

SESIÓN CIENTÍFICA

Cáncer de mama asociado al embarazo. Características clínicas e histopatológicas, y tratamiento en mujeres menores a 45 años.

Julieta Serra*,
María Carolina Feldman**

RESUMEN

Introducción

Se denomina Cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE) al que se diagnostica durante la gestación y hasta un año luego del parto. Su incidencia es de 1 por cada 3000 embarazos.

La presentación clínica más frecuente es la de una masa palpable indolora con compromiso axilar en más de la mitad de las pacientes. El diagnóstico suele realizarse en estadios avanzados y con una biología tumoral desfavorable.

Existen limitaciones en los tratamientos durante el embarazo: en primer trimestre sólo mastectomía, a partir de las 14 semanas se puede indicar quimioterapia, mientras que la radioterapia, hormonoterapia y terapia molecular se encuentran contraindicadas durante todo el embarazo.

Objetivos

Comparar las características epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas y el tratamiento realizado a pacientes menores o iguales a 45 años con diagnóstico de cáncer de mama, asociado al embarazo y fuera del mismo.

*Servicio de Ginecología, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Servicio de Patología Mamaria, Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico: serrajulieta@hotmail.com,
dracarolinafeldman@gmail.com

Material y método

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional.

Utilización del Registro de Cáncer de mama (RCM) provisto por la Sociedad Argentina de Mastología actualizado a diciembre de 2019.

Se seleccionaron pacientes de 45 años o menos que presentaron cáncer de mama y luego se separaron en dos grupos: el primero conformado por pacientes embarazadas o cursando el primer año del posparto al diagnóstico (n=42), y un segundo grupo de pacientes no embarazadas/puérperas (n=3617).

Resultados

La mediana de edad al diagnóstico para las mujeres con CMAE fue de 36 años, mientras que las no gestantes fue de 41 años. La presentación clínica más frecuente fue la de masa palpable en el 85% de los casos (n=34) y 78% (n=2501) en el grupo de CMAE y no asociado respectivamente, con una mediana de tamaño tumoral clínico al diagnóstico de 30 y 20 mm. En el primer grupo el 32,5% (n=13) se presentó con axila positiva, en el segundo el 23,4% (n=848).

El Carcinoma Ductal Invasor fue el subtipo más frecuente en ambos grupos (75% y 62,2%), y predominó el GH3 (75,7 y 41,4%). El Triple negativo fue el inmunofenotipo más frecuente en CMAE (34,6%), en el otro grupo fue el Luminal A (38,8%).

La cirugía conservadora predominó en ambos grupos (61,5% en el primero y 67,3% en el segundo grupo). La LA se realizó en el 65,7% de CMAE, mientras que en el segundo grupo predominó la BGC en el 47,3%.

En el primer grupo el 62,5% recibió QT adyuvante, mientras que en el segundo lo recibió el 37,3%. El 15% de las pacientes de ambos grupos realizó QTNA. En el grupo de CMAE, el 70% de las pacientes con Her 2 + recibió terapia Anti-Her 2 y el 68% de las que presentaron RH+ realizaron hormonoterapia.

Conclusiones

Las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo se diagnostican a edades más tempranas, presentan biología tumoral más desfavorable y estadios más avanzados que las pacientes con CM no asociado al embarazo.

Predominó la cirugía conservadora como tratamiento quirúrgico en la mama, mientras que en la axila fue más frecuente la LA.

Una alta proporción de pacientes realizó quimioterapia adyuvante, coincidente con las características tumorales desfavorables.

Palabras Clave

Cáncer de mama, embarazo, tratamiento, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia molecular, hormonoterapia.

ABSTRACT

Introduction

Pregnancy-associated breast cancer (PABC) is defined as breast cancer diagnosed during pregnancy and in the first postpartum year. The incidence is 1 in 3000 pregnancies.

The most common clinical presentation is a painless palpable breast lump, with axillary involvement in more than half of the patients. Late diagnosis is usual as PABC generally presents at an advanced stage and associated with unfavorable tumor biology.

Treatment options are limited during pregnancy: in the first trimester mastectomy is recommended, starting at 14 weeks, chemotherapy may be indicated, but radiotherapy, endocrine therapy and anti Her-2 agents are contraindicated throughout pregnancy.

Objective

We aimed to compare epidemiological, clinical, and anatomopathological characteristics and the treatment administered to patients aged 45 years or younger, with PABC to patients of the same age with not pregnancy-associated breast cancer.

Material and method

We conducted a retrospective, descriptive and observational study.

We used the Breast Cancer Registry (RCM, Registro de Cancer de mama) provided by Argentine Society of Mastology for the period 2010 through 2019.

Patients aged 45 years or younger who presented with breast cancer were selected and then separated into two groups: the first group made up of women who were pregnant or in the first postpartum year at diagnosis (n=42), and a second group of patients not pregnant nor during the first year of postpartum (n= 3617).

Results

The median age at diagnosis was 36 years for women with PABC, and 41 years for non-pregnant patients. The most common clinical presentation was a palpable breast lump in 85% of cases (n=34) in the PABC group, and 78% of cases (n= 2501) in the non-associated group. The median clinical tumor size at diagnosis was of 30 and 20 mm. In the first group 32,5% presented axillary involvement, and in the second group 23,4% (n=848).

The most common subtype was Invasive ductal carcinoma in both groups (75% and 62,2%), and GH3 was predominant (75,7% and 41,4%). Triple-negative was the most common immunophenotype in PABC (34,6%), while in the second group was Luminal A (38,8%).

Lumpectomy was the most frequent surgery in both groups (61,5% in the first and 67,3% in the second group). Axillary lymphadenectomy was performed in 65,7% of the cases with PABC, while in the second group Sentinel Lymph Node Biopsy predominated in 47,3% of the patients.

Adjuvant chemotherapy was received in 62,5% of the cases in the first group and 37,3% in the second. In both groups 15% of the patients received neoadjuvant chemotherapy. In the PABC group, 70% of the patients who were Her-2 positive received Anti-Her2 agents, and 68% of the patients who were HR+ received endocrine therapy.

Conclusions

Patients with PABC are diagnosed at younger ages, have more unfavorable tumor biology and cancer is at a more advanced stage in comparison to patients with non-pregnancy-associated breast cancer.

Lumpectomy was the most frequent surgical treatment on the breast, and lymphadenectomy was the most frequent axillary treatment.

A high proportion of patients received adjuvant chemotherapy, according to adverse tumoral characteristics.

Key words

Breast cancer, pregnancy, treatment, surgery, chemotherapy, radiotherapy, biological, endocrine therapy.

INTRODUCCIÓN

Se denomina Cáncer de mama asociado al embarazo al que se diagnostica durante la gestación y hasta un año luego del parto.^{1,2} Si bien es infrecuente, el cáncer complica hasta 1 de cada 1000 embarazos a nivel global. De ellos, el cáncer de mama es el que se diagnostica con más frecuencia, siendo su incidencia aproximada de 1 por cada 3000 embarazos. Representa el 2% de los cánceres de mama y el 12-15% de los cánceres de mama en menores de 40 años.³

De acuerdo a las estimaciones de incidencia del Observatorio Global de Cáncer de la OMS en el año 2018 se diagnosticaron 21558 casos de CM en nuestro país. El subgrupo de pacientes menores a 45 años representó el 14,26% del total, correspondiendo a 3070 pacientes.^{4,5}

Es debido a su baja incidencia y la falta de estudios prospectivos que se sabe relativamente poco del cáncer de mama asociado al embarazo.⁶ Se estima que la prevalencia de cáncer de mama y embarazo aumentará debido a la tendencia mundial de las mujeres a retrasar la maternidad más allá de los 35 años de edad, período en que la incidencia del cáncer se incrementa.⁷⁻⁹

En el transcurso del embarazo va aumentando clínicamente el volumen, la firmeza y la nodularidad del tejido mamario. El tejido secretor se transforma, preparándose la glándula para la lactancia.¹⁰ Estos cambios hacen que el examen clínico sea dificultoso a medida que avanza el embarazo, por lo que se recomienda realizar el examen clínico mamario en la primera consulta prenatal donde estos cambios son menos notables.¹¹

La presentación clínica más frecuente del CMAE es la de una masa palpable indolora^{8,12} con compromiso axilar al diagnóstico en más de la mitad de las pacientes.^{13,14,15} En promedio, el diagnóstico se demora entre uno y dos meses desde la aparición de los síntomas.⁸ Por cada mes de retraso diagnóstico aumenta un 0,9% las posibilidades de compromiso ganglionar axilar.¹⁶ El diagnóstico suele realizarse en estadios más avanzados que en pacientes no gestantes.¹⁷

Al igual que el CM no asociado al embarazo, el carcinoma ductal infiltrante es el subtipo histológico más frecuentemente encontrado en el CMAE. Un alto porcentaje de pacientes presentan tumores de alto grado histológico, con receptores hormonales negativos y hasta el 30% sobreexpresa Her 2 neu.^{3,18-24} Otros autores afirman que el inmunofenotipo más frecuente es el Luminal B.^{25,26}

El cáncer de mama y embarazo presenta desafíos no sólo al momento del diagnóstico sino también al definir o instaurar el tratamiento, si bien el embarazo no debería modificar el tratamiento para el cáncer de mama, estos deberían seleccionarse para brindar seguridad fetal. Las estrategias terapéuticas se deben determinar por la biología tumoral y el estadio clínico, así como también por las preferencias de la paciente.²⁷

La mastectomía es el tratamiento quirúrgico de elección en primer trimestre ya que la RT se encuentra contraindicada durante todo el embarazo. En el segundo y tercer trimestre el tipo de cirugía se elige con el mismo criterio que fuera del embarazo ya que la RT se puede diferir al puerperio en el caso de cirugía conservadora.² Desde el punto de vista oncológico para la madre, la BGC pareciera ser un tratamiento seguro y preciso, que podría ofrecerse a pacientes seleccionadas.^{2,19,28}

La quimioterapia se puede indicar desde de las 14 semanas, periodo a partir del cual las complicaciones obstétricas y la tasa de malformaciones reportada es similar al de la población general.^{2,29} El tratamiento estándar es el mismo que fuera del embarazo basado en antraciclinas con o sin taxanos.^{19,30,31} La terapia Anti-Her 2, el tamoxifeno y la radioterapia se encuentran contraindicados durante la gestación, en caso de estar indicados se los administrará en el puerperio.^{2,8,19,31-34}

A pesar de presentarse en estadios más avanzados, con biología tumoral desfavorable y tener limitación con algunos tratamientos, la mayoría de los trabajos reportan pronóstico similar a otros cánceres de mama no asociados al embarazo ajustados por edad y es-

tadio.^{3,7,35-37} Dado que la interrupción del embarazo no mejora el pronóstico, es que no se recomienda el aborto terapéutico.^{2,35}

El diagnóstico de cáncer de mama y embarazo representa un desafío único para la paciente, su familia y el médico tratante. Debería ser seguida por un equipo multidisciplinario que conste de un mastólogo, oncólogo, obstetra, neonatólogo, psicólogo y genetista, desde el diagnóstico de la enfermedad.³¹

OBJETIVO

Comparar las características epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas y el tratamiento realizado a pacientes menores o iguales a 45 años con diagnóstico de cáncer de mama, asociado al embarazo y fuera del mismo.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional.

Utilización del Registro de Cáncer de mama (RCM) provisto por la Sociedad Argentina de Mastología de 2010 a 2019.

Se seleccionaron pacientes de 45 años o menos que presentaron cáncer de mama y luego se separaron en dos grupos: el primero conformado por pacientes embarazadas o cursando el primer año del posparto al diagnóstico, y un segundo grupo de pacientes no embarazadas ni puérperas.

Se evaluaron las siguientes variables:

- Edad al momento del diagnóstico
- Paridad: cantidad de hijos al momento del diagnóstico.
- Antecedentes familiares de CM
- Estudio genético
- Estadío clínico y patológico: se utilizó el sistema de estadificación tnm de acuerdo con la séptima edición de la clasificación del tumor primario, ganglios linfáticos y metástasis (tnm) de la American Joint Commission of Cancer (ajcc) para el cáncer de mama.

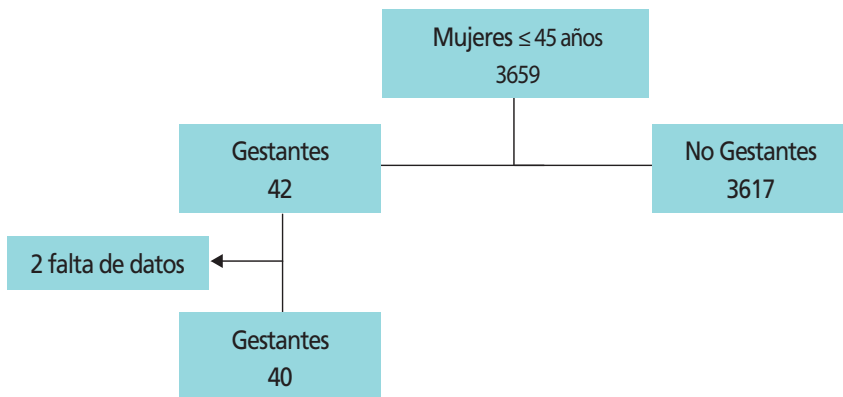
- Tipo histológico
- Grado histológico: alto (GH3), intermedio (GH2), bajo (GH1).
- Receptores Estrogénicos: expresado en forma porcentual.
- Receptores de progesterona: expresado en forma porcentual
- Sobreexpresión de Her-2-neu: positivo, negativo, indeterminado, no realizado
- Marcadores de proliferación: expresión porcentual del Ki 67
- Perfil Inmunohistoquímico: Luminal A (RE+, RP>20%, prolif.≤ 20%), Luminal B (RE+, RP<20% y/o prolif. >20% y/o GH3), Luminal B Her + (RH+ Her2neu+), Her-2-neu + (RE-RP-Her2+), Triple negativo (RE-RP-Her2-).
- Tipo de cirugía mamaria: conservadora vs mastectomía.
- Tipo de cirugía axilar: Biopsia de Ganglio Centinela, Linfadenectomía, sampling.
- Cirugía reconstructiva: reconstrucción mamaria inmediata post mastectomía vs reconstrucción mamaria diferida post mastectomía
- Indicación de Radioterapia post cirugía conservadora
- Indicación de Quimioterapia: adyuvante o neoadyuvante
- Indicación de Terapia molecular anti Her-2 neu: trastuzumab c/s/ pertuzumab
- Indicación de Hormonoterapia adyuvante: tamoxifeno, inhibidores de aromatasas, LHRH, o la combinación de los anteriores.

RESULTADOS

La población de mujeres de 45 años o menos con diagnóstico de cáncer de mama conformó una muestra de 3659 pacientes. El grupo de estudio de mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo de 45 años o menos consistió en 42 pacientes, mientras que el grupo de mujeres con cáncer de mama no asociado al embarazo fue de 3617 pacientes.

El cáncer de mama asociado al embarazo representa el 1.15% de las mujeres menores de 45 años con diagnóstico de CM.

Dentro del grupo de las pacientes embarazadas se excluyeron 2 pacientes por falta de datos para su análisis



La mediana de edad al diagnóstico de cáncer de mama para el grupo de mujeres con CMAE fue de 36 años, mientras que para el grupo de mujeres con cáncer de mama no asociado al embarazo fue de 41 años.

En el primer grupo encontramos que el 2,5% de las pacientes (n=1) cursaban su primer embarazo al diagnóstico.

Se encontró un 27,5% de pacientes (n=11) en el grupo de CMAE con antecedentes familiares de cáncer de mama, mientras que en el segundo grupo fue un 25,5% (n= 960).

De las pacientes con CMAE ninguna realizó el estudio genético para detectar mutación BRCA 1 – BRCA 2. En el segundo grupo el 1,96% de las pacientes (n=71) realizó el estudio. Hubo 21 resultados positivos, correspondiendo al 29,6%: para BRCA-1 corresponde el 16,9% (n=12), mientras que para BRCA-2 fueron positivos 12,7% (n=9).

La presentación clínica más frecuente fue la de masa palpable en el 85% de los casos (n=34) y 78% (n=2501) en el grupo de CMAE y no asociado respectivamente. La mediana de tamaño tumoral clínico al diagnóstico fue de 30 y 20 mm para el primer y el segundo grupo respectivamente. Respecto a la presentación clínica axilar en el primer grupo el 32,5% (n=13) se presentó con axila positiva, mientras que en el segundo grupo fue del 23,4% (n=848).

Se presentó como carcinoma bilateral en el 7,5% (n=3) del grupo de CMAE, mientras que en el otro grupo se presentó en el 3,2% (n=116).

El CMAE se presentó clínicamente en los siguientes estadios: E 0: 5% (n=2), E I: 32% (n=13), E II: 42,5% (n=17), E III: 20% (n=8). Ninguna paciente se presentó en estadio IV. En el grupo de CM no asociado al em-

barazo se presentó de la siguiente forma: E 0: 10,7% (n=342), E I: 38% (n=1217), E II: 38,6% (n=1233), E III: 11,6% (n=371), E IV: 1,1% (n=34). Se excluyeron de este análisis 420 pacientes por falta de datos. Gráfico 1.

En cuanto a la estadificación anatomopatológica el grupo de CMAE se presentó: en Estadio 0: el 5,9%, E I: 23,5%, E II: 32,3%, E III: 38,2%, E IV: 0%. En el segundo grupo fue: E 0: 12%, E I: 39,5%, E II: 35,5%, E III: 11,9%, E IV: 1,1%. Se excluyeron del análisis las pacientes que realizaron QTNA de ambos grupos, y del segundo grupo 550 pacientes por falta de datos.

La variedad histológica más frecuente fue el Carcinoma Ductal Invasor en ambos grupos (75% y 62,2% en el primer y segundo grupo respectivamente), seguido por el Carcinoma Lobulillar Infiltrante y el Carcinoma Ductal In Situ (CDIS). Ver tabla 2.

El grado histológico más frecuente para ambos grupos fue GH3: 75,7% (n=25) en el primer grupo y 41,4% (n=966) en el segundo. Gráfico 2.

Se informó Invasión linfo-vascular (ILV) positiva en el 35% (n=14) de las pacientes con CMAE y en el 49,3% (n=1785) de las no asociado al embarazo.

En el primer grupo encontramos pacientes con RE+ en un 62,5% (n=25), un 60% con RP+ (n=24), 25% Her 2 + (n=10) y un 22,5% (n=9) negativos para los tres marcadores. En el segundo grupo la distribución fue: RE+ 67% (n=2428), RP+ 57,6% (n=2084), Her 2 + 10,1% (n=366) y 7,7% (n=279) negativos para los tres marcadores.

Analizando el inmunofenotipo encontramos que en el grupo de CMAE se obtuvo un 65% de la muestra (26/40) con información completa, mientras que el 35% no se pudo clasificar por falta de uno o más datos. En el segundo grupo se pudo analizar el 46,2% de la muestra (n=1673). El inmunofenotipo más frecuente en el CMAE fue el Triple negativo en un 34,6% (n=9), seguido por Luminal B Her+ en un 23%(n=6); en el otro grupo la variedad más frecuente fue el Luminal A con un 38,8% (n= 649). Ver tabla 2 y gráfico 3.

El tratamiento se especifica en la Tabla 3.

El tratamiento quirúrgico más frecuente fue la cirugía conservadora en ambos grupos. En el primer grupo se realizó en el 61,5% (n=24), mientras que en el segundo se realizó en un 67,3% (n=2186).

Respecto al tratamiento quirúrgico en axila en el primer grupo el 65,7% (n=23) realizó Linfadenectomía axilar, el 22,85% (n=8) sólo BGC, el 5,7% (n=2) realizó BGC + LA, el 5,7% (n=2) no realizaron ciru-

gía axilar. En el segundo grupo el 37,2% (n=1218) realizó LA, el 47,3% (n=1548) realizó BGC, el 1,92% (n=63) realizó BGC + LA, el 1,9% (n=62) sampling, no realizaron estudio axilar el 11,6% (n=380).

De las 11 pacientes que se sometieron a BGC en el grupo de CMAE, se realizó el procedimiento con gamma probe en el 63,6% (n=7), con azul patente en el 9,1% (n=1) y método combinado en el 27,3% (n=3). En el segundo grupo se realizó el procedimiento con gamma probe en el 43,4% (n=701), con azul patente en el 20,7% (n= 334) y método combinado en el 35,9% de las pacientes (n=579).

De las pacientes que realizaron mastectomía, en el grupo de CMAE realizaron reconstrucción el 20% de las pacientes (n=3): 1 en forma inmediata y 2 en forma diferida; el 73,3% (n=11) no realizó reconstrucción y el 6,7% (n=1) no se conoce el dato. En el segundo grupo realizó reconstrucción mamaria el 49,8% (n= 530): 352 pacientes en forma inmediata y 178 en forma diferida, el 46,9% (n= 499) no realizó reconstrucción, y en el 3,3% (n=35) se desconoce el dato. Ver tabla 3.

Respecto a la Radioterapia en pacientes que realizaron tratamiento conservador, el 100% de las mismas recibió el tratamiento adyuvante correspondiente. En el grupo de CMAE correspondió a 18 pacientes, mientras que en el grupo de CM no asociado al embarazo fueron 1539 pacientes. En ambos grupos se excluyeron para este análisis a las pacientes con falta de datos.

El 62,5% de las pacientes con CMAE (n=25) recibió quimioterapia adyuvante, mientras que en el segundo grupo lo recibió el 37,3% (n=1348).

En el grupo de CMAE que realizó QT adyuvante: el 32% (n=8) recibió ciclofosfamida (C) + doxorrubicina (A) en 4 o 6 ciclos, el 48% recibió AC + Paclitaxel (n=12), el 8% recibió CMF (n=2). En el otro grupo el 32,6% recibió AC + Paclitaxel (n=440), 31% recibió AC (n=420) y el 13,5% (n=182) recibió CMF.

El 15% de las pacientes con diagnóstico de CMAE realizó Quimioterapia Neoadyuvante (6/40). De acuerdo al estadio clínico, el 33,3% (n=2) se encontraba en E II, mientras que el 66,6% (n=4) en E III. En el segundo grupo el porcentaje de pacientes que realizó QTN fue del 15,7% (n=568). Ver tabla 4.

En el 100% de las pacientes con CMAE que realizaron QTNA se encontró enfermedad residual en la AP. En el otro grupo el 74,9% presentó enfermedad residual, mientras que el 15,1% presentó respuesta patológica completa (pCR) (n=76). Ver tabla 5.

De las 10 pacientes del grupo de CMAE con sobre expresión de Her-2-neu, (Her+RH- o Her+RH+) el 70% (n=7) realizó terapia molecular con Trastuzumab. Ninguna realizó tratamiento con doble bloqueo. En el segundo grupo de las 366 pacientes Her +, el 48,9% (n=179) realizó terapia molecular: 93,8%(n=168) con trastuzumab y 2,8%(n=5) con doble bloqueo trastuzumab-pertuzumab. Se excluyeron 6 pacientes por falta de datos (3,4%).

El 68% (17/25) de las pacientes del primer grupo con RH+ realizaron hormonoterapia, mientras que en el segundo realizó el tratamiento el 72,9% de las pacientes (1771/2428). El tipo de tratamiento se especifica en la tabla 3.

Tabla 1. Características clínicas.

	CMAE n(%)	CM no asociado al embarazo n(%)
Edad		
Mediana	36	41
Paridad		
0	1 (2,5%)	714 (19,7%)
1-3	32 (80%)	2168 (59,9%)
> 3	4 (5%)	260 (7,2%)
SD	3 (7,5%)	475 (14,1%)
Antecedente familiar BRCA 1 – 2	11 (27,5%)	950 (25,5%)
n positivas/ n testeadas	0	21/71
Carcinoma bilateral	3 (7,5%)	116(3,2%)
Masa palpable	34 (85%)	2501 (78%)
Tamaño Tumoral		
Mediana (mm)	30	20
Axila		
N0	27 (67,5%)	2349 (73,5%)
N+	13 (32,5%)	830 (25,95%)
Nx	0	18 (0,56%)
Estadío clínico		
0	2 (5%)	342 (10,7%)
I	13 (32,5%)	1217 (38%)
II	17 (42,5%)	1233 (38,6%)
III	8 (20%)	371 (11,6%)
IV	0	34 (1%)

Tabla 2. Características tumorales.

	CMAE n(%)	CM no asociado al embarazo n(%)
Estadio patológico		
0	2 (5,9%)	300(12%)
I	8 (23,5%)	987 (39,5%)
II	11 (32,3%)	888 (35,5%)
III	13 (38,2%)	298 (11,9%)
IV	0	26 (1,1%)
Tipo Histológico		
Ductal invasor	30 (75%)	2250 (62,2%)
Lobulillar	4 (10%)	268 (7,4%)
CDIS	2 (5%)	331 (9,1%)
Mixto	1 (2,5%)	79 (2,18%)
Mucinoso	1 (2,5%)	53 (1,46%)
Tubular	0	53 (1,46%)
Papilar	1 (2,5%)	32 (0,88%)
Medular	0	31 (0,86%)
Otros	1 (2,5%)	520 (14,4%)
Grado histológico		
G1	2 (6,1%)	414 (17,7%)
G2	6 (18,2%)	953 (40,9%)
G3	25 (75,7%)	966 (41,4%)
ILV		
Presente	14 (35%)	1785 (49,3%)
Ausente	18 (45%)	754 (20,84%)
SD	8 (20%)	1078 (29,8%)
Inmunohistoquímica		
Receptores Estrogénicos +	25 (62,5%)	2428 (67,1%)
Receptores de progesterona +	24 (60%)	2084 (57,6%)
Her2 neu +	10 (25%)	366 (10,1%)
TN	9 (22,5%)	279 (7,7%)
Inmunofenotipo		
Luminal A (RE+, RP>20, prolif. ≤20%)	4 (15,4%)	649 (38,8%)
Luminal B (RE+ prolif. >20% y/o RP<20)	3 (11,5%)	382 (22,8%)
Luminal B Her2 +(RE+RP+HER+)	6 (23%)	236 (14,1%)
Her2 +(RE-RP-HER+)	4 (15,4%)	127 (7,6%)
Triple Negativo (RE-RP-HER-)	9 (34,6%)	279 (16,7%)

Tabla 3. Tratamiento.

	CMAE n(%)	CM no asociado al embarazo n(%)
Tipo de Cirugía		
Conservadora	24 (61,5%)	2186 (67,3%)
Mastectomía	15 (38,5%)	1064 (32,7%)
Cirugía Axilar	35	3271
BGC	8 (22,85%)	1548 (47,3%)
LA	23 (65,7%)	1218 (37,2%)
No cirugía	2 (5,7%)	380 (11,6%)
BGC + LA	2 (5,7%)	63 (1,92%)
Sampling	0	62 (1,9%)
Reconstrucción		
Inmediata	1 (6,7%)	352 (33,1%)
Diferida	2 (13,3%)	178 (16,7%)
No realizó	11 (73,3%)	499 (46,9%)
Sin Dato	1 (6,7%)	35 (3,3%)
Radioterapia (CC)		
Si	18(75%)	1539 (70,4%)
SD	6 (25%)	647 (29,6%)
Quimioterapia	25 (62,5%)	1348 (37,3%)
AC-Paclitaxel	12(48%)	440 (32,6%)
AC	8 (32%)	420 (31%)
CMF	2 (8%)	182 (13,5%)
SD	3(12%)	183 (13,6%)
Neoadyuvancia	6 (15%)	568 (15,7%)
Anti HER 2		
Si realizó	7/10 (70%)	179/366 (48,9%)
SD	3/10 (30%)	175/366 (47,8%)
No realizó	0	12/366 (3,3%)
Hormonoterapia	17/25 (68%)	1771/2428 (72,9%)
Tamoxifeno (T)	11 (64,7%)	1370 (77,4%)
T + LHRH	3 (17,6%)	179 (10,1%)
T + IA	2 (11,8%)	73 (4,1%)
Inhibidores de Aromatasa (IA)	0	41 (2,3%)
IA + LHRH	0	1,90%
LHRH	1 (5,9%)	13 (0,73%)
IA + LHRH + T	0	13 (0,73%)
SD	0	2,80%

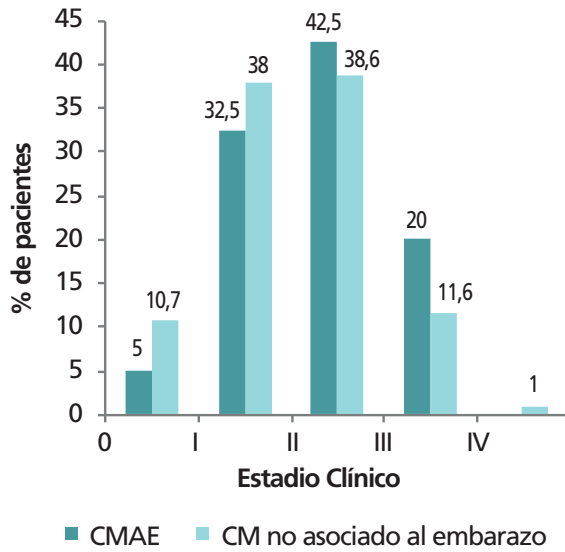


Gráfico 1. Estadificación clínica según los grupos.

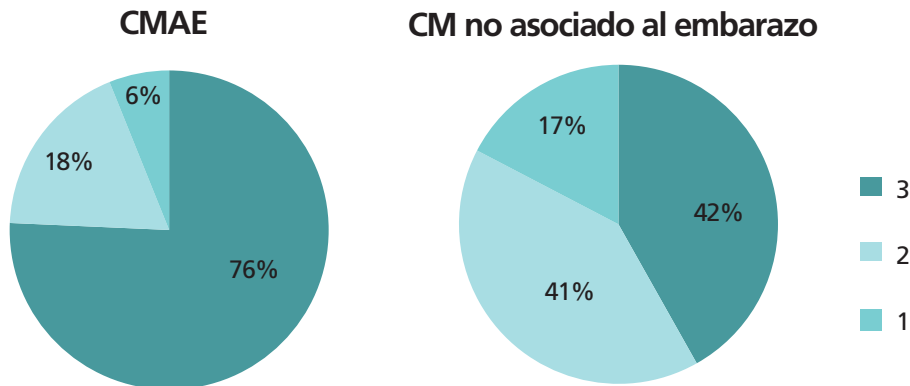


Gráfico 2. Comparación de pacientes según el Grado Histológico expresado en forma porcentual.

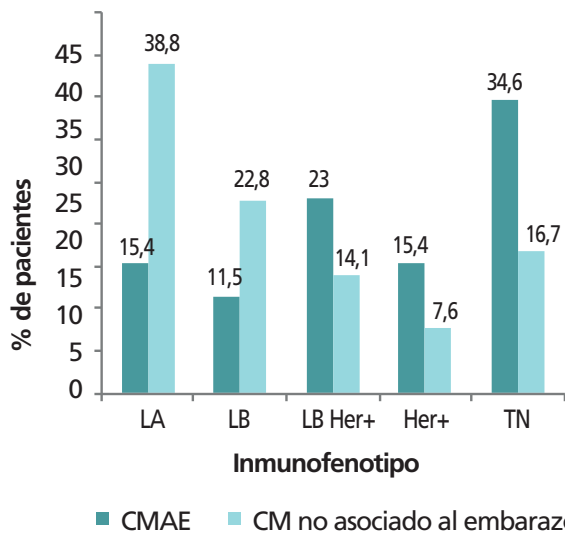


Gráfico 3. Comparación de inmunofenotipo entre los dos grupos, en forma porcentual.

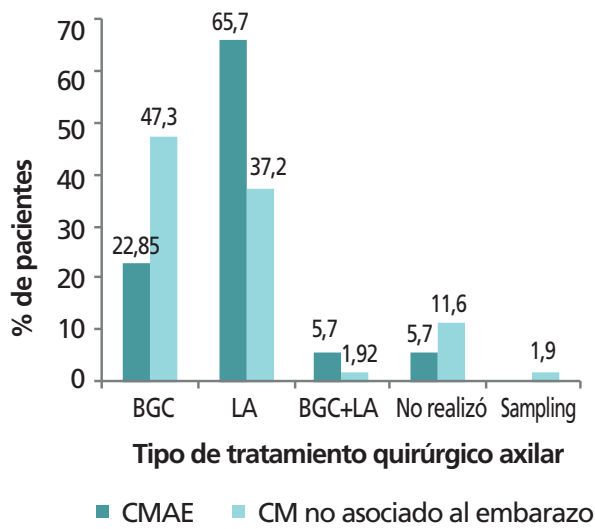


Gráfico 4. Tipo de tratamiento quirúrgico axilar.

Tabla 4. Quimioterapia Neoadyuvante.

Estadio Clínico	CMAE n(%)	CM no asociado al embarazo n(%)
0	0	0
I	0	14 (2,6%)
II	2 (33%)	287 (52,3%)
III	4 (66%)	238 (43,4%)
IV	0	10 (1,8%)

Tabla 5. Respuesta patológica a la Quimioterapia Neoadyuvante.

	CMAE n(%)	CM no asociado al embarazo n(%)
Respuesta patológica completa		76 (15,1%)
Enfermedad residual	6 (100%)	331 (65,8%)
Enf residual mínima (<1cm)		75 (14,9%)
RCB 0		6 (1,2%)
RCB 1		2 (0,4%)
RCB 2		6 (1,2%)
RCB 3		7 (1,4%)

DISCUSIÓN

En coincidencia con los resultados de este estudio, la mediana de edad al diagnóstico de cáncer de mama asociado al embarazo es menor en comparación a las mujeres de edad similar con CM no asociado al embarazo. Amant y col.³⁶ describieron para el grupo de pacientes con CMAE una mediana de 33 años y para el grupo de CM no asociado al embarazo 41 años. Feng y col.³⁵ y O'Sullivan y col.²⁰ describieron una mediana de edad de 34 y 37 años al diagnóstico para el primer y segundo grupo respectivamente, siendo estas diferencias significativas.

Al igual que O'Sullivan y col.²⁰, Han y col.²⁶ en un estudio del año 2020 reclutó 203 pacientes con CMAE, concluyó que éste es más frecuente en pacientes multíparas que en nulíparas, lo cual coincide con los resultados de este estudio donde el 2,5% de las pacientes (n=1) con CMAE eran primíparas.

Gooch y col.¹⁷ encontraron un 28% de pacientes con CMAE y antecedentes familiares de CM, lo cual coincide con este estudio que fue del 27,5%. En cambio, Gentilini y col.³⁸ lo describieron en el 36,8% de las pacientes con CMAE, ahora bien si tienen en cuenta sólo los antecedentes de primer grado el porcentaje es del 15,8% cercano al de nuestro estudio que fue del 17,5%. También obtuvo un resultado similar Johansson y col.³⁹ en una cohorte de más de 3 millones de mujeres, donde el 13,3% de las pacientes con CMAE tenían un antecedente de primer grado de CM.

Mientras que en el grupo de CMAE no hubo pacientes testeadas para BRCA, en el grupo de CM no asociado al embarazo la positividad para BRCA 1 – 2 fue del 29,6% entre las pacientes testeadas (21/71). Estos resultados difieren de la bibliografía consultada: Amant y col.⁸ encontraron que hasta el 9% de las pacientes con cáncer de mama a edades tempranas presentaron mutaciones BRCA 1 y 2. Loibl y col.¹⁹ describen que en mujeres jóvenes con CMTN la probabilidad de detectar una mutación BRCA es de aproximadamente el 20%. Greenup y col.⁴⁰ encontraron una mutación para BRCA en el 44% de las pacientes menores a 40 años con CMTN.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que existe un sesgo respecto al porcentaje de pacientes BRCA mutadas, ya que si tenemos en cuenta el total de pacientes del grupo de no gestantes la cantidad de pacientes testeadas fue del 1,96% (71/3617) y el porcentaje de mutadas sobre el total del grupo es del 0,6% (21/3617). Si bien se debería ofrecer asesoramiento genético en oncología a pacientes con CMAE,

sobre todo a las que tienen antecedentes familiares de CM o diagnóstico histológico de CMTN,^{30,41,42} el estudio tiene un alto costo y no lo cubren todas las obras sociales y prepagas, y muchas pacientes no tienen ningún tipo de cobertura. Una de las probables causas por las que se testearon pocas pacientes podría ser que las mismas no hayan sido derivadas al consultorio de asesoramiento genético, o bien que habiendo sido derivadas no hayan podido realizar el estudio por su costo.

En coincidencia con este estudio donde la presentación clínica más frecuente del CMAE es la de masa palpable en el 85% de las pacientes, otros estudios lo describieron en un rango entre el 71 y 93%.^{15,17,21}

Yoshida y col.¹⁵ encontraron en su población de pacientes con CMAE un 9,4% de carcinoma bilateral, y sin diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control de pacientes no gestantes de edad similar. Estos resultados son similares a los encontrados en el presente estudio.

Diferentes estudios encontraron al diagnóstico un alto porcentaje afectación axilar: mientras que Hahn y col.¹³ describieron un 70% de afectación axilar al diagnóstico, Middleton y col.⁴³ lo describieron en el 79% de las pacientes, Yoshida y col.¹⁵ en el 74%, Taskin y col.²¹ en un 53%. En el presente estudio encontramos un 32% de pacientes con axila clínicamente positiva al diagnóstico, cuando evaluamos los resultados patológicos este porcentaje asciende al 45% en las pacientes con CMAE. Esta diferencia en menos respecto a la bibliografía consultada podría deberse a que se trata de poblaciones y periodos diferentes. Los dos primeros estudios pertenecen a MD Anderson en Estados Unidos, y el último es originario de Turquía. Si bien el estudio de Yoshida y col. fue realizado en base a pacientes del Hospital Fernández de la CABA, abarcó un periodo de tiempo anterior que el que utilizamos para este estudio (1987-2011 vs 2010-2019). Además, los datos cargados al RCM provienen no sólo de centros públicos de la CABA, sino de centros privados de la CABA y del resto del país, con lo cual el tipo de población y el acceso a la salud es más diverso.

En este estudio encontramos que los E 0 y I representan para las pacientes con CMAE el 29,4% del total, mientras que para el segundo grupo representa el 51,5%. El estadio III del grupo de CMAE supera por más del triple al grupo de CM no asociado al embarazo: 38,2% vs 11,9%. El estadio II y IV es similar comparativamente entre los grupos.

Algunos estudios afirman que el CMAE se presenta en estadios más avanzados en comparación a la población general, debido a las modificaciones gravídicas que ocurren en la mama durante la gestación,

y que dificultan el diagnóstico de la enfermedad, demorándolo, y por lo tanto realizándolo de manera más tardía.^{15,44,45} Gooch y col.¹⁷ encontraron que las pacientes con CMAE presentaron la enfermedad en estadios más avanzados: el 50% estadios II y III, mientras que en el grupo de CM no asociado al embarazo el 70% se presentó en E 0 y I. En tanto O'Sullivan²⁰ encontró estadios similares entre CMAE y no asociado al embarazo de mismo rango etario, por lo que lo relacionó a la edad y no al embarazo y/o puerperio.

En coincidencia con los resultados del presente trabajo, diversos estudios reportan al carcinoma ductal infiltrante y el alto grado histológico como la presentación más frecuente del cáncer de mama asociado al embarazo.^{8,17,19,20,21,24,25} También reportan baja expresión de Receptores Hormonales y mayor expresión de HER 2 neu.^{8,17,19,21,24} Tanto Amant y col.⁸ como Becker²⁴ aseguran que la asociación es por edad y no por el embarazo.

Azim y col.²⁵ encontraron que el inmunofenotipo más frecuente fue Luminal B en el 49% de los casos, similar al grupo control de pacientes no asociado al embarazo del mismo rango etario. Han y col.²⁶ describieron al Luminal B como el subtipo más frecuente en el 38%, seguido por TN en el 30%, siendo estas diferencias significativas con respecto al grupo control donde el subtipo más frecuente fue el Luminal A en el 51%.

En estos últimos dos estudios el grupo "Luminal B" incluye al subgrupo de Luminal B - Her+. Nosotros en el análisis separamos este subgrupo ya que el planteo quimioterápico es diferente y en el caso de las embarazadas no estaría indicado el tratamiento anti-Her 2 durante la gestación ya que el trastuzumab se encuentra contraindicado por producir oligoamnios. Ahora bien, cuando los agrupamos el resultado es del 34,6%, igualando a los Triple negativos dentro del grupo de CMAE, y aproximándose también al valor presentado por Han.

También tenemos que tener en cuenta que el 35% de la muestra fue excluida de la clasificación por faltar uno o más datos. La mayoría de estas pacientes (11/14) tenían expresión de RH+ pero no pudieron ser clasificadas por faltar el resultado del Her 2, con lo cual proporcionalmente tendríamos una mayor población de Luminales A y B, y descendería el porcentaje de Her 2+ y TN.

Si bien en ambos grupos predominó la cirugía conservadora por sobre la cirugía radical (61,5 y 67,3%), resulta dificultoso poder arribar a una conclusión respecto a la elección del tratamiento quirúrgico,

ya que contamos con la limitación de no saber en qué momento del embarazo se realizó el diagnóstico, y por lo tanto el tratamiento. En principio pareciera ser que se aplicó el mismo criterio que fuera del embarazo: aquellas pacientes con indicación de neoadyuvancia lo recibieron (15% en ambos grupos), y aquellas con indicación de cirugía primaria comenzaron con el tratamiento quirúrgico.

Algunos estudios reportan una mayor proporción de mastectomía en pacientes gestantes vs no gestantes, Gooch y col.¹⁷ tuvieron un 57,8% en gestantes vs 29,7% en no gestantes con diferencias significativas. Esto se debió a la presentación de estadios más avanzados de la enfermedad en el grupo de CMAE (50% en estadios II y III, mientras que las no gestantes 70% E 0 y I).

En el MD Anderson¹³ en un estudio prospectivo las pacientes con CMAE que recibieron QT durante la gestación fueron divididas en dos ramas: 32 pacientes recibieron QT adyuvante y 25 QTNA. De las pacientes que recibieron la QT adyuvante el 81% realizó mastectomía para el control local de la enfermedad. Comparativamente, las que realizaron QTNA tenían una mayor proporción de estadios avanzados (56% vs 38% de E III), pero luego del tratamiento una mayor cantidad de pacientes realizó cirugía conservadora respecto al grupo de tratamiento adyuvante (37 vs 19%).

En cambio, tanto Amant y col.³⁶ como O'Sullivan y col.²⁰ no encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento (gestantes vs control). Lee y col.⁴⁶ concluyeron que evaluando el riesgo/beneficio de la cirugía durante el embarazo, la misma no debiera ser demorada cuando su indicación es precisa. Algunos estudios sugieren que esperar al posparto para que involucionen las modificaciones gravídicas aumenta el potencial metastásico del tumor, por lo tanto es importante realizar la cirugía lo antes posible previo al nacimiento.⁴⁷

La BGC se ha convertido en el procedimiento estándar para estadificación axilar en pacientes con CM y axila clínicamente negativa. Con el mismo criterio se realiza en estadios tempranos de Cáncer de mama asociado al embarazo. Sin embargo, no está recomendado realizar el procedimiento con colorantes durante el embarazo (Iso-sulfán, Azul Patente, Azul de metileno): antiguamente se los utilizaba en procedimientos obstétricos y se observó un efecto teratógeno y aumento de mortalidad fetal, por lo que se encuentran contraindicados.^{2,48} Además, poseen una incidencia de hasta el 2% de reacciones alérgicas, en su mayoría leves, pero con la posibilidad de que ocurra un shock anafiláctico lo que pone en riesgo de vida a la paciente.⁴⁹

Raut y col.⁵⁰ indicaron la administración preoperatoria de corticoides y antihistamínicos a las pacientes que iban a ser sometidas a BGC con Isosulfán para prevenir la reacción alérgica, encontraron que esta medida redujo la severidad de las reacciones alérgicas, pero no hubo una reducción en su incidencia.

Por otro lado, Gentilini y col.⁵¹ en 2004 realizaron un estudio en pacientes no embarazadas donde se midió la dosis de TC 99 una vez inyectado en diferentes zonas del cuerpo. Notaron que la mayor parte de la dosis permanecía en el sitio de inyección y la axila homolateral. Mientras que solo en el 11% de pacientes se llegó a detectar en epi e hipogastrio, en una dosis por debajo del umbral teratogénico. Luego en el año 2010²² realizaron un estudio prospectivo en el que 12 pacientes embarazadas recibieron dosis bajas de Tecnecio 99 (Tc 99) para realizar la BGC. Realizaron un seguimiento promedio de 32 meses de los niños nacidos de esos embarazos. 11 no tuvieron complicaciones y uno fue operado a los 3 meses de vida por un defecto septal ventricular subaórtico. Este defecto había sido hallado por ecografía en semana 21 de gestación, 5 semanas antes de realizar la BGC, motivo por el cual no encontraron relación con el procedimiento. Al momento de la publicación evolucionaba sin complicaciones con 43 meses de seguimiento. Este estudio concluyó que la BGC utilizada con bajas dosis de TC 99 es un procedimiento que se puede realizar de manera segura y con riesgo despreciable para el feto, con el beneficio de realizar una cirugía axilar menos invasiva que la linfadenectomía axilar, en pacientes en estadios tempranos y axila clínicamente negativa.

Han y col.²³ realizaron un estudio multicéntrico que reclutó 145 embarazadas con CM y axila clínicamente negativa, obtuvo resultados similares. Utilizaron tanto el Tc99 como el colorante. Tuvieron una tasa de detección del 99,3% y con un seguimiento promedio de 48 meses la recaída axilar fue del 0,7%. Estos resultados son comparables con los de pacientes no gestantes y apoyan el uso de BGC en pacientes CMAE. Por último, recomienda inyectar el TC 99 el mismo día del procedimiento para minimizar la exposición fetal al coloide.

Diversos estudios aunque de poca cantidad de pacientes han utilizado tanto el Tc 99 como el colorante azul para la identificación del ganglio centinela, reportando alta tasa de identificación y sin riesgos para el feto.⁵²⁻⁵⁴ Sin embargo, las guías del NCCN del año 2020² refieren que la evidencia es insuficiente para realizar recomendaciones respecto al uso de BGC en mujeres embarazadas y del TC99, por lo tanto se debería individualizar su uso. Por otro lado, contraindica el uso de colorantes para realizar la BGC.

Estos resultados son importantes dado que en nuestra población de CMAE se realizó como principal procedimiento la linfadenectomía axilar en el 65,7% (n=23), de ellas el 26% (6/23 pacientes) tuvo la totalidad de ganglios negativos, por lo tanto, en estas pacientes podría haberse realizado BGC y evitar la LA.

Encontramos que el tratamiento QT neoadyuvante, la radioterapia y la hormonoterapia, fueron realizadas en ambos grupos en proporciones similares de pacientes. No es el mismo caso para la QT adyuvante donde las pacientes con CMAE realizaron el tratamiento en un 52,5% vs 37,3% las del segundo grupo. En este caso podemos suponer que se utilizaron los mismos criterios de selección que en el CM no asociado al embarazo, debido a que las pacientes con CMAE presentaron una biología tumoral más desfavorable y estadios más avanzados.

Tanto la QT adyuvante como neoadyuvante utilizada en pacientes con CMAE fue la misma que se utiliza de primera línea fuera del embarazo: AC ± Paclitaxel en el 80%. La mayoría de los trabajos recomiendan la utilización de AC ya que se las considera drogas seguras a partir de las 14 semanas de embarazo, donde la tasa de complicaciones y de malformaciones es similar a la población general.^{19,29,30,31,37} Sin embargo, la evidencia aún es insuficiente para recomendar el uso de taxanos en forma generalizada durante el embarazo.²

El German Breast Group en el informe anual del año 2019, reportó que la QTNA en pacientes con CMAE, administrada durante el embarazo o en el posparto tiene la misma tasa de pCR que en pacientes no embarazadas.⁵⁵ Estos datos difieren con los de nuestro trabajo donde la pCR fue del 15,1% para el grupo de no gestantes, mientras que en el grupo de CMAE no se observó pCR. Esto puede deberse al pequeño número de pacientes que realizó QTNA (n=6), lo cual puede llegar a ser un sesgo.

Dentro de las pacientes Her 2 +, el 70% de las pacientes con CMAE y el 48,9% del segundo grupo recibieron tratamiento Anti-Her 2. Del resto de las pacientes positivas no contamos con los datos respecto a la administración de terapia molecular. En el caso del grupo de CMAE sería lógico pensar que su administración se realizó en el puerperio, ya que el trastuzumab se encuentra contraindicado durante el embarazo por producir oligoamnios y aumentar la morbilidad fetal.^{2,32,33,56}

El CMAE constituye una entidad poco frecuente, sin embargo según la bibliografía consultada pareciera encontrarse en aumento. Si bien

este trabajo es descriptivo y retrospectivo, nos permite tener una visión de la situación actual en nuestro país respecto a las características clínico-patológicas y tratamiento que reciben las pacientes con CMAE. Podría plantearse para futuros trabajos otro tipo de resultados como la sobrevida libre de enfermedad (que para algunos autores es menor en mujeres de 45 años o menos)⁵⁷ sobrevida global, y los resultados perinatales.

Trabajos recientes ya no engloban a todas las pacientes de CM asociado al embarazo de acuerdo a su definición propiamente dicha, sino que lo subdividen en Cáncer de mama durante el embarazo y CM diagnosticado en el puerperio/lactancia, ya que en este último grupo no existe limitación para el inicio del tratamiento. Si bien existen controversias al respecto, algunos estudios plantean peor pronóstico para aquellas diagnosticadas en el puerperio⁴⁹, aunque otros encontraron resultados similares para las embarazadas y puérperas.²⁰

CONCLUSIÓN

Como conclusión podemos decir que las pacientes del Registro de Cáncer de Mama de la SAM con cáncer de mama asociado al embarazo, al igual que la bibliografía internacional, se diagnostican a edades más tempranas que en mujeres no gestantes, son generalmente pacientes multíparas y en 1/4 de los casos presentan antecedentes familiares de CM.

La presentación clínica más frecuente es la de una masa palpable. Los tumores son de mayor tamaño, una mayor proporción de pacientes presenta compromiso axilar al diagnóstico y por lo tanto el estadio es mayor que en pacientes con CM no asociado al embarazo.

En coincidencia con la bibliografía consultada el tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal invasor, existe una mayor proporción de alto grado histológico y el inmunofenotipo es más desfavorable.

En ambos grupos predominó la cirugía conservadora como tratamiento quirúrgico en la mama, a pesar de presentarse en estadios más avanzados en el grupo de CMAE. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico axilar fue más radical en este último grupo, predominan-

do la linfadenectomía axilar por sobre la BGC, con un porcentaje de pacientes que podría haberse beneficiado de una cirugía menos agresiva.

Una alta proporción de pacientes realizó quimioterapia adyuvante, coincidente con las características tumorales desfavorables. En tanto no hubo una distinción respecto a la RT, la QTNA y la HT respecto a las mujeres con CM no asociado al embarazo.

Para poder realizar el diagnóstico en estadios más tempranos y tener alta tasa de cirugía conservadora es de vital importancia que las mujeres en edad fértil realicen anualmente el examen mamario con su ginecólogo previo a la búsqueda del embarazo, y una vez embarazadas que el obstetra lo realice en forma trimestral. Una vez sospechado el diagnóstico, debería confirmarse histológicamente con la mayor celeridad, para iniciar el tratamiento apropiado sin dilaciones.

REFERENCIAS

1. Vashi R, Hooley R, Butler R, et al. "Breast Imaging of the Pregnant and Lactating Patient: Imaging Modalities and Pregnancy-Associated Breast Cancer". 2013. *AJR*: 200. 321-328 ◀
2. NCCN Guidelines Version 6.2020 Breast Cancer. www.nccn.org ◀◀◀◀◀◀
3. Instituto Roffo. Pautas en oncología 2018: Cáncer de mama y embarazo. <http://institutooffo.uba.ar/wp-content/uploads/2018/10/25-C%C3%81NCER-DE-MA-MA-Y-EMBARAZO.pdf> ◀◀
4. Instituto Nacional del Cáncer. <http://argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia> ◀
5. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/> ◀
6. Bae SY, Kim KS, Kim JS, et al. Neoadjuvant chemotherapy and prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a time-trends study of the Korean breast cancer registry database. *Journal of Breast Cancer*. 2018; 21(4): 425-432. ◀
7. Bensadon M. Cáncer de mama asociado al embarazo. *Revista Argentina de Mastología* 2009; 28 (99): 152-162. ◀◀
8. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *European Journal of Cancer*. 2010; 46: 3158-3168. ◀◀◀◀◀
9. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG* 2012; 119: 1572-1582. ◀
10. Sarquis F. Evaluación ecográfica de pacientes embarazadas y en período de lactancia. Mi experiencia y revisión de la literatura. *Revista Argentina de Mastología* 2009; 28(101): 335-346. ◀
11. Examen mamario. En: Asprea I, García O, Nigri O, et al. Recomendaciones para la práctica del control preconcepcional, prenatal y puerperal. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Ministerio de Salud de la República Argentina. Edición 2013: p.55. ◀
12. Eedarapalli P, Jain S. Breast cancer in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26 (1): 1-4. ◀
13. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006; 107 (6): 1219-1226. ◀◀◀
14. Halaska MJ, Pentheroudakis G, Strnad P, et al. Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. *Breast Journal*. 2009; 15(5): 461-467. ◀
15. Yoshida M, Buffa R, Conde I, et al. 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. ◀◀◀
16. Nettleton J, Long J, Kuban D, et al. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol*. 1996; 87: 414-418. ◀
17. Gooch JC, Chun J, Kaplowitz E, et al. Pregnancy-associated breast cancer in a contemporary cohort of newly diagnosed women. *Breast J*. 2019; 00: 1-4. ◀◀◀◀◀◀
18. Rovera F, Chiappa C, Coglitore A. Management of breast cancer during pregnancy. *International Journal of Surgery*. 2013; 11 Suppl 1: S64-S68. ◀
19. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al. Breast Cancer diagnosed during Pregnancy: adapting recent advances in Breast Cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncology*. 2015; 1: 1145-53. ◀◀◀◀◀
20. O'Sullivan CC, Irshad S, Wang Z, et al. Clinico-pathological features, treatment and outcomes of breast cancer during pregnancy or the post-partum period. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020; 180(3): 695-706. ◀◀◀◀◀◀
21. Taskin F, Polat Y, Erdogan IH, et al. Pregnancy-associated breast cancer: a review of 47 women. *Clinical Imaging*. 2019; 58: 182-186. ◀◀◀◀
22. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37: 78-83. ◀◀◀

23. Han SN, Amant F, Cardonick EH, et al. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018; 168 (2): 551-557. ◀◀
24. Becker S. Breast Cancer in pregnancy: a brief clinical review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2016; 33: 79-85. ◀◀
25. Azim H, Botteri E, Renne G, et al. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: A case control study. *Acta Oncológica*, 2012; 51: 653-661. ◀◀
26. Han B, Li X, Zhao H, et al. Clinical features and survival of pregnancy-associated breast cancer: a retrospective study of 203 cases in China. *BMC Cancer*. 2020; 20: 244. ◀◀◀
27. Martínez MT, Bermejo B, Hernando C, et al. Breast cancer in pregnant patients: a review of the literature. *European Journal of obstetrics & Gynaecology and Reproductive Biology*. 2018; 230: 222-227. ◀
28. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(5): 561-564. ◀
29. Amant F, Berveiller P, Boere I, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Annals of Oncology* 2019; 30 (10): 1601-1612. ◀◀
30. Peccatori FA, Lambertini M, Scarfone G, et al. Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: reassessing the evidences. *Cancer Biol Med*. 2018; 15: 6-13. ◀◀◀
31. Lambertini M, Kamal NS, Peccatori FA, et al. Exploring the safety of chemotherapy for treating breast cancer during pregnancy. *Expert opinion on Drug Safety*. 2015; 14(9): 1395-1408. ◀◀◀
32. Azim HA, Peccatori FA, Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid Tumors. *Cancer Treatment Reviews*. 2010; 36: 101-109. ◀◀◀
33. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013; 137: 349-357. ◀◀
34. Schuurman TN, Witteveen PO, Van der Wall E, et al. Tamoxifen in pregnancy: an absolute contraindication? *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019; 175: 17-25. ◀
35. Feng C, Yu D, Quian J. Long-Term Results and Predictors of Survival After Conservative Breast Surgery for Breast Cancer During Pregnancy. *Med Sci Monit*. 2019; 25: 8587-8594. ◀◀
36. Amant F, Von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnose during pregnancy: results from an international collaborative study. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(20): 2532-2539. ◀◀◀
37. Ngu SF, Ngan HYS. Chemotherapy in pregnancy. *Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016; 33: 86-101. ◀◀
38. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2005; 31(3): 232-236. ◀
39. Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, et al. Family history and risk of pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015; 151: 209-217. ◀
40. Greenup R, Buvhanan A, Lorzio W, et al. Prevalence of BRCA mutations among women with triple negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort. *Annals of Surgical Oncology*. 2013; 20: 3254-3258. ◀
41. Programa Nacional de consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Alto riesgo para Cáncer de mama. Consenso Nacional Intersociedades. Octubre de 2014. ◀
42. Paluch-Shimon S, Pagani O, Patridge AH, et al. Second international consensus guidelines for breast cancer in Young women (BCY2). *The Breast*. 2016; 26: 87-99. ◀
43. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women. Assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer*. 2003; 98(5): 1055-1060. ◀
44. Peccatori FA, Azim Jr HA, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24 Suppl 6: vi160-70. ◀

45. Amant F, Loibl S, Neven P, et al. Breast cancer in pregnancy. *Lancet*. 2012; 379: 570-9. ◀
46. Lee GE, Rosenberg SM, Mayer EL, et al. Contemporary management of breast cancer during pregnancy and subsequent lactation in a multicenter cohort of Young women with breast cancer. *Breast J*. 2019; 00: 1-7. ◀
47. Callihan EB, Gao D, Jindal S, et al. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013; 138: 549-559. ◀
48. Cragan JD. Teratogen update: Methylene Blue. *Teratology*. 1999. 60: 42-48. ◀
49. Bézu C, Coutant C, Salengro A, et al. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surgical Oncology*. 2011; 20: e55-59. ◀◀
50. Raut CP, Hunt KK, Akins JS, et al. Incidence of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in patients treated with preoperative prophylaxis. Results of a surgical prospective clinical practice protocol. *Cancer*. 2005; 104 (4): 692-699. ◀
51. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiró G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Annals of Oncology*. 2004; 15: 1348-1351. ◀
52. Mondí MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Annals of Surgical Oncology*. 2007; 14(1): 218-221. ◀
53. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *The breast journal*. 2008; 14(3): 250-254. ◀
54. Gropper AB, Zabicku Calvillo K, Dominici L, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2014; 21: 2506-2511. ◀
55. Annual Scientific Report. German breast group 2019. <https://www.gbg.de/wAssets/docs/annual-scientific-reports/annual-scientific-report-2019.pdf> ◀
56. Azim HA, Azim H, Peccatori FA. Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010; 6 (6): 821-826. ◀
57. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26 (20): 3324-3330. ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Quería hacer dos comentarios. Uno, el manejo de la axila, que como Ud. bien dijo, el 65% fue directo a la linfadenectomía cuando la mayoría de estos casos fueron finalmente negativos, como debe ser. Posiblemente por el temor al manejo de la biopsia de ganglio centinela en la paciente embarazada. Tan curioso como eso, es que, como bien demostró, está permitido y autorizado por los trabajos de Milán, el uso del tecnecio, no así el del azul. Sin embargo el 36% de los casos se hizo con azul solo o combinado. Esto posiblemente sea debido a la heterogeneidad de la carga de datos en el registro o tal vez a la antigüedad de los mismos, eso por un lado. Por otro lado, lo que me parece un poco más interesante, es que ya sabemos que en estos casos hay mayores tamaños tumorales, mayores porcentajes de axilas positivas, estadios más avanzados, mayores grados histológicos y perfiles inmunohistoquímicos desfavorables. A pesar de eso, hicieron quimioterapia neoadyuvante en un 15% (entiendo que son pocos casos) y no hubo una sola respuesta patológica completa. Siendo que hubo un 34% de triple negativos e incluso un 38% de HER2 positivos puros o luminales B. Así que tal vez podría ser un factor más desfavorable en este escenario, que a pesar de perfiles desfavorables inmunohistoquímicos, haya menor posibilidad de respuesta patológica completa. Un factor desfavorable más. Repito, los números son pocos, pero esto es lo que se desprende de lo que nos ha mostrado.

Dr. Cassab: Felicitaciones, Dra. Serra, me pareció muy bueno el trabajo. Tuvieron el 61% de cirugías conservadoras ¿Cuál fue el porcentaje de diagnóstico que tuvieron en el primer trimestre? Porque generalmente cuando se tienen pacientes diagnosticadas en el primer trimestre, que quizás son más sencillas de diagnosticar porque no hay tanta tumefacción mamaria, uno se inclina por la mastectomía. Hicieron bastante tratamiento neoadyuvante y quizás eso sea la explicación por la que hay tantas cirugías conservadoras.

Dra. Serra: Ese es un dato con el que no contamos. En la planilla para llenar el RCM no figura ese detalle. Entonces, de todas las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo, no sé si están embarazadas al diagnóstico o si ya son puérperas. Por lo tanto tampoco sé en qué trimestre se encuentran. Así que es un detalle que sería importante conocer para poder saber cómo se eligió el tratamiento quirúrgico, pero con el cual no contamos.

Dr. Sánchez: Muy buen trabajo, interesante. Adhiero a lo que decía el Dr. Cassab. A veces durante el embarazo, las decisiones de la paciente también influyen sobre los tratamientos. ¿Cómo tomaron la extensión local del tumor? Siendo que hay pacientes del 2010/2019 con el tema de la mamografía contraindicada anteriormente. ¿Cómo tomaron el criterio para decir que una paciente fuera a neoadyuvancia y otra no? O que una fuera a mastectomía y otra a cirugía conservadora. ¿Cuál fue el criterio de la extensión local? Otra pregunta es, si en algún momento tomaron biopsia de la axila, como para decir bueno, evitamos el vaciamiento o vamos por el ganglio centinela o lo que fuese.

Dra. Serra: Como los datos son del RCM, suponemos que el criterio por el cual se indicó la quimioterapia neoadyuvante, fue el mismo criterio que afuera del embarazo o bien para una posterior conservación (es decir, por un tumor localmente grande, avanzado) pero no es una población de pacientes que yo haya evaluado, lo dice en la base de datos. Asumo que el criterio fue el mismo que se utiliza para una paciente no embarazada. De hecho, el porcentaje de pacientes en ambos grupos para la quimioterapia neoadyuvante fue el mismo, el 15%. Entonces, asumimos que fue con el criterio de evaluar una conservación. No le encontramos otra lógica.

Dr. Sánchez: Entiendo lo de la cirugía, la neoadyuvancia o lo que fuese, pero el criterio, como decir, esta paciente tiene afectada la mama o no, porque sabemos que es difícil evaluar bajo vía ecográfica

y a la palpación, quizás una multicentricidad o un tumor grande en una mama de una paciente gestante, a eso iba. Por otro lado, te consultaba lo de la punción de la axila, si tenemos algún registro de eso.

Dra. Serra: Sí, está evaluada. Ese es un dato que está en el RCM que yo no evalué puntualmente. Evalué el estadio clínico, que inicialmente era del 32% para las gestantes, y luego el estadio patológico posquirúrgico. Ese es un dato que, si bien está, no fue analizado.

Dr. Terrier: Esto es lo bueno y lo malo de trabajar con una base de datos. Lo bueno para la Sociedad de tener una base de una buena envergadura para hacer este tipo de trabajo, pero a la vez, el que hace el trabajo, se puede encontrar con criterios totalmente opuestos a los propios. Puede haber un grupo que siga un criterio y otro que siga otro criterio, encontrándose algunas discordancias.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra., felicitaciones por su prolijo trabajo.