Otra forma de presentación, aunque menos frecuente, es la mastitis carcinomatosa en 1-2% de los casos.¹⁶

Las formas multifocales o bilaterales (4,6%) son más frecuentes que en la mujer no embarazada. Se establece el diagnóstico en el 21,6% de los casos en el 1er trimestre, en el 43,4% de los casos durante el 2do trimestre y en el 35,1% de los casos en el 3er trimestre.¹⁴

Glándula mamaria y su fisiología:

La glándula mamaria se desarrolla a través de varias etapas distintas. El primero ocurre en el embrión cuando el ectodermo forma una línea mamaria que se resuelve en placas. Regulado por interacciones epiteliales / mesenquimales, las placas descienden al mesénquima subyacente y producen la estructura ductal rudimentaria de la glándula presente al nacer. Las etapas posteriores de desarrollo (crecimiento puberal, embarazo, lactancia e involución) ocurren postnatalmente bajo la regulación de las hormonas. Los cambios de un estadio a otro vendrán regulados por las hormonas y los factores de crecimiento local, los cuales también tendrán un papel clave en el cáncer de mama.¹⁷⁻¹

La pubertad inicia la morfogénesis ramificada, que requiere hormona de crecimiento y estrógenos, para crear un árbol ductal que llena la almohadilla de grasa. La glándula mamaria debe sufrir numerosos cambios para prepararse para la lactancia. Estos cambios requieren maduración de la glándula y alveologénesis y están principalmente bajo el control de la progesterona y la prolactina.¹⁷

La preparación durante el embarazo de la glándula mamaria ocurre durante las primeras etapas de la gestación, con la proliferación de los conductos distales para crear más lobulillos y

más alveolos dentro de cada lobulillo. En la mitad de la gestación, el almacén lobulillo-alveolar está listo y comienza la diferenciación de las unidades lobulillares en unidades secretoras.¹⁸

Durante el último trimestre, las células epiteliales se llenan con gotas de grasa, los acinos se distienden con calostro y tanto la grasa como el tejido conectivo son ampliamente reemplazados por proliferación glandular. El aumento de tamaño de las mamas durante este periodo es secundario a la distensión de los acinos y el aumento en su vascularización.¹⁸

El tejido adiposo intersticial desaparece a medida que las células epiteliales proliferantes ocupan los espacios interductales. Se produce un aumento de la vascularización y, a mediados del embarazo, cada alvéolo está rodeado por una red de capilares en forma de canasta. Al final del embarazo, los alvéolos abarcan la mayoría de la almohadilla adiposa y muestran cierta actividad secretora a medida que el embarazo se acerca al término.¹⁷

En el embarazo, los estrógenos, la progesterona y la prolactina trabajan en conjunto para preparar la mama para la lactancia. Los estrógenos tienen un papel clave en el desarrollo de la glándula mamaria; son los responsables de la proliferación celular y diferenciación del epitelio mamario.¹⁷⁻¹⁸

Factores de riesgo:

Edad. Es el factor más importante en el riesgo de cáncer de mama. A mayor edad mayor riesgo. La frecuencia de aparición de la enfermedad sigue una curva ascendente a partir de los 30 años, que presenta un pico de aceleración entre los 40-50 años y existe otro incremento en el intervalo de 60-70 años, sin relación con el estado hormonal; continúa a partir de esta edad un ascenso en forma más lenta.¹⁹⁻²⁰

Factores Reproductivos. Existe correlación entre la duración de la vida menstrual y reproductiva de la mujer con el riesgo de desarrollar cáncer de mama, probablemente relacionado con mayor exposición a hormonas esteroidales. Aumentan levemente el riesgo de cáncer de mama la menarquia precoz, menopausia tardía, la nuliparidad y el primer parto tardío después de los 30 años. Disminuyen el riesgo la menarquia tardía, menopausia precoz, primer parto antes de los 25 años y lactancia prolongada.²⁰

El embarazo a edad temprana, la multiparidad y la lactancia disminuyen el riesgo de cáncer de mama en algunos subtipos histológicos, y cada embarazo adicional puede proteger aproximadamente entre un 10 - 13%. Datos epidemiológicos de subtipos moleculares muestran que la paridad es un factor protector contra el cáncer de mama en quienes expresan receptores hormonales (ER positivo / PR positivo), pero ni la paridad ni la edad del primer parto afecta el riesgo de cáncer de mama en el grupo de mujeres que no expresan receptores hormonales (ER negativo /PR negativo).³

Historia familiar de cáncer de mama que incluya dos o más parientes de primer grado con cáncer. Desde el punto de vista de factores de herencia, 66% de los cánceres de mama diagnosticados son de tipo esporádico, es decir, sin antecedentes familiares, al menos durante las dos últimas generaciones. 29% son de tipo familiar, asociado con historia familiar de cáncer mamario que incluye uno o más parientes de primero o segundo grado. Sólo 5% a 10% de los cánceres de mama corresponden al llamado cáncer de tipo hereditario debido a mutaciones de determinados genes. En el cáncer de tipo familiar, el riesgo aumenta en presencia de antecedentes de cáncer de mama en hermanas, madre, abuelas, tías y primas, en especial si se ha desarrollado antes de la menopausia y ha sido bilateral. El riesgo se eleva mientras mayor sea el

número de familiares afectados como también mientras menor es la edad del pariente en el momento del diagnóstico.²⁰

Actualmente, está establecido que las mutaciones deletéreas en genes BRCA1 y BRCA2 están asociadas con alto riesgo de padecer cáncer de mama y de ovario a una edad temprana, sabemos que la edad temprana de embarazo puede producir un efecto protector para desarrollo de cáncer de mama, pero este efecto es menos pronunciado o incluso insignificante en mujeres con edades tempranas de primer embarazo cuando se encuentra presentes las mutaciones BRCA1 – BRCA2.³

Antecedente personal de cáncer de mama. El antecedente de haber sido tratada con anterioridad de un cáncer de mama aumenta el riesgo de presentar un segundo cáncer primario en la mama tratada u otro cáncer en la mama contralateral. El riesgo relativo se ha calculado entre 1.7 y 4.5. Si la mujer es menor de 40 años el riesgo relativo de cáncer de mama se eleva a 8.0. El riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama en la mujer ya tratada por la enfermedad es de 4 a 8 por 1.000 años mujer, es decir, un riesgo menor de 1% por año.²⁰

Enfermedades mamarias benignas proliferativas sin atipias. Biopsias mamarias previas que informen lesiones proliferativas que incluyan tumores papilares, cicatriz radiada e hiperplasias ductales sin atipias constituyen también los llamados factores de riesgo menores²⁰

Presentación clínica:

Los cambios histológicos de la glándula mamaria durante el embarazo son producidos por cambios fisiológicos. La lactancia induce proliferación ductal y lobular, como resultado aumento de nodularidad y firmeza de la mama. Los cambios producidos en la glándula mamaria pueden producir un retraso en la detección de lesiones de la mama en la mujer embarazada.³

Durante el embarazo los síntomas pueden ser enmascarados, y síntomas relacionados con el cáncer tales como fatiga, náuseas, dolor abdominal y descarga vaginal, pueden ser interpretados de manera errónea como secundarios al embarazo, esto sumado a la variación fisiológica que sufren la mayoría de marcadores tumorales durante el embarazo, dificultan en gran medida la realización de un diagnóstico oportuno.²⁷

La forma de aparición suele ser la autopalpación por la paciente de una masa mamaria generalmente indolora. Aunque 80 % de las masas durante el embarazo son de origen benigno, cualquier lesión que persista más de dos semanas requiere estudio histopatológico.¹⁴⁻¹³

Los síntomas más frecuentes son aparición de masa (90%), masa con dolor y úlcera (15%), enrojecimiento de la piel y engrosamiento (25%), retracción del pezón (30%) y en un (20%) descarga por el pezón. Las descargas por el pezón y el signo de “rechazo de la leche”, son de presentación infrecuente.³⁻¹³ Se debe tener mucho cuidado con estos signos en la paciente embarazada y estos deben tener siempre diagnósticos diferenciales.³ La afectación metastásica de los ganglios axilares suele ir asociada al tamaño tumoral mamario como factor fundamental, aunque probablemente no único.⁶

Durante el embarazo, cualquier masa o inflamación que se presente en la mama requiere evaluación por un médico especialista para determinar la etiología exacta de la sintomatología; ante la sospecha de malignidad, es necesario realizar los estudios pertinentes (estudios de imagen, biopsias, etc.) para obtener un diagnóstico definitivo y así poder tomar la decisión terapéutica adecuada ante determinada situación.¹¹

Diagnóstico:

Es conveniente 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.²¹

El enfoque diagnóstico en la mujer embarazada con tumor de mama no debe ser diferente del empleado en la mujer no embarazada.⁶ La estrategia de diagnóstico de una masa palpable en el embarazo incluye examen clínico, imagenología y biopsia.¹²

La evaluación comienza con un minucioso examen clínico, y se recomienda un examen de la mama en la primera consulta prenatal. La primera visita obstétrica es de gran importancia, ya que luego el examen físico se dificulta por los cambios fisiológicos de la mama durante el desarrollo del embarazo. Posteriormente, se recomienda un segundo examen mamario en la semana 30, un tercer y cuarto examen a los 3 y 6 meses del parto, respectivamente, y por último al año del parto.¹⁶

Ante la mínima duda durante la exploración física, es recomendable la realización de las exploraciones complementarias necesarias.²¹

La prueba de primera línea es la ecografía mamaria con biopsia eco-dirigida de las lesiones sospechosas. Su sensibilidad (cercana al 100%) es mayor que la de la mamografía y no está contraindicada durante el embarazo.¹⁴

La ecografía es una exploración segura y eficaz para el diagnóstico de lesiones mamarias, especialmente en mujeres jóvenes en las que la alta densidad fibroglandular disminuye la sensibilidad de la mamografía; la ultrasonografía no emite radiación y ayuda a distinguir si el nódulo es de naturaleza sólida o quística, así como las características de bordes, etc. Es un método de gran utilidad para la detección de ganglios axilares en un 90% de los casos.²¹⁻⁴

Mamografía se debe realizar si se sospecha de una lesión maligna. Se podría utilizar con protección adecuada al feto, emite 0.4 mrad (5 rad es el nivel conocido como causante de posibles malformaciones congénitas). En caso de utilizar este método, será porque el resultado cambie la decisión respecto al abordaje de tratamiento.¹⁴⁻⁴

No obstante, en algunas situaciones clínicas más complejas, como ante la sospecha de multifocalidad, puede ser necesaria la realización de una resonancia magnética (RM) mamaria. Esta prueba no se solicitará de forma sistemática.

La resonancia magnética nuclear (RMN) con gadolinio y la tomografía con emisión de positrones (PET- SCAN) no son técnicas recomendadas durante el embarazo. Los resultados de estudios bien diseñados sobre la seguridad de la RMN contrastada han demostrado que el gadolinio pasa a través de la barrera placentaria y entran en la circulación fetal y el ion de gadolinio es potencialmente tóxico. Dentro de los agentes de contraste aprobados por la FDA durante el embarazo se incluye Gadopentetato de dimeglumina.¹⁴⁻³

Cualquier lesión que no reúna todos los criterios de un quiste simple debe ser extirpada. El examen estándar para obtener un diagnóstico histológico es la **biopsia trucut** que se puede hacer de manera segura durante el embarazo con una sensibilidad de 90%, esta brinda información sobre si existe o no infiltración y características biológicas del tumor, lo que no se logra demostrar en biopsias por aspiración con aguja fina.³

La biopsia es sin duda el estudio estándar y definitivo para confirmación diagnóstica. En nuestros días es indispensable que sea método de corte, ya que el tejido obtenido es útil para el estudio de biomarcadores por inmunohistoquímica, como receptores hormonales para estrógeno y progesterona, HER2neu (C-Erb-2), Ki-67, p53 u otros. Asimismo este estudio nos da

información valiosa para el pronóstico, como el grado de diferenciación y la permeabilización vasculolinfática, entre otros.⁷

En cuanto a la lactancia, las recomendaciones de los autores difieren: unos apoyan la suspensión de la lactancia antes de la biopsia con el fin de disminuir el riesgo de fístula y absceso y otros aconsejan su mantenimiento. Es posible realizar macrobiopsias bajo estereotaxia en las microcalcificaciones hasta que el embarazo impida la posición en procúbito. No se recomienda realizar la citología simple, ya que ofrece una elevada tasa de falsos negativos y de falsos positivos debida a los signos proliferativos fisiológicos del embarazo.¹⁴

De forma esporádica, se ha comunicado la aparición de fístulas de leche tras la realización de esas biopsias. No obstante, estas fístulas suelen cerrar espontáneamente en algunas semanas y no justifican la supresión de la lactancia.²¹

Cuando el riesgo de metástasis es bajo, el estudio de extensión es limitado (radiografía torácica y ecografía abdominal). La presencia de signos clínicos sospechosos de metástasis o de tumor localmente avanzado de alto riesgo de metástasis plantea la realización de un estudio de extensión si puede permitir un cambio terapéutico. Podrían efectuarse una RM y una tomografía computarizada por emisión de positrones. No se recomienda la gammagrafía ósea. Estas pruebas más invasivas sólo son útiles si sus resultados modifican el tratamiento.¹⁴

Anatomía patológica

El diagnóstico definitivo de cáncer de mama lo establece el especialista en anatomía patológica a partir de la muestra de la biopsia. No existe especificidad alguna de los tipos histológicos, y las características inmunohistoquímica del cáncer de mama asociado al embarazo, son idénticas a las de las mujeres jóvenes no embarazadas. En la mayoría de los casos, las

mujeres embarazadas presentan carcinomas ductales invasivos (70-90%) seguidos por los carcinomas lobulillares invasivos (alrededor del 9%). Sin embargo, la agresividad es mayor, con una gran proporción de grado 3 (40-95%) y alrededor del 30% de receptores hormonales negativos.¹⁴

El resto de los tipos histológicos encontrados, medular, mucinoso, papilar y quísticos, tuvieron un porcentaje menor al 1%, excepto el tubular con un porcentaje de presentación de 3,1% en embarazadas y 2,3% para no embarazadas.²³

La clasificación molecular establece cuatro tipos de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B, HER 2 y basal like. El 29 a 42 % de los cánceres de mama asociados al embarazo son positivos para receptores de estrógenos, 27 a 35 %, para receptores de progesterona y, 25 a 58 %, para HER-2/neu 2.³⁻¹³

Estadificación: La evaluación inicial para la estadificación del cáncer de mama incluye un minucioso examen mamario y la búsqueda de adenopatías palpables. Los estudios de extensión estarán limitados a las pacientes con sospecha clínica de metástasis y de acuerdo con la etapa de la enfermedad. En las pacientes con ganglios clínicamente positivos, tumores T3 o T4 y/o síntomas de sospecha, se deberán estudiar metástasis pulmonares, óseas, hepáticas y cerebrales.¹⁶ Como en el resto de tumores, todos los subtipos de cáncer de mama se clasifican en estadios según la extensión de la enfermedad. El sistema de clasificación TNM se basa en el tamaño del tumor (T) y su extensión a los ganglios linfáticos regionales (N) o a otras partes del cuerpo (M).

La gran mayoría de mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo o lactancia, presentan al momento del diagnóstico, una etapa más avanzada, mayor tamaño del tumor, compromiso axilar y/o metástasis.

Tabla 1: Estadios en Cáncer de Mama, clasificación (TNM)

ESTADIO 0	Tis N0 M0
ESTADIO I	T1 N0 M0
ESTADIO IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
ESTADIO IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
ESTADIO IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
ESTADIO IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
ESTADIO IIIC	Cualquier T N3 M0
ESTADIO IV	Cualquier T Cualquier N M1

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama y embarazo se diagnostica y tratan en estadios tardíos con enfermedad avanzada, lo que no solo pone en peligro el producto de la gestación sino también a la paciente, debido al tratamiento oncológico al cual debe ser sometida con prontitud.¹⁰

Tratamiento:

El tratamiento de los Cáncer de Mama Asociado al Embarazo (CMAE) debe llevarse a cabo por equipos con experiencia en estos casos, en colaboración multidisciplinaria (oncólogo, ginecólogo, obstetra, pediatra, anestesista, radioterapeuta, radiólogo).¹⁴

Este tratamiento es el más parecido posible al que recibiría la paciente si no estuviese embarazada, en ocasiones junto a acondicionamientos ligados al embarazo. El objetivo es permitir la continuidad del embarazo y el tratamiento del cáncer minimizando los riesgos fetales y ofreciendo el mejor tratamiento oncológico.¹⁴

La interrupción del embarazo sólo está médicamente justificada si la gestación impide un tratamiento adaptado. Es el caso de las formas avanzadas en el 1.er trimestre con una indicación de quimioterapia neoadyuvante urgente o cuando la supervivencia estimada es inferior a la duración del embarazo. En los demás casos, la paciente debe saber que la interrupción del embarazo no parece mejorar el pronóstico materno.¹⁴

Es importante explorar con detalle cada una de las alternativas terapéuticas, sopesando los beneficios contra los posibles riesgos y efectos secundarios de las opciones de tratamiento. Por lo tanto existen varias modalidades terapéuticas: **Tratamientos locales (Cirugía y Radiación) y Tratamientos sistémicos (Quimioterapia, Terapia hormonal, Terapia dirigida e Inmunoterapia).**²⁵

A. Tratamientos Locales: Son aquellos que tratan el tumor sin afectar al resto del cuerpo.²⁵

Cirugía: En la mayoría de las mujeres con cáncer de mama se emplea algún tipo de cirugía como parte del tratamiento. Hay diferentes tipos, y se pueden realizar por diferentes razones, dependiendo de cada situación. Por ejemplo, la cirugía puede realizarse para:

- Eliminar tanto cáncer como sea posible (cirugía con conservación del seno o mastectomía).
- Averiguar si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos debajo del brazo (biopsia de ganglio centinela o disección de ganglio linfático axilar)
- Restaurar la forma del seno después de extraer el cáncer (reconstrucción del seno)
- Aliviar los síntomas del cáncer avanzado.

www.bdigital.ula.ve

Hay dos tipos principales de cirugía para extraer el cáncer de mama:

1. **La cirugía con conservación del seno:** (llamada también Tumorectomía, cuadrantectomía, mastectomía parcial, o mastectomía segmentaria) es una cirugía en la que se extirpa solamente la parte del seno que tiene cáncer. El objetivo es extraer el cáncer y algo de tejido normal circundante. La cantidad de seno que se extirpa depende de dónde y qué tan grande es el tumor, así como de otros factores.
2. **La mastectomía:** es una cirugía en la que se extirpa totalmente el seno, incluyendo todo el tejido mamario y en ocasiones otros tejidos cercanos. Hay varios tipos distintos de mastectomías. Algunas mujeres también pueden someterse a una mastectomía doble para extirpar ambos senos.²⁵

En múltiples series se ha evaluado la seguridad de la cirugía durante la gestación. La mayoría de los estudios muestra que el tratamiento quirúrgico es usualmente bien tolerado por la madre y el feto, aun teniendo en cuenta el aumento en el riesgo de bajo peso al nacer debido a parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino. Estos últimos se han visto principalmente relacionados con los procedimientos quirúrgicos urgentes.¹³

El tratamiento de primera elección continúa siendo la cirugía, y la mastectomía radical es la técnica utilizada por la mayoría de los autores, por la necesidad de posponer la radioterapia hasta después del parto.⁸

Clásicamente, la mastectomía con linfadenectomía ha sido la técnica más utilizada, pero recientemente se han ido introduciendo técnicas más conservadoras (Tumorectomía, cuadrantectomía), sobre todo diagnosticados en el tercer trimestre y en estadios iniciales.⁴

De acuerdo con la ACOG (2015), la cirugía debe ser abordada por todo un equipo multidisciplinario que incluya a cirujanos, anestesiólogos y gineco-obstetras con el fin prevenir cualquier tipo de eventualidad durante la cirugía que pueda asociarse a efectos adversos en el desarrollo del feto.¹¹

El procedimiento quirúrgico mamario puede ser practicado durante los tres trimestres, con menor riesgo después de las 20 semanas de gestación. La cirugía conservadora de la mama se debe realizar siempre y cuando se garantice la radioterapia posoperatorio y en este caso se debe ofrecer posparto.³

La anestesia general, con adecuada posición materna, oxigenación y monitorización fetal, es segura. En cuanto a la cirugía conservadora, es un aspecto en discusión: si el cáncer se diagnostica en el tercer trimestre se podría realizar Tumorectomía y linfadenectomía seguida de

quimioterapia y administrar la radioterapia después del parto; en cambio, otros autores amplían esta posibilidad también al segundo trimestre.⁸

La biopsia del ganglio centinela puede ser realizada de forma segura durante el embarazo, se recomienda utilizar tecnecio trazador radioactivo 99 en lugar de colorante azul, el cual está contraindicado durante el embarazo.³

Las indicaciones de la técnica del ganglio centinela pueden ser las mismas que en las mujeres no embarazadas. Sin embargo, debido a las características de los CMAE (gran tamaño tumoral, invasión ganglionar axilar observada en más del 50% de las pacientes), el tratamiento indicado es con frecuencia el vaciamiento axilar.¹⁴

Radioterapia: es un tratamiento con rayos (o partículas) de alta energía que destruyen las células cancerosas.²⁵ La radioterapia se utiliza en varias situaciones:

- Después de la cirugía con conservación del seno para ayudar a reducir la probabilidad de que el cáncer regrese en el mismo seno o en los ganglios linfáticos adyacentes
- Después de una mastectomía, especialmente si el cáncer medía más de 5 cm (aproximadamente 2 pulgadas), o si se encuentra cáncer en muchos ganglios linfáticos, o si ciertos márgenes quirúrgicos tienen cáncer, como los de la piel o los músculos.
- Si el cáncer se ha propagado a otras partes del cuerpo, como los huesos o el cerebro.

Los tipos principales de radioterapia que se pueden utilizar para tratar el cáncer de seno son la radioterapia con rayo externo (EBRT) y la braquiterapia.²⁵

Radioterapia externa: es el tipo más común de radioterapia para las mujeres con cáncer de seno. Una máquina fuera del cuerpo dirige la radiación al área afectada por el cáncer.

Las áreas que necesiten la radiación dependen de si se ha hecho una mastectomía o una cirugía con conservación del seno, y si el cáncer ha alcanzado los ganglios adyacentes. Por ejemplo:

- Si se hizo una mastectomía y los ganglios linfáticos no tenían células cancerosas, se dirige radiación a la pared torácica, la cicatriz de la mastectomía y a los lugares (del cuerpo) de donde salía cualquier drenaje después de la operación.
- Si se hizo una cirugía con conservación del seno, es muy probable que se administre **radiación a todo el seno** con un refuerzo adicional de radiación al área del seno donde el cáncer se extirpó (lecho tumoral) para ayudar a prevenir que regrese en esa área.
- Si se encontró cáncer en los ganglios linfáticos ubicados debajo del brazo (ganglios linfáticos axilares), a esta área también se le puede administrar radiación.²⁵

Braquiterapia: también conocida como radiación interna, es otra manera de administrar radiación. En lugar de aplicar los rayos de la radiación desde el exterior del cuerpo, se coloca un dispositivo que contiene semillas o perdigones radiactivos por un corto tiempo en el tejido mamario del área donde se extrajo el cáncer (lecho tumoral).²⁵

Tipos de braquiterapia:

1. **Braquiterapia intersticial multicatéter (BIN):** Consiste, fundamentalmente, en la colocación precisa en el lecho quirúrgico tras la tumorectomía de tubos plásticos o agujas vectoras rígidas en planos paralelos, separados 10 mm - 20 mm, para asegurar una correcta cobertura dosimétrica del volumen blanco. El implante se realiza durante el

procedimiento quirúrgico tras la tumorectomía de forma intraoperatoria o posteriormente. Generalmente, se realiza de forma diferida, con la cavidad cerrada. En este caso la planificación previa es esencial para localizar el lecho tumoral de forma precisa.²⁶

2. **Braquiterapia intracavitaria:** es el tipo más común de braquiterapia para las mujeres con cáncer de seno. Se coloca un dispositivo en el espacio que quedó después de la cirugía con conservación del seno y se deja allí hasta que se complete el tratamiento.²⁵ Estos dispositivos se colocan en el seno dentro de un pequeño catéter (tubo). Luego se expande el extremo del dispositivo que se encuentra en el interior del seno como si fuera un globo para que se mantenga fijamente en su lugar durante todo el tratamiento. El otro extremo del catéter sobresale del seno. Para cada tratamiento, se colocan una o más fuentes de radiación (a menudo semillas o perdigones) a través del tubo y hacia el dispositivo por breve tiempo y luego se retira. Por lo general, los tratamientos se administran de forma ambulatoria dos veces al día durante 5 días.²⁵

Los efectos biológicos de la radioterapia sobre los tejidos fetales dependen de la edad de gestación y de la dosis administrada. En términos generales, el tratamiento con radiación durante la gestación debe realizarse una vez que se produzca el parto por cualquier vía. No hay seguridad cuando se utiliza con el feto intraútero, ya que los tejidos fetales son muy sensibles a los efectos teratógenos de los rayos X y el riesgo de inducción de neoplasias en la niñez.¹⁶

La radiación fetal dependerá de la edad gestacional, fuente de radiación, dosis diana, tamaño de los campos de radiación y distancia de los márgenes de radiación al feto, para una dosis estándar de 50 Gy; se estima que en el primer trimestre, por la altura uterina que no sobre pasa la sínfisis del pubis y existe una mayor distancia entre el campo pélvico y el torácico , el feto

recibe 10 cGy y al final del embarazo por el aumento exponencial del útero, termina recibiendo 200cGy, muy por encima de la dosis de seguridad que es 5 cGy.

Por lo cual la radioterapia está contraindicada durante el embarazo, puede provocar abortos en el primer trimestre y malformaciones en fetos de mayor edad gestacional. Diversos estudios sugieren posponer el tratamiento y reiniciarlo después del parto, con la intención de evitar este tipo de complicaciones.⁵

B- Tratamientos sistémicos: Son aquellos medicamentos utilizados para tratar el cáncer de mama, ya que pueden alcanzar las células cancerosas en casi cualquier parte del cuerpo. Dependiendo del tipo de cáncer de seno, pueden utilizarse diferentes tipos de tratamiento con medicamentos, incluyendo: Quimioterapia, Terapia hormonal, Terapia dirigida e Inmunoterapia.

25

www.bdigital.ula.ve

Quimioterapia: consiste en usar medicamentos contra el cáncer que se pueden administrar por vía intravenosa o por vía oral.²⁵

Diversos ensayos y guías de práctica clínica, incluida la de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), sugieren que la quimioterapia es segura durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.⁵

La FDA ha establecido una lista de cinco categorías que describen la seguridad de los fármacos para la madre y el feto. La mayoría de los agentes antineoplásicos pertenecen a la categoría D. Hay muy pocos datos clínicos de seguimiento prospectivos de recién nacidos que han sido expuestos a quimioterapia.³

En el primer trimestre del embarazo ocurre el desarrollo embriológico y la organogénesis, por lo que la quimioterapia puede causar defectos congénitos mayores en 15-25% de los fetos, sobre todo del tubo neural, amelias, anomalías septales, etc., versus 2-3% de los fetos no expuestos a fármacos. En el segundo y al principio del tercer trimestre se produce el desarrollo del sistema nervioso central y la formación de órganos como: oídos, ojos, dientes y genitales externos. De acuerdo con la bibliografía actual, no se ha reportado daño auditivo ni del desarrollo cognitivo en fetos de madres que reciben quimioterapia en este periodo.⁵

La aplicación de quimioterapia puede ser en plan adyuvante, neoadyuvante o paliativo, según corresponda el caso y la etapa clínica de la enfermedad, siempre y cuando sea después del primer trimestre del embarazo.⁷

El régimen basado en antraciclinas (adriamicina y ciclofosfamida; epirrubicina y ciclofosfamida o fluoracilo; epirrubicina y ciclofosfamida) representa la primera línea de tratamiento en mujeres embarazadas, pues se ha observado que no aumenta la cardiotoxicidad fetal intrauterina. Respecto de los taxanos, los datos obtenidos en modelos animales han demostrado que atraviesan la placenta en bajas concentraciones. Basados en estos hechos y de acuerdo con las guías de la ESMO, los taxanos pueden indicarse en casos seleccionados durante el embarazo (tumores triple negativos o HER-2 positivos) o en quienes están contraindicadas las antraciclinas. El régimen de elección consiste en paclitaxel semanal.⁵

Las dosis de quimioterapia deben ser calculadas de la misma manera que para pacientes no embarazadas, basadas en la superficie corporal total.

La administración de quimioterapia debe interrumpirse tres semanas antes del parto para evitar las complicaciones de neutropenia y trombopenia, inducidas por estas drogas tanto en la

madre como el feto. Además, por su excreción por la leche materna, deberá contraindicarse la lactancia.¹⁶

Terapia hormonal: Algunos tipos de cáncer de seno son afectados por hormonas, como estrógeno y progesterona. Las células del cáncer de seno tienen receptores (proteínas) que se adhieren al estrógeno y a la progesterona, lo que les ayuda a crecer. Los tratamientos que impiden que estas hormonas se adhieran a estos receptores se denominan **terapia hormonal o endocrina**.²⁵

La terapia hormonal puede funcionar de dos maneras, bloqueando la acción del estrógeno en las células cancerígenas y reduciendo los niveles de estrógeno en el cuerpo.

Tamoxifeno: bloquea los receptores de estrógeno en las células cancerosas del seno. Esto evita que el estrógeno se conecte con las células cancerosas y les indique que crezcan y se dividan. Aunque el tamoxifeno actúa como un antiestrógeno en las células del seno, ejerce su acción como un estrógeno en otros tejidos, como el útero y los huesos. Debido a esto, se le llama **modulador selectivo de receptores de estrógeno (SERM)**. Se puede utilizar para tratar tanto a las mujeres con cáncer de seno que aún no han pasado por la menopausia, como a aquellas que sí lo han hecho.²⁵

El tamoxifeno puede inducir daño y malformaciones craneofaciales, genitales ambiguos y muerte en 20% de los fetos expuestos. Las pacientes que reciben tamoxifeno y logran embarazarse deben recibir asesoría de los posibles riesgos y se aconseja interrumpir la gestación.⁵

Fulvestrant (Faslodex): es un medicamento que bloquea y daña los receptores del estrógeno. Este medicamento no es un SERM (actúa como un antiestrógeno por todo el cuerpo).

Se conoce como un **degradador selectivo de receptor de estrógeno (SERD)**. Está aprobado solamente para el uso en mujeres posmenopáusicas. Algunas veces se usa “off-label” (fuera de las indicaciones autorizadas) en mujeres premenopáusicas, a menudo combinado con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).²⁵

Los inhibidores de la aromatasa: son medicamentos que detienen la producción de estrógeno. Para aquellas mujeres cuyos ovarios no están funcionando, ya sea por la menopausia o ciertos tratamientos, una pequeña cantidad de estrógeno todavía es producida en el tejido adiposo por una enzima (llamada aromatasa). Los inhibidores de la aromatasa actúan al bloquear la aromatasa para que no se produzca el estrógeno.²⁵

A medida que los investigadores conocen más acerca de los cambios en las células que causan cáncer, se han podido desarrollar nuevos tipos de medicamentos dirigidos específicamente a estos cambios. Al igual que la quimioterapia, estos medicamentos entran en el torrente sanguíneo y alcanzan todas las áreas del cuerpo, haciendo que sean útiles contra el cáncer que se ha propagado a partes distantes del cuerpo. Algunas veces, los medicamentos de terapia dirigida funcionan incluso cuando los medicamentos de quimioterapia no son eficaces.²⁵

Terapia dirigida para el cáncer de seno HER2 positivo.²⁵ Alrededor de 1 de cada 5 mujeres con cáncer de seno, las células cancerosas tienen demasiada cantidad de una proteína que promueve el crecimiento, conocida como HER2, en sus superficies. Estos tipos de cáncer, conocidos como cánceres de seno HER2-positivos, tienden a crecer y a propagarse de manera más agresiva. Se han desarrollado diferentes tipos de medicamentos que atacan a la proteína HER2:

Anticuerpos monoclonales: son versiones sintéticas de proteínas del sistema inmunitario (anticuerpos) que son diseñadas para que se adhieran a un blanco específico. En este caso, se unen a la proteína HER2 en las células cancerosas, lo que puede ayudar a detener el crecimiento de las células.²⁵

- **Trastuzumab:** se puede usar para tratar tanto el cáncer de seno en etapa inicial como en etapa avanzada. Este medicamento a menudo se administra con quimioterapia, pero también puede ser utilizado por sí solo (especialmente si ya se intentó la quimioterapia sola).²⁵
- **Pertuzumab (Perjeta):** este anticuerpo monoclonal se puede administrar con trastuzumab y quimioterapia, ya sea antes o después de la cirugía para tratar el cáncer de seno en etapa inicial, o para tratar el cáncer de seno avanzado.²⁵

Conjugados de anticuerpos y medicamentos (ADC): es un anticuerpo monoclonal vinculado a un medicamento de quimioterapia. En este caso, el anticuerpo anti-HER2 actúa como una señal buscadora de blancos uniéndose a la proteína HER2 en las células cancerosas, trayendo la quimio directamente a ellas.

- **Ado-trastuzumab emtansina (Kadcyla o TDM-1):** este conjugado de anticuerpos se utiliza por sí solo para tratar el cáncer de seno en etapa temprana después de la cirugía (cuando se administró quimioterapia y trastuzumab, y todavía había cáncer en el momento de la cirugía) o para tratar el cáncer de seno avanzado en mujeres que ya han sido tratadas con trastuzumab y quimioterapia.
- **Fam-trastuzumab deruxtecan (Enhertu):** este conjugado de anticuerpo y medicamento se puede usar por sí solo contra el cáncer de seno que no puede ser extraído mediante

cirugía o que se ha propagado (que ha hecho metástasis) hacia alguna otra parte del cuerpo, comúnmente después de haber intentado con al menos otros dos medicamentos anti-HER2.²⁵

Inhibidores de cinasa: La HER2 es un tipo de proteína conocida como *cinasa*. Las cinasas son proteínas en las células que normalmente transmiten señales (como indicarle a la célula que crezca). Los medicamentos que las bloquean se denominan *inhibidores de cinasa*.²⁵

- **Lapatinib (Tykerb):** este medicamento se administra en forma de pastilla diariamente. El lapatinib se utiliza para tratar el cáncer de seno avanzado, por lo general junto con el medicamento de quimioterapia capecitabina o con ciertos medicamentos de terapia hormonal.
- **Neratinib (Nerlynx):** este inhibidor de cinasa es una pastilla que se toma diariamente. se utiliza para tratar el cáncer de seno en etapa temprana después de que una mujer ha completado un año de trastuzumab, y se administra generalmente por un año. También se puede administrar junto con el medicamento de quimioterapia capecitabina para tratar a las personas con enfermedad metastásica por lo general después de que se hayan probado al menos otros dos medicamentos de terapia dirigida anti-HER2.
- **Tucatinib (Tukysa):** Este inhibidor de cinasa se administra de forma oral mediante pastillas que generalmente se toman dos veces al día. El tucatinib se utiliza para tratar el cáncer de seno avanzado, después de probar al menos otro medicamento de terapia dirigida contra la HER2. Por lo general, se administra junto con trastuzumab y el medicamento de quimioterapia capecitabina.²⁵

Terapia dirigida para el cáncer de seno con receptores de hormonas positivos.²⁵ Alrededor de 2 de cada 3 cánceres de seno son cánceres con receptores de hormonas positivos (receptor de estrógeno positivo o receptor de progesterona positivo). Para las mujeres con estos tipos de cáncer, el tratamiento con terapia hormonal suele ser útil. Ciertos medicamentos de terapia dirigida pueden hacer la terapia hormonal aún más eficaz, aunque estos medicamentos también podrían agregar efectos secundarios.

Inhibidor de mTOR: El everolimus (Afinitor) es un medicamento de terapia dirigida conocido como un *inhibidor de mTOR* que bloquea la mTOR, una proteína en las células que normalmente les ayuda a crecer y a dividirse. El everolimus también puede impedir que los tumores desarrollen nuevos vasos sanguíneos, lo que puede ayudar a limitar el crecimiento tumoral. En el tratamiento del cáncer de seno, este medicamento parece ayudar a los medicamentos de la terapia hormonal a funcionar mejor.²⁵

Inhibidor de PI3K: El alpelisib (Piqray) es un medicamento de terapia dirigida conocido como un *inhibidor de PI3K* que bloquea una forma de la proteína PI3K en las células cancerosas, lo que puede ayudar a detener el crecimiento de las células.²⁵

Terapia dirigida para las mujeres con mutaciones en el gen *BRCA*.²⁵

El olaparib (Lynparza) y el talazoparib (Talzenna) son medicamentos conocidos como *inhibidores de PARP*. Las proteínas PARP normalmente ayudan a reparar el ADN dañado dentro de las células. Los genes *BRCA* (*BRCA1* y *BRCA2*) también ayudan a reparar el ADN (en forma ligeramente diferente), pero mutaciones en uno de esos genes pueden evitar que esto ocurra. Los inhibidores de PARP actúan bloqueando las proteínas PARP. Debido a que las

células tumorales con un gen *BRCA* mutado ya confrontan problemas para reparar el ADN dañado, bloquear las proteínas PARP a menudo conduce a la muerte de estas células.²⁵

El olaparib y el talazoparib pueden utilizarse para tratar el cáncer de seno negativo para HER2 y metastásico en mujeres con una mutación BRCA que ya han recibido quimioterapia. También se puede usar el olaparib en mujeres que ya han recibido terapia hormonal si el cáncer tiene receptores de hormonas positivos.²⁵

Terapia dirigida para el cáncer de seno triple negativo.²⁵ En los casos de cáncer triple negativo, las células cancerosas no contienen receptores de estrógeno ni progesterona, así como tampoco producen demasiado de la proteína HER2.

Sacituzumab govitecan-hziy (Trodelvy): en el caso de este ADC, la parte con el anticuerpo monoclonal se une a la proteína Trop-2 de las células de cáncer de seno, dirigiendo la quimio directamente a estas células (la Trop-2 es una proteína de la que algunas células de cáncer de seno producen en exceso. La Trop-2 provoca que las células de cáncer de seno crezcan y se propaguen rápidamente).²⁵

El trastuzumab es el fármaco más estudiado y más utilizado en pacientes embarazadas con cáncer de mama HER2+. Sin embargo, es sabido que HER2 es fuertemente expresado en el epitelio renal fetal, por lo cual está contraindicado en pacientes con tumores Her-2 positivos durante el embarazo, pues se ha demostrado que atraviesa la placenta y provoca insuficiencia renal, oligoamnios y muerte fetal. En pacientes con receptores hormonales positivos debe indicarse el tratamiento hormonal después del parto, debido a su teratogenicidad.⁷⁻⁵

Nuevos agentes de terapia monoclonal anti-HER2 como pertuzumab y TDM1 (trastuzumab emtansina) han sido incorporados recientemente al arsenal terapéutico para el tratamiento de

cáncer de mama HER2+, pero no hay suficiente información de su uso durante el embarazo, por lo que no se recomienda su aplicación durante este periodo.⁷

Inmunoterapia para el cáncer de seno: La inmunoterapia es el uso de medicamentos para estimular el sistema inmunitario de la persona para que reconozca y destruya a las células cancerosas con más eficacia. Esta terapia se puede utilizar para tratar a algunos tipos de cáncer de seno.²⁵

Inhibidores PD-1:

Pembrolizumab (Keytruda) es un medicamento dirigido a la PD-1, una proteína presente en las células del sistema inmunológico llamadas *células T* que normalmente ayudan a impedir que estas células ataquen a otras células en el cuerpo. Al bloquear la PD-1, estos medicamentos estimulan la reacción del sistema inmunológico contra el cáncer de seno. Con esto a menudo se logra una reducción en el tamaño de los tumores.²⁵

Puede ser usado junto con quimioterapia contra el cáncer seno triple-negativo (en el que la proteína PD-L1 es producida) que presente una de las siguientes condiciones:

- cáncer que ha regresado localmente pero que no puede ser extraído mediante cirugía y esta vez no ha sido tratado con quimioterapia; O
- cáncer que se ha propagado hacia otras partes del cuerpo y esta vez no ha sido tratado con quimioterapia.²⁵

Inhibidores PD-L1:

Atezolizumab (Tecentriq) tiene como blanco a la PD-L1, una proteína que se encuentra en algunas células tumorales y células inmunes. El bloqueo de esta proteína puede ayudar a

estimular la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas del seno. Esto puede disminuir el tamaño de algunos tumores o reducir el crecimiento.²⁵

El atezolizumab se puede utilizar con Abraxane (paclitaxel ligado a albúmina) para el cáncer de seno triple negativo avanzado cuyo tumor produce la proteína PD-L1. En algunas mujeres, este medicamento se puede utilizar como parte del tratamiento inicial.²⁵

Cáncer de mama estadios I y II (Cáncer de mama temprano):

1. Primera mitad del embarazo: Lo recomendado es Mastectomía Radical Modificada sin radioterapia complementaria, si existe indicación de quimioterapia adyuvante se sugiere realizarla durante la segunda mitad del embarazo.
2. Segunda mitad del embarazo: Se mantiene la recomendación de mastectomía, pero se agrega la opción de cirugía conservadora mediante Mastectomía Parcial con Vaciamiento Axilar.

En este último caso, la radioterapia se postpone para después del parto. Si existe indicación de quimioterapia adyuvante puede realizarse en este período del embarazo.

Cáncer de mama Estadio III (Cáncer localmente avanzado)

La radioterapia debe posponerse hasta después del parto por lo que se sugiere combinar cirugía y quimioterapia. En mujeres que deseen conservar la mama, si el caso clínico lo permite, pudiera intentarse comenzar el tratamiento con Quimioterapia Neoadyuvante, siempre durante la segunda mitad del embarazo.

De esta forma se logra obtener una edad gestacional mayor al momento del parto con lo que disminuyen los riesgos neonatales relacionados con la prematurez.

Cáncer de mama Estadio IV (Cáncer diseminado)

El tratamiento es paliativo de las molestias que ocasionan la metástasis en sus diferentes localizaciones y el tratamiento locoregional deja de ser urgente con excepción de la mastectomía frente a lesiones mamarias ulceradas y sangrantes.

Puede emplearse quimioterapia paliativa si fuere necesario pero lo más importante es esperar la viabilidad fetal para extraer al niño.

Efectos sobre el feto:

Radiación: La dosis de radiación que recibirá el feto varía entre 10 cGy en el embarazo temprano hasta más de 200 cGy en el embarazo de término.

En el período preimplantación del embarazo, la dosis en la pelvis es 0,1 Gy lo que puede producir la muerte del embrión. Durante las semanas 4 a 15 de embarazo, la radiación sobre la pelvis es 0,10 a 0,19 Gy y puede provocar malformaciones congénitas principalmente microcefalia. En las semanas 16 a 25, la dosis de radiación que recibe el feto se ha calculado en 0,50 Gy con riesgo de inducir microcefalia, retardo mental y retardo de crecimiento intrauterino. Durante las semanas 26 a 40, el feto recibe aún mayor dosis de radiación considerándose la posibilidad de daño futuro como infertilidad o cánceres postnatales o en el transcurso de la niñez.

Quimioterapia: Durante el primer trimestre del embarazo, la quimioterapia se asocia con algunas malformaciones fetales. La tasa de malformaciones fetales mayores debido a quimioterapia durante el primer trimestre de la gestación fluctúa entre 10% y 17%.

Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo no se han observado efectos adversos importantes en los niños. No se recomienda el uso de Metotrexato por tratarse de un antagonista del ácido fólico, elemento indispensable en el desarrollo del sistema nervioso fetal.

La última dosis de quimioterapia se recomienda administrarla alejada al menos 2 semanas antes del parto para disminuir el riesgo de un recién nacido neutropénico.

Control obstétrico:

En el momento del diagnóstico, conviene garantizar la continuidad de un seguimiento obstétrico regular clásico y específico. Se debe comprobar la ausencia de anomalías fetales preexistentes a los tratamientos mediante una ecografía obstétrica. En el seguimiento obstétrico se debe tener en cuenta la existencia de un riesgo añadido de amenaza de parto prematuro y de retraso de crecimiento intrauterino. Se difiere el parto más allá de las 35 semanas de amenorrea, incluso a las 39 semanas. El intervalo libre de quimioterapia recomendado antes del parto es de 2-3 semanas con el fin de evitar el período de neutropenia inducido por la quimioterapia (con una posible repercusión hematológica en el bebé). Al nacimiento, se remite sistemáticamente la placenta al laboratorio para un estudio de patología; se han descrito metástasis placentarias sin consecuencia fetal pero con una supervivencia materna muy disminuida.¹⁴

En el posparto, se pueden reiniciar los tratamientos oncológicos inmediatamente tras un parto por vía vaginal no complicado y 1 semana después en caso de cesárea no complicada. Tras la quimioterapia, no se recomienda la lactancia debido a la acumulación en la leche de los fármacos quimioterapéuticos liposolubles como los taxanos.¹⁴

Pronóstico: Durante el embarazo se diagnostica una minoría de los casos en etapas tempranas. Más del 50% se diagnostican en etapas localmente avanzadas y avanzadas, lo que empobrece

considerablemente las posibilidades de curación. Por otra parte, el pronóstico se sabe que está dado por la edad, la etapa clínica y las características biológicas de la enfermedad, y no por el embarazo en sí. Además, la evolución del embarazo se sabe que no se ve afectada biológicamente por el cáncer.⁷ El pronóstico materno puede empeorar por el retraso diagnóstico y terapéutico.

La morbilidad fetal inducida por un nacimiento prematuro debe evitarse. Los efectos secundarios inherentes a los procedimientos diagnósticos y a la cirugía, cuando se llevan a cabo correctamente, son infrecuentes en el feto.⁷

Terminación del embarazo: No se encontraron pruebas de que un embarazo después del tratamiento del cáncer de mama tenga una influencia negativa en el pronóstico. Estudios recientes demuestran que la terminación del embarazo no mejora el pronóstico de las pacientes; por otro lado, en aquellas pacientes en las que está indicada la quimioterapia, la terminación del embarazo debe ser considerada según la edad gestacional. Si el diagnóstico de cáncer de mama se realiza en el primer trimestre se puede considerar finalizar el embarazo. Existen estudios que demuestran que la terminación del embarazo puede disminuir la supervivencia de las pacientes, pero hasta el momento una de las recomendaciones es ofrecer la finalización del embarazo.³

Seguimiento oncológico: Deben ser controladas según el protocolo de seguimiento publicado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica y el National Comprehensive Cancer Network, para mujeres tratadas por cáncer de mama: Anamnesis y examen físico cada 3 a 6 meses durante los tres primeros años, posterior al tratamiento y cada 6 a 12 meses por los dos años siguientes y posteriormente anual.

Futuros embarazos después del tratamiento de cáncer mamario: Con el aumento de posibilidades para preservar la fertilidad durante la quimioterapia ha llevado que cada vez más mujeres desean embarazarse. No existen diferencias en supervivencia entre aquellas mujeres que se embarazaron posterior al diagnóstico de cáncer de mama comparadas con las que no lo hicieron.³

El diagnóstico precoz del cáncer de mama junto con unas tasas cada vez más elevadas y prolongadas de supervivencia ha motivado una demanda creciente de la preservación de la fertilidad. La derivación temprana a las unidades de reproducción asistida así como un diseño protocolizado e individualizado en la medida de lo posible del tratamiento, resultan vitales para disponer de garantías de éxito.¹⁵

El embarazo después de un cáncer de mama es posible y que puede conseguirse en condiciones de seguridad para todas las partes.¹⁵

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la Investigación

En este estudio se realizó una descripción y un análisis de las historias médicas, las preguntas de investigación, los objetivos y las variables objeto de estudio por medio de indicadores cuantitativo y cualitativo.

Tipo de la investigación

Es una investigación de tipo descriptivo, ya que se va a determinar la incidencia y factores sociodemográficos de Cáncer de Mama asociado al Embarazo en pacientes atendidas en el Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes entre los años 2009 – 2019.

Diseño de la investigación

De campo, en vista de que los datos se recolectan solamente de las historias clínicas. De corte Longitudinal Retrospectivo.

Operacionalización de las variables:

Objetivos específicos	Variable	Dimensión	Indicador	Instrumento
Conocer las características sociodemográficas de Cáncer de Mama asociado al Embarazo.	Edad	Años	Medidas de posición, dispersión y forma.	Ficha de recolección.
	Estado civil	soltera/casada	Cifras Absolutas, Porcentaje	
	Ocupación	Oficios del hogar/ otros		
	Paridad	nulípara/multípara		
	Menarquia	menor de 12 años/ mayor de 12 años		
	Uso de métodos anticonceptivos	si / no		
	Antecedentes personales	diagnóstico de cáncer de mama u otro cáncer antes del embarazo		
	Antecedentes familiares	Madre, hermana, tías, primas con cáncer de mama.		
Indicar el momento del diagnóstico del Cáncer de Mama asociado al Embarazo.	Edad Gestacional	Menor de 20 semanas y Mayor a 20 semanas.	Cifras Absolutas, Porcentaje	
	Puerperio	1 año		
Conocer la frecuencia de los métodos diagnósticos más utilizados en las pacientes con Cáncer de Mama asociado al Embarazo.	Ultrasonidos Mamografía Biopsia	si / no	Cifras Absolutas, Porcentaje	
Determinar el tipo histológico y estadio de Cáncer de Mama asociado al Embarazo.	Carcinoma Ductal infiltrante /otros	si / no	Cifras Absolutas, Porcentaje	
	Estadio precoz	estadio I / II		
	Estadio tardío	estadio III / IV		
Describir el tratamiento en Cáncer de Mama asociado al Embarazo.	1.cirugía	1.tumorectomía/mastectomía radical/mastectomía preservadora	Cifras Absolutas, Porcentaje	
	2.quimioterapia	2. si /no		
	3.hormonal	3. si / no		
	4.radioterapia	4. si /no		

Población y muestra

Pacientes con Cáncer De Mama Asociado Al Embarazo que asistieron al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida – Venezuela, durante los años 2009 – 2019.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes embarazadas las cuales se les diagnostica cáncer de mama.
- Pacientes con 1 año de postparto las cuales se les diagnostica cáncer de mama.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con antecedentes de cáncer de mama antes del embarazo.

Técnicas para el procesamiento y análisis de la información:

Técnica de recolección de datos

Se realizó una revisión documental de las historias clínicas de las pacientes con Cáncer De Mama Asociado Al Embarazo que asistieron al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida – Venezuela, durante los años 2009 – 2019.

Instrumento de recolección de datos

Se elaboró un instrumento de recolección de datos que permitió obtener la información pertinente de las historias clínicas de las pacientes Cáncer De Mama Asociado Al Embarazo que asistieron al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida – Venezuela, durante los años 2009 – 2019.

Procedimiento de recolección de datos

Se tomaron los datos de las características sociodemográficas, edad gestacional, estudios de imágenes, estadificación, estudio histopatológico y tratamiento indicado de historias clínicas, el cual se solicitó al Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA correspondientes al período 2009 – 2019, de las pacientes con Cáncer De Mama Asociado Al Embarazo. La información obtenida, se registró en un formato de recolección de datos elaborado en Excel para tal fin.

Análisis estadístico.

Una vez obtenidos los datos, fueron vaciados en una base de datos elaborada en el paquete estadístico para las ciencias sociales, Stastiscal Package for the Social Sciences (SPSS) versión 15.

www.bdigital.ula.ve

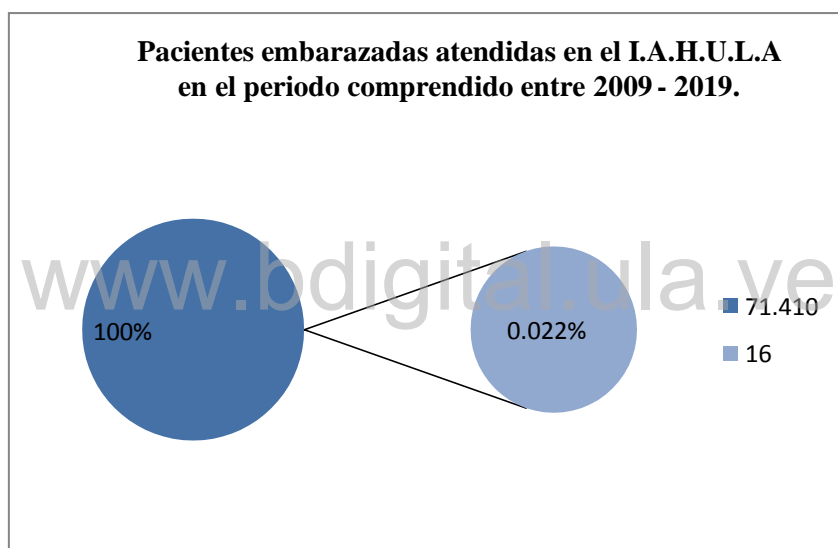
Para el análisis estadístico descriptivo las variables categóricas se calcularon en distribuciones de frecuencias y porcentajes simples, a las distribuciones de datos de las variables cuantitativas continuas también se le hallaron las medidas de tendencia central (media aritmética, mediana) y variabilidad (desviación típica).

Para el análisis estadístico inferencial se observó la asociación entre variables cualitativas utilizando el Chi-Cuadrado, las tablas y gráfico se procesaron por el software SPSS versión 15 anteriormente mencionado.

RESULTADOS

En el periodo estudiado se atendieron en el Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes, 71.410 pacientes embarazadas, de la cuales se estudiaron 16 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión para nuestra investigación, dando como resultado una incidencia de 0,022%, muy similar a las referidas por diferentes publicaciones. (Grafico 1.)

Grafico 1: Pacientes Embarazadas Atendidas en el I.A.H.U.L.A en el periodo comprendido entre 2009-2019.



Fuente: Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

En el presente estudio, en relación con los factores sociodemográficos se puede observar que las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo tienen una edad media de 34.38 años, con una desviación de 5,27 años, y un rango que oscila entre 20 y 42 años. (Tabla 2). En cuanto al estado civil el 81.3% eran solteras y dedicadas a los oficios del hogar. De los antecedentes familiares patológicos se observó que el 43.75% no refieren algún antecedente familiar, sin embargo; el 18.75% refirieron antecedentes familiares de cáncer de mama y cuello y

solo el 6.25% de cáncer de ovario y cáncer gástrico. Mientras que en los antecedentes personales el 87.5% no tenían ningún antecedente. En relación a los antecedentes ginecológicos y obstétricos el 68.8% eran multíparas; el 62.5% de la población no ha utilizado métodos anticonceptivos, no obstante, el 31.3% han utilizado anticonceptivos orales y un 56,3% refiere menarquia después de los 12 años de edad. (Tabla 3)

Tabla 2. Edad en años de las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo.

Medidas descriptivas	Edad (Años)
Media	34,38
Mediana	35,00
Desv. típ.	5,277
Mínimo	20
Máximo	42

Fuente: Historia clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

Tabla 3. Factores sociodemográficos y ginecoobstetricos de las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo.

Edo Civil	Frecuencia	Porcentaje
Soltero	13	81,3
Unión estable	3	18,8
Ocupación		
Oficios del Hogar	13	81,3
Veterinaria	1	6,3
Administradora	1	6,3
Comerciante	1	6,3
Antecedentes Familiares		
Ca de Cuello	3	18,8
Ca Gástrico	1	6,3
Ca de mama	3	18,3
Ca de Ovario	1	6,3
No Refiere	7	43,8
Leucemia	1	6,3
Antecedentes Personales		
Asma	2	12,5
No refiere	14	87,5
Paridad		
Nulípara	4	25,0
Múltipara	11	68,8
No reporta	1	6,3
Menarquia		
< de 12 años	5	31,3
> de 12 años	9	56,3
No reporta	2	12,5
Métodos Anticonceptivos		
Orales	5	31,3
No Reporta	10	62,5
Inyección	1	6,3
Total	16	100,0

Fuente: ficha de recolección de datos.

En la población de estudio el diagnóstico de cáncer de mama se realizó durante el embarazo en el 56.3% de la muestra, y en estas pacientes la edad gestacional de diagnóstico presento la misma frecuencia antes y después de las 20 semanas con un 44.4%. En el grupo, en el

cual el diagnóstico se realizó durante la etapa del puerperio fue de 43.8% y fue el más frecuente al año del puerperio, es decir a los 12 meses para un 57.1%. (Tabla 4).

Tabla 4. Momento del diagnóstico, edad gestacional y puerperio de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama asociado al embarazo, en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes entre los años 2009– 2019.

Momento del diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Embarazo	9	56,3
Puerperio	7	43,8
Total	16	100,0
Edad Gestacional (semanas)		
< de 20	4	44,4
> de 20	4	44,4
No reporta	1	11,1
Total	9	100,0
Puerperio (meses)		
5	1	14,3
8	1	14,3
10	1	14,3
12	4	57,1
Total	7	100,0

Fuente: ficha de recolección de datos.

En cuanto al método más frecuente utilizado para el diagnóstico de cáncer de mama como primera elección, se pudo observar que en el 62.5% de los casos el diagnóstico se realizó mediante la utilización del ultrasonido doppler mamario, mientras que la biopsia por Trucut fue utilizada en el 25% como primera elección para el diagnóstico y confirmación, en vista de ser lesiones en mama de pequeño tamaño. (Tabla 5).

Tabla 5. Frecuencia del método diagnóstico utilizado como primera elección para las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo.

Método diagnóstico utilizado como primera elección.	Frecuencia	Porcentaje
Ultrasonido Doppler mamario	10	62,5
Biopsia Trucut	4	25,0
No se realizó estudios	2	12,5
Total	16	100,0

Fuente: ficha de recolección de datos.

En relación a las características tumorales el tipo histológico predominante fue el tipo Ductal Infiltrante en un 75%, mientras que el grado de diferenciación II tuvo el 50%.

Con respecto a la clasificación molecular cabe destacar que el 50% de la población en estudio no se realizaron estudio inmunohistoquímico, mientras que en las que si lo presentaron, el subtipo triple negativo fue el principal con un 18.75%. Y en cuanto al estadio del cáncer de mama al momento del diagnóstico observamos que predominan los estadios avanzados; estadio IIIB con un 31.25% y el estadio IV con un 18.75%. (Tabla 6).

Tabla 6. Características tumorales de las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo.

Tipo Histológico	Frecuencia	Porcentaje
ADC Ductal Infiltrante	12	75,0
ADC Ductal Infiltrante/ Comedocarcinoma	1	6,3
Adenosis / ADC Mucinoso	1	6,3
ADC Ductal Infiltrante Metastásico	1	6,3
No se reporto	1	6,3
Total	16	100,0
Grado de diferenciación		
G1	1	6,25
G2	8	50,0
G3	4	25,0
No se reporto	3	18,75
Total	16	100,0
Inmunohistoquímica		
Luminal A	2	12,5
Luminal B	2	12,5
Her2 2/NEU	1	6,25
Triple Negativo	3	18,75
No se realizó	8	50,0
Total	16	100,0
Estadio		
ST I	1	6,25
ST IIA	1	6,25
ST IIB	1	6,25
ST IIIA	4	25,0
ST III	1	6,25
ST IIIB	5	31,25
ST IV	3	18,75
Total	16	100,0

Fuente: ficha de recolección de datos.

En relación al grupo en las que el diagnóstico se realizó durante la gestación, la finalización de la misma en un 55.6% se realizó mediante cesárea segmentaria; y en un 44.4% la

finalización fue con edad gestacional pretérmino, solo el 22.2% finalizó posterior a las 37 semanas. (Tabla 7).

Tabla 7. Culminación de gestación de pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo.

Embarazo culminado	Frecuencia	Porcentaje
Cesárea	5	55,6
Legrado Uterino	1	11,1
Parto	1	11,1
No reportaron	2	22,2
Total	9	100,0

Edad Gestacional de Finalización	Frecuencia	Porcentaje
Pretérmino	4	44,4
A Término	2	22,2
Aborto	1	11,2
No reportaron	2	22,2
Total	9	100,0

Fuente: ficha de recolección de datos.

En referencia al tratamiento indicado en estas pacientes se observa que el tratamiento adyuvante de elección fue la Quimioterapia en el 81.25% de las paciente; solo un 6.3% recibió Radioterapia externa. Solo el 56.25% de las pacientes en estudio se beneficiaban con tratamiento

quirúrgico por lo cual se implementó cirugía oncológica donde la técnica quirúrgica más empleada fue la Mastectomía Radical Modificada tipo Madden en un 55.6%, seguida de Mastectomía Preservadora y Mastectomía Radical con vaciamiento ganglionar, ambas con un 22.2%. (Tabla 8).

Tabla 8. Tratamiento oncológico de las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo.

Quimioterapia	Frecuencia	Porcentaje
Si	13	81,25
No	3	18,75
Total	16	100,0
Radioterapia		
Si	1	6,3
No	15	93,8
Total	16	100,0
Tipo Cirugía		
Mastectomía Preservadora	2	22,2
Mastectomía Radical Tipo Madden	5	55,6
Mastectomía Radical + Vaciamiento Ganglionar	2	22,2
Total	9	100,0

Fuente: ficha de recolección de datos.

DISCUSIÓN

La incidencia de cáncer de mama aumenta con la edad, y hoy en día, el desarrollo tanto cultural como social ha obligado a retrasar la edad media de embarazo y, por consiguiente, es esperable un aumento considerable de la incidencia del cáncer de mama asociado al embarazo.⁴ En nuestra investigación se evidencia una incidencia de 0,022% que se correlaciona con las referidas por publicaciones anteriores.

En nuestra serie se encontró una edad media de las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo de 34.38 años y un rango que oscila entre 20 y 42 años de edad, lo que va en consonancia con lo descrito por Pooja Ramesh y colaboradores (India-2019) en su estudio, donde se encontró que la edad media en el momento de la presentación fue de $30,7 \pm 4$ años.⁹ al igual que Osmara Gelder y Colaboradores (Venezuela-2012), que reportaron que La edad promedio fue de 32 años (42.%) oscilando entre 32 y 46 años.¹⁰ Sin embargo, Jesús Acosta y colaboradores (Colombia-2016) realizan un estudio de una serie de casos donde la mediana de edad de las mujeres embarazadas fue 28,5 años.²

No se conocen factores de riesgo específicos de cáncer de mama en el embarazo. Se conocen en general los factores de riesgo de cáncer de mama no asociado a embarazo.⁷ Desde el punto de vista de factores de herencia, 66% de los cánceres de mama diagnosticados son de tipo esporádico, es decir, sin antecedentes familiares, al menos durante las dos últimas generaciones. 29% son de tipo familiar, asociado con historia familiar de cáncer mamario que incluye uno o más parientes de primero o segundo grado. Sólo 5% a 10% de los cánceres de mama corresponden al llamado cáncer de tipo hereditario debido a mutaciones de determinados genes.²⁰

En relación con los factores sociodemográficos estudiados, solo 81.3% indicaron ser solteras y dedicadas a los oficios del hogar. Se observó también que el 43.75% no refieren algún antecedente patológico familiar, sin embargo; el 18.75% refirieron antecedentes familiares de cáncer de mama y cuello y solo el 6.25% tenían antecedentes familiares de cáncer de ovario y cáncer gástrico reflejado en la tabla 3; similar a lo publicado por Gogia at col, (India-2014), donde encuentran que solo tres pacientes tenían antecedentes familiares positivos.²⁴ lo contrario con Pooja Ramesh at col, (India-2019) donde indican que hubo antecedentes familiares positivos de cáncer de mama en el 30% ($n = 3$) de las pacientes.⁹ Mientras que 87.5% no presentaron ningún antecedente personal en nuestra serie estudiada.

Existe correlación entre la duración de la vida menstrual y reproductiva de la mujer con el riesgo de desarrollar cáncer de mama, probablemente relacionado con mayor exposición a hormonas esteroideas.²⁰ En nuestra investigación en relación a los antecedentes ginecológicos y obstétricos el 68.8% de nuestras pacientes eran multíparas, es decir tenían más de I gesta; compatible con lo informado por Jesús Acosta at col, (Colombia- 2016), donde describen en relación a la paridad, que cuatro pacientes eran primigestantes, siete secundigestantes y veinte eran multigestantes.² Cabe destacar que Pooja Ramesh at col, (India-2019) reportaron que el 50% ($n = 5$) fueron primigrávidas.⁹

Se Observó en nuestro estudio que un 56,3% refiere menarquia después de los 12 años de edad, 62.5% de la población no ha utilizado métodos anticonceptivos, sin embargo el 31.3% han utilizado anticonceptivos orales (Tabla 3), al igual que lo descrito por Osmara Gelder at col, (Venezuela-2012) que indican que solamente una de las pacientes refiere que ingirió anticonceptivos orales por 3 años.¹⁰

Sonia Baulies et al, (España-2014) realiza un estudio analítico observacional, donde obtuvo que en 34 pacientes (62%) el diagnóstico se realizó en el puerperio, y en 22 (38%), a lo largo del embarazo, 6 (12%) en el primer trimestre, 4 (8%) en el segundo y 9 (18%) en el tercero;⁴ En la población de estudio el diagnóstico de cáncer de mama se realizó durante el embarazo en el 56.3% de la muestra y 43.8% fue en etapa del puerperio (Tabla 4). En la embarazadas presento la misma frecuencia antes y después de las 20 semanas con un 44.4% y en el puerperio la mayoría fue a los 12 meses, para un 57,1%.

El enfoque diagnóstico en la mujer embarazada con tumor de mama no debe ser diferente del empleado en la mujer no embarazada. Sin embargo, el diagnóstico tanto clínico como radiológico de Cáncer de mama durante el embarazo y la lactancia es difícil, debido a los cambios inducidos por las hormonas sobre el tejido mamario.⁶ La técnica de imagen inicial de elección en mujeres gestantes son los ultrasonidos, ya que es segura e inocua, y además permite diferenciar las lesiones quísticas de las sólidas.⁸

El método de primera elección más frecuente para el diagnóstico de cáncer de mama en nuestro estudio fue ultrasonido doppler mamario en un 62.5% de los casos (Tabla 5).

En correlación a las características tumorales el tipo histológico predominante fue el tipo Ductal Infiltrante en un 75%, mientras que el grado de diferenciación II tuvo el 50%. Lo que coincide con Osmara Gelder et al, (Venezuela-2012) que reportan que el tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante con 5 (71,4 %) pacientes seguido de carcinoma lobulillar invasor y un carcinoma apocrino.¹⁰ Al igual que Pooja Ramesh et al, (India-2019) con el 90% ($n = 9$) tenían carcinoma ductal invasivo.⁹

Osmara Gelder et al, (Venezuela-2012) realizan un trabajo descriptivo donde el estudio de inmunohistoquímica se realizó en 4 pacientes las cuales desde el punto de vista molecular correspondieron a una paciente para cada grupo (luminal A, luminal B, Her2 positivo y basal o triple negativo).¹⁰ Sin embargo Pooja Ramesh et al, (India-2019), indican en su estudio que el estado del receptor hormonal estaba disponible para el 90% ($n = 9$) de los pacientes de su estudio, de los cuales el 55,5% ($n = 5$) de los pacientes eran triple negativo y el resto tenía el estado del receptor positivo (ER, PR, HER-2 o todos).⁹ al igual que Gogia et al, (India-2014) que indica, la negatividad del receptor de estrógeno (ER), del receptor de progesterona (PR) y del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2 / neu) fue del 56% y 38%, respectivamente.²⁴ Con respecto a nuestro estudio cabe destacar que el 50% de la población no se realizó inmunohistoquímica, mientras que en las que si la presentaron, el subtipo triple negativo fue el predominante con un 18.75%. (Tabla 6)

Las causas en la demora del diagnóstico de esta patología durante el embarazo pueden deberse a la dificultad de la paciente en reconocer la presencia de una masa mamaria y a la tendencia del médico a excluir la posibilidad de una enfermedad maligna. Varios estudios han demostrado que existe un intervalo de 2 a 15 meses entre el reconocimiento inicial de una masa mamaria y la confirmación histológica del cáncer.⁶

En nuestro trabajo hubo predominio de los estadios avanzados; estadio IIIB con un 31.25% y el estadio IV con un 18.75% (Tabla 6); Como es descrito por Osmara Gelder et al, (Venezuela-2012), el estadio IIIA fue el más representativo con un 42,8 % que cotejándolo a trabajos anteriores se puede llegar a la conclusión que la mayoría de las pacientes con cáncer de mama y embarazo se diagnostica y tratan en estadios tardíos con enfermedad locorregional avanzada, lo que no solo pone en peligro el producto de la gestación sino también a la paciente,

debido al tratamiento oncológico al cual debe ser sometida con prontitud.¹⁰ Igualmente por Pooja Ramesh at col, (India-2019) indicando que el diagnóstico inicial, el 30% ($n = 3$) de las pacientes se clasificaron en estadio II y el 50% ($n = 5$) como cáncer de mama en estadio III.⁹ Equivalente a Gogia at col,(India-2014), donde Ocho pacientes tenían enfermedad metastásica (estadio IV) en el momento de la presentación, el hueso fue el sitio más común seguido del pulmón y el hígado, un paciente tenía estadio I, tres pacientes tenían estadio II y los 14 pacientes restantes tenían enfermedad en estadio III.²⁴

En relación al grupo en las que el diagnóstico se realizó durante la gestación, la finalización de la misma en un 55.6% se realizó mediante cesárea segmentaria; y en un 44.4% la finalización fue con edad gestacional pretérmino, solo el 22.2% finalizó posterior a las 37 semanas. (Tabla 7).

En referencia al tratamiento indicado en estas pacientes se observa que el tratamiento adyuvante de elección fue la Quimioterapia en el 81.25% de las paciente; Solo el 56.25% de las pacientes en estudio se beneficiaban con tratamiento quirúrgico por lo cual se implementó cirugía oncológica donde la técnica quirúrgica más empleada fue la Mastectomía Radical Modificada tipo Madden en un 55.6%, seguida de Mastectomía Preservadora y Mastectomía Radical con vaciamiento ganglionar, ambas con un 22.2%. (Tabla 8).

En la investigación realizada por Pooja Ramesh at col, (India-2019), La principal modalidad de tratamiento incluyó el manejo quirúrgico combinado con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. El 20% ($n = 2$) de las pacientes habían optado por una cirugía de conservación de la mama y el 70% ($n = 7$) se sometieron a una mastectomía radical modificada. La cirugía se combinó con quimioterapia (neoadyuvante / adyuvante) para todas las pacientes que se

sometieron a mastectomía radical modificada en el período prenatal. Después del parto, se administraron radioterapia y terapia hormonal según el estadio, la histopatología y el estado de los receptores hormonales. Solo un paciente fue sometido a terapia paliativa ante una enfermedad terminal con metástasis. En cuanto a los resultados obstétricos, el 50% ($n = 5$) de las mujeres tuvieron un embarazo a término.⁹

www.bdigital.ula.ve

CONCLUSIÓN

El cáncer de mama asociado al embarazo es una entidad poco común que se encuentra en aumento a nivel mundial. En nuestra población, la incidencia de Cáncer de mama asociado al embarazo fue del 0.022% para los años de estudio, parecido a las referidas por diferentes publicaciones.

Sabemos que factores de riesgos están asociados al cáncer de mama, sin embargo aún falta información acerca de los factores de riesgo de cáncer de mama asociado al embarazo; en nuestra investigación se evidencio que hay relación con historia familiar de cáncer mamario, el número de gestas, menarquia muy similar a las referidas por diferentes estudios.

La realización de la ecografía no está contraindicada durante el embarazo cuando existe verdadera indicación, en nuestra serie fue el método diagnóstico de primera elección.

La biopsia es un procedimiento que se debe realizar en aquellas lesiones de sospecha clínica y/o imagenológica; en nuestro estudio contamos con 15 pacientes las cuales se realizaron biopsia para confirmar diagnóstico, arrojando que el tipo histológico predominante fue el tipo Ductal Infiltrante en un 75% y con respecto a la clasificación molecular el subtipo triple negativo fue el principal con un 18.75%.

La primera visita obstétrica es de gran importancia, ya que luego el examen físico se dificulta por los cambios fisiológicos de la mama durante el desarrollo del embarazo; por lo cual se recomienda un examen clínico de la mama en la primera consulta prenatal. Debido a falta de conocimiento por el médico y la paciente para detectar alguna lesión sospechosa en mama, el estadio clínico de presentación, son los más avanzados.

Es necesario contar con un manejo multidisciplinario que asegure un proceso adecuado de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, durante y después de la gestación, con el fin de obtener un óptimo resultado oncológico materno y perinatal.

www.bdigital.ula.ve

RECOMENDACIONES.

- Realizar un adecuado interrogatorio en la paciente embarazada, con la finalidad de buscar factores de riesgos de 1er y 2da línea asociados con Cáncer de mama, para lograr así la prevención del mismo.
- Se debe realizar el examen mamario rutinario en la consulta prenatal y en la primera visita obstétrica y, ante cualquier anormalidad o sospecha de malignidad, solicitar el ultrasonido doppler mamario, con protección abdominal y la derivación al mastólogo.
- Se debe informar siempre detalladamente a la paciente y su pareja el diagnóstico, el pronóstico y los objetivos del tratamiento a seguir con la intención de preservar lo máximo posible la salud del binomio madre-hijo ya que estos deberán formar parte de la decisión del tratamiento a seguir.
- Es fundamental la importancia de una adecuada información en anticoncepción, como también en salud sexual y reproductiva en mujeres con cáncer de mama, para futuras gestaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Córdoba Cardona Octavi. Cáncer de mama y embarazo. Tesis por compendio de artículos. Universidad Autónoma de Barcelona. 2013
2. Hyuna Sung, Jacques Ferlay MSc, Rebecca L. Siegel et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *ca cancer j clin* 2021;0:1–41.
3. Álvarez-Tapias C, Cifuentes-Borrero R, Mosquera-Luna R, Idrobo-Quintero H, Álvarez-Roldan R. Actualización del manejo clínico del cáncer mamario asociado al embarazo. Revisión de la literatura. *Revista Facultad Ciencias de la Salud. Universidad del Cauca.* Vol 20 No. 1/Enero 2018.
4. Baulies Sonia, Cusido Maite, Tresserra Francisco, Rodríguez Ignacio, Úbeda Belén, Ara Carmen, Fábregas Rafael. Cáncer de mama asociado al embarazo: estudio analítico observacional. *Med Clin (Barc).* 2014;142(5):200–204.
5. Montañó-Serrano María , Rojo-Novó Sara, Albalat-Fernández Rosa, Novo-Cabrera Juan, La Calle-Marcos Manolo. Tratamiento del cáncer de mama en la mujer embarazada: caso clínico. *Ginecol Obstet Mex.* 2019 mayo;87(5):324-333.
6. Santiso Natalia, Sturla Ornella, Ursino Anabela, Luján Crosbie María, Calissano Mirta. Cáncer de mama asociado al embarazo. Dificultades diagnósticas. *Revista Argentina de Mastología.* 2015. volumen 34. Nº 123 págs. 99-113.

7. Salas González Efraín, Villegas Pacheco Raquel, Pérez Ávila Carlos E., Burciaga Sepúlveda Alejandra S., Castro Castro Cynthia C., y col. Cáncer de mama y embarazo. *Cir Gen.* 2014;36(4):245-250.
8. Calderay Domínguez M., Rubio Marín D., López Rodríguez M.J., Martín de Nicolás. Cáncer de mama y embarazo. *Prog Obstet Ginecol* 2003;46(2):96-100.
9. Pooja Ramesh, Saranya Srikumar, Vimaladhithan Mahendran, Sobha S. Nair¹, K. Radhamany. Pregnancy- Associated Breast Cancer: A Realistic Approach. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* <https://doi.org/10.1007/s13224-019-01249-9>.
10. Gelder Osmara, Carmona Pedro, Pacheco Franklin, Herrera Víctor, Sarmiento Pedro y col. Cáncer de mama y embarazo. *Rev Venez Oncol* 2012;24(2):148-151.
11. Soto Fuenzalida G., Martínez Acosta J.R., Pérez Tristán F.A., Garza Garzaby M.A. y col. Embarazo y cáncer de mama en el primer trimestre, reporte de un caso y revisión de la literatura. *Clin Invest Gin Obst.* 2016.
12. Heather R. Macdonald MD, FACOG. Pregnancy associated breast cancer. Hoag Hospital, Newport Beach, California. Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California. DOI: 10.1111/tbj.13714.
13. Torres Fabio, Prada Nubia. Cáncer de mama durante el embarazo. *Rev Colomb Cir.* 2011;26:285-292.
14. Selleret L., Mir O., Lass E., Darai E. Cáncer de mama asociado al embarazo. *EMC - Ginecología-Obstetricia.* Volume 53.nº3. septiembre 2017.

15. Dudenko Darya, Hidalgo Juan José, Franco Ángela, Lluch Ana, Cano Antonio. Preservación de la fertilidad de emergencia en paciente con diagnóstico de cáncer de mama durante embarazo: caso clínico. Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana/ Vol. 36 n° 1 Enero-Febrero-Marzo 2019/ 27
16. Bensadon Miguel. Cáncer De Mama Asociado Al Embarazo. Revista Argentina de Mastología 2009; 28(99): 152-162
17. Macias H. Hinck L. Desarrollo de la Glandula Mamaria. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2012 Julio-Agosto; 1(4):533-57
18. Bland, Copeland III. La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. 3era Edicion. Editorial Panamericana.
19. Rodríguez González Jannette, Rodríguez González Alicia, Triana Torres Antonio, Mendoza Taño Roxana. Conocimientos de los factores de riesgo sobre cáncer de mama en Puerto La Cruz, estado Anzoátegui, Venezuela. Revista Habanera de Ciencias Médicas 2012;11(5)673-683
20. Dr. Octavio Peralta M. Cáncer de mama: Estrategias de prevención y vigilancia según nivel de riesgo. rev. med. clin. condes - 2011; 22(4) 436-443
21. Martínez-Ramosa D, Ferrarisb C, Grecob M, Grossob I, Rudy Conti A. Carcinoma de mama durante el embarazo. Cir Esp. 2007;82(5):305-7
22. Dra. Ana Santaballa Bertrán. Cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología Medica. 2020. [Seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall-1](https://www.seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall-1)

23. Yoshida M, Buffa R, Conde I, Barchuk S, Rodríguez P, Fusari D y col. Características Clínico-Patológicas Del Cáncer De Mama Y Embarazo Estudio Retrospectivo De Caso-Control. Experiencia del Servicio de Patología Mamaria del Hospital J. A. Fernández, CABA. Revista Argentina de Mastología 2013; 32(116): 287-302.
24. U Gogia , SVS Deo , NK Shukla , BK Mohanti , V Raina. Pregnancy associated breast cancer: an institutional experience. Apr-Jun 2014;51(2):167-9. doi: 10.4103/0019-509X.138285.
25. Instituto Nacional del Cáncer [Página principal en internet] Tratamiento del Cáncer de Seno. Actualizada en febrero 2015; acceso el 08 de febrero de 2021. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
26. Rodríguez NG. Tratamiento radioterápico fraccionado adaptado del Cáncer de mama precoz, tras cirugía conservadora: Radioterapia externa, braquiterapia intersticial y Radioterapia intraoperatoria. [Tesis Doctoral] Gran Canabria. Universidad de Las Palmas de Gran Canabria. Facultad de Veterinaria. 2017
27. Acosta Jesús, Serrano Oscar, Trujillo Lina, Morales David, López David. Cáncer y embarazo: Experiencia de seis años en un centro de referencia en cáncer en un país latinoamericano (2007-2013). Rev Colomb Cancerol. 2016;20(3):117-123.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		Historia clínica <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
Nombre y Apellido		
Edad		
Estado civil		
Ocupación		
ANTECEDENTES FAMILIARES		
Cáncer de mama / Cáncer de ovario / otros		
ANTECEDENTES PERSONALES		
Cáncer de mama / otros		
ANTECEDENTES G-O		
Nulípara <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	Múltipara <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	
Edad gestacional	>20sem <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	<20sem <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>
ESTUDIOS DE IMAGEN / OTROS		
Ultrasonido <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	Mamografía <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	Biopsia <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>
TIPO HISTOLÓGICO		
Carcinoma ductal infiltrante/ otros		
INMUNOHISTOQUÍMICAS		
Luminal A	Si <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	No <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>
Luminal B	Si <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	No <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>
HER 2+	Si <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	No <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>
basal like	Si <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	No <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>
ESTADIFICACIÓN		
Estadio I/ Estadio II	Si <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	No <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>
Estadio III/ Estadio IV	Si <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	No <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>
TRATAMIENTO		
Cirugía	tipo de cirugía :	
Quimioterapia	Si / no	
Tratamiento hormonal	Si / no	
Radioterapia	Si / no	

www.bdigital.ula.ve