



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat Autònoma  
de Barcelona

*Tesis doctoral:*

**TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA  
DIAGNOSTICADO DURANTE EL EMBARAZO**

**Cristina Saura Manich**

*Director:* **Javier Cortés Castán**

*Tutor:* **Jordi Giralte de Sagredo**

*Universidad Autònoma de Barcelona  
Departamento de Medicina  
Facultad de Medicina*

*Programa Doctorado en Medicina*

*Barcelona, junio 2017*





**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

*Tesis doctoral:*

**TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA  
DIAGNOSTICADO DURANTE EL EMBARAZO**

**Cristina Saura Manich**

*Director:* **Javier Cortés Castán**

*Tutor:* **Jordi Giralt de Sagredo**

*Universidad Autònoma de Barcelona  
Departamento de Medicina  
Facultad de Medicina*

*Programa Doctorado en Medicina*

*Barcelona, junio 2017*



*Tesis doctoral*

---

# ÍNDICE



<b>1. Agradecimientos</b> .....	7
<b>2. Abreviaturas</b> .....	11
<b>3. Introducción</b> .....	15
<b>3.1 Epidemiología del cáncer de mama</b> .....	17
<b>3.2 Etiología del cáncer de mama</b> .....	21
<b>3.3 Clasificación del cáncer de mama</b> .....	23
3.3.1 Clasificación histológica.....	23
3.3.2 Clasificación inmunohistoquímica y molecular.....	26
<b>3.4 Estadificación</b> .....	29
<b>3.5 Generalidades del tratamiento del cáncer de mama</b> .....	31
<b>3.6 El cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo</b> .....	32
3.6.1 Epidemiología del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo.....	32
3.6.2 Diagnóstico y características del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo.....	34
3.6.2.1 Diagnóstico radiológico.....	34
3.6.2.2 Biopsia y características histológicas.....	35
3.6.3 Pronóstico del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo.....	40
3.6.4 Tratamiento del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo.....	42
3.6.4.1 Tratamiento quirúrgico de la mama.....	43
3.6.4.2 Tratamiento quirúrgico de la axila.....	45
3.6.4.3 Tratamiento con radioterapia.....	46
3.6.4.4 Tratamiento con quimioterapia.....	47
3.6.4.5 Tratamiento con anticuerpos, agentes dirigidos y pequeñas moléculas.....	62
3.6.4.6 Tratamiento con hormonoterapia.....	62
<b>3.7 Influencia de factores angiogénicos en el desarrollo placentario</b> .....	64



<b>4. Material y métodos</b> .....	67
<b>4.1 Hipótesis</b> .....	69
4.1.1 Hipótesis primaria.....	69
4.1.2 Hipótesis secundarias.....	69
<b>4.2 Objetivos</b> .....	69
4.2.1 Objetivo primario.....	69
4.2.2 Objetivos secundarios.....	70
<b>4.3 Métodos</b> .....	70
4.3.1 Diseño del estudio.....	70
4.3.2 Población.....	70
4.3.3 Métodos.....	70
4.3.4 Análisis estadístico.....	76
4.3.5 Financiación.....	77
<b>5. Resultados</b> .....	79
<b>5.1 Características de la población con cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo</b> .....	81
<b>5.2 Tratamiento de las pacientes con cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo</b> .....	85
<b>5.3 Tolerancia al tratamiento de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratado durante el embarazo</b> .....	89
<b>5.4 Complicaciones durante el embarazo y el parto de pacientes tratadas de cáncer de mama durante el embarazo</b> .....	91
<b>5.5 Resultados neonatales de los fetos expuestos a quimioterapia intraútero por tratamiento de cáncer de mama en pacientes embarazadas</b> .....	93
<b>5.6 Valoración de la función cardiológica en la madre y el feto expuestos a quimioterapia para el tratamiento de cáncer de mama durante el embarazo</b> .....	95
<b>5.7 Valoración de la función neuropsicológica en el feto expuesto a quimioterapia intraútero por el tratamiento de la madre de cáncer de mama durante el embarazo</b> .....	98
<b>5.8 Pronóstico de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama durante el embarazo</b> .....	102
<b>5.9 Relación entre la insuficiencia placentaria y resultados perinatales</b> .....	105
<b>6. Discusión</b> .....	115
<b>7. Conclusiones</b> .....	135
<b>8. Bibliografía</b> .....	139
<b>9. Anexos</b> .....	147

---

# 1. AGRADECIMIENTOS



A mis queridos padres. Os sorprendí tarde pero aún así decidisteis generosamente dejarme nacer y disfrutarme. Desgraciadamente me dejasteis demasiado pronto pero con la mejor de las herencias para guiar mi camino: una educación basada en valores y en la capacidad de esfuerzo. Gracias papá por tu minuciosidad de delineante aplicada a la vida y por transmitirme el valor de los pequeños detalles para conseguir el resultado óptimo en cualquier trabajo. Gracias mamá por tu lección de vida: la alegría, serenidad, generosidad y valentía con la que afrontaste la vida, la enfermedad y la muerte han hecho que haga lo que hago y cómo lo hago cada día.

A mi hermano, que tras 16 años de hegemonía en casa acogió a su hermanita con todo el cariño que sigue hasta hoy. Gracias por estar ahí.

A David, que me ha acompañado en los mejores y peores momentos de mi vida. Gracias por tu amor, optimismo e incondicional apoyo diario en todos y cada uno de los proyectos que he decidido emprender. Gracias por ayudarme a poner las cosas en su lugar y en su justa medida.

A mis hijos, Miquel y Pau, el proyecto sin duda más importante de mi vida. Gracias por recordarme cada día lo precioso que es ser madre, gracias por vuestra alegría y por dejarme acompañaros en el camino de la vida.

A mi mentor, el Dr. Baselga, de quien aprendí a mirar el cáncer sin resignación, no como una derrota, sino como un reto que se ha de afrontar y contra el que luchar día a día.

A mi jefe, el Dr. Taberner, de quien aprendo que no hay esfuerzo demasiado grande si el objetivo es suficientemente importante para conseguirlo.

A mi director de tesis y jefe durante casi diez años, el Dr. Cortés, por ofrecerme este proyecto maravilloso para trabajar en él. Gracias por haberme dado esta fantástica oportunidad de

salvar vidas y cuidar a estas madres y familias. Gracias por todo lo aprendido a tu lado a lo largo de todos estos años.

A Elisa Llurba y Octavi Córdoba, el “equipo multidisciplinar” con el que hemos valorado y tratado a todas estas pacientes. Al resto de especialistas implicados en este proyecto a nivel clínico o de laboratorio. Sin el trabajo en equipo de verdad que hemos hecho estos años, generoso y centrado en las pacientes y sus hijos, los datos de esta tesis no serían una realidad.

A Juan Córdoba, el primer tutor de mi tesis, que ya descansa en paz tras dejarnos de forma prematura. Gracias por guiarme en los primeros pasos de la medicina en este hospital, por enseñarme a sentarme al lado del paciente, escucharle y cuidarle con paciencia infinita.

A mis compañeros de trabajo y equipo, gracias por aguantarme en los días buenos y también en los malos. Gracias Meritxell, por enseñarme a tener una visión crítica de la medicina basada en la evidencia y a discrepar cuando es necesario. Gracias Judith, por enseñarme que las cosas se pueden hacer como uno quiere siempre que se esté dispuesto a aceptar las consecuencias. Gracias Mafalda, por tu curiosidad científica inagotable. Gracias Eva, Patricia, Santi, Laia, Esther, Miriam, Marta, Bea y Carol, por creer en el proyecto que tenemos entre manos y ser parte fundamental de este.

Al equipo de enfermería, Nines, Isabel y Carme especialmente, que han sido pieza clave en el cuidado del día a día de estas pacientes.

Al equipo de administrativos, Luis, Laura y todos los demás. Gracias por facilitarles la logística a estas pacientes en la programación de sus infinitos controles para asegurar que todo iba según lo previsto.

Al equipo ODysSey, Rodrigo, Fiorella y Guillermo, sin el que no hubiera sido posible el análisis de los datos de esta tesis. Gracias por hacer tan fácil la interpretación de los datos.

Al *Paseíco de la mama*, gracias por creer en nosotros para invertir vuestra aportación económica que con tanto cariño y esfuerzo recogéis anualmente. Gracias por darnos los medios para crecer en este proyecto.

Y por último, gracias a todas las madres que he tenido el orgullo de tratar de su cáncer de mama durante el embarazo, gracias por haberme dejado ser testigo de vuestra heroica historia vital. Haber conocido a cada uno de vuestros hijos es el mejor resultado de esta tesis doctoral.

---

## 2. ABREVIATURAS



AC: adriamicina 60mg/m <sup>2</sup> , ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup>	FEVI: fracción eyección ventrículo izquierdo
Am: <i>Peak myocardial velocity during atrial contraction</i>	FISH: <i>Fluorescence in situ hybridization</i>
ASCO: American Society for Clinical Oncology	FIV: fertilización <i>in vitro</i>
CAP: colegio Americano de Patólogos	G-CSF: <i>Granulocyte-colony stimulating factor</i>
CCHH: cConcentrados de hematíes	GEICAM: Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama
CDI: carcinoma ductal infiltrante	HER2: <i>Human epidermal growth factor receptor-type 2</i>
CDIS: carcinoma ductal <i>in situ</i>	HR: <i>Hazard ratio</i>
CE: comité de ética	HUVH: Hospital Universitario Vall d'Hebron
CFM: Cciclofosfamida	IHQ: inmunohistoquímica
CIR: cirugía	IQ: Coeficiente de inteligencia
CLI: carcinoma lobulillar infiltrante	ISH: <i>In situ hybridization</i>
CM: cáncer de mama	IV: intravenoso
CTRL: control	IVE: interrupción voluntaria del embarazo
E: embarazada	IVS: <i>Intraventricular septum</i>
EC: epirrubicina 90 mg/m <sup>2</sup> , ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup>	LOES: lesiones ocupantes de espacio
EER: error estándar relativo	MAPSE: <i>Mitral annulus plane systolic excursion</i>
EG: edad gestacional	MX: mamografía
Em: <i>Peak myocardial velocity during early diastole</i>	NA: <i>Non assessed</i>
ESMO: European Society for Medical Oncology	NE: no embarazada
EE. UU.: Estados Unidos	ODysSey: <i>Oncology Data Science</i>
FAC <sub>50</sub> : 5-fluorouracilo 1.000 mg/m <sup>2</sup> , adriamicina 50 mg/m <sup>2</sup> , ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup>	pCR: <i>Pathologic complete response</i>
	PE: preeclampsia
	PIGF: <i>Placental growth factor</i>



PK: <i>Pharmacokinetics</i>	SIR: <i>Standardized incidence ratio</i>
QT: quimioterapia	SLE: supervivencia libre de enfermedad
RCIU: restricción de crecimiento intrauterino	SLNB: <i>Sentinel lymph node biopsy</i>
RE: receptor de estrógeno	SLP: Supervivencia libre de progresión
RH+: receptor hormonal positivo	Sm: <i>Peak myocardial velocity during systole</i>
RM: resonancia magnética	TAPSE: <i>Tricuspid annulus plane systolic excursion</i>
RMI: reconstrucción mamaria inmediata	TC: tomografía computarizada
RP: receptor de progesterona	TDI: <i>Tissue Doppler Image</i>
RT: radioterapia	TN: triple negativo
SD: <i>Standard deviation</i>	VD: ventrículo derecho
SEM: <i>Standard error of the mean</i>	VI: ventrículo izquierdo
sFlt1: <i>Soluble fms-like tyrosine kinase-1</i>	WPPSI: <i>Wechsler preschool and primary scale of intelligence</i>
SG: supervivencia global	

---

## 3. INTRODUCCIÓN



### 3.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama (CM) puede desarrollarse tanto en hombres como en mujeres, aunque el CM masculino es muy poco frecuente. Según las últimas estadísticas publicadas en 2016 sobre cáncer en Estados Unidos<sup>1</sup>, la tasa de mortalidad global por cáncer incluyendo hombres y mujeres sigue descendiendo. La tasa de mortalidad por cáncer combinada para los dos sexos ha estado descendiendo un 1,5% anual desde 2003 a 2012. En cuanto a la incidencia de cáncer, ha descendido en el sexo masculino y se ha mantenido estable en las mujeres durante este periodo de tiempo.

En referencia a la epidemiología del cáncer en España, la Sociedad Española de Oncología Médica publica un informe anual<sup>2</sup> que recoge los últimos datos de incidencia, mortalidad, supervivencia y prevalencia de cáncer en España. Para la emisión de este informe se toma en consideración la bibliografía más relevante, los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística y por los grupos cooperativos EUROCORE (EUROCORE-5) y Red Española de Registros de Cáncer, así como los de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud, a través de las páginas web EUCAN y GLOBOCAN. En el informe publicado en 2016 se reflejó una incidencia de cáncer en mujeres en 2012 de 86.984 casos, de entre los que 39.225 correspondieron a mujeres < 65 años, con una estimación para 2020 de casos de cáncer en mujeres de 97.715, con unos 43.251 casos en mujeres < 65 años. Esta incidencia de casos de cáncer en mujeres en España en el año 2012 se representa en la figura 1, siendo el CM el tumor con mayor incidencia en la población española (28,99%):

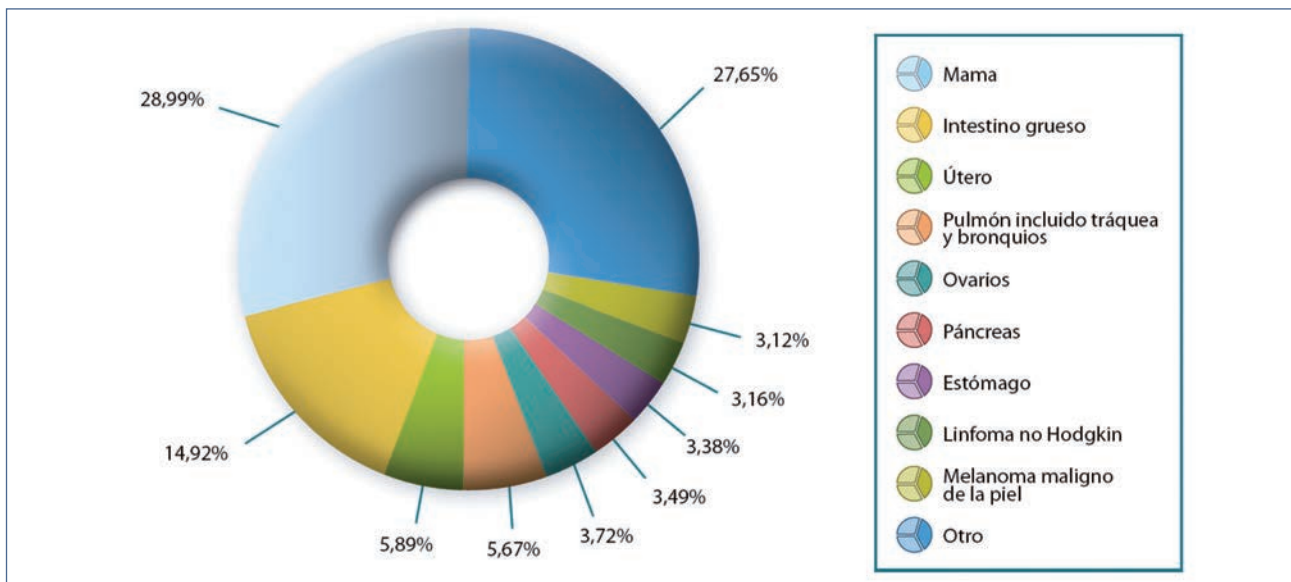


Figura 1. Incidencia de cáncer en mujeres españolas en el año 2012.

En cuanto a la prevalencia de cáncer para las mujeres españolas en 2012, esta se representa en la siguiente gráfica (fig. 2), quedando patente el hecho de que el CM es el más prevalente en las mujeres de nuestro país:

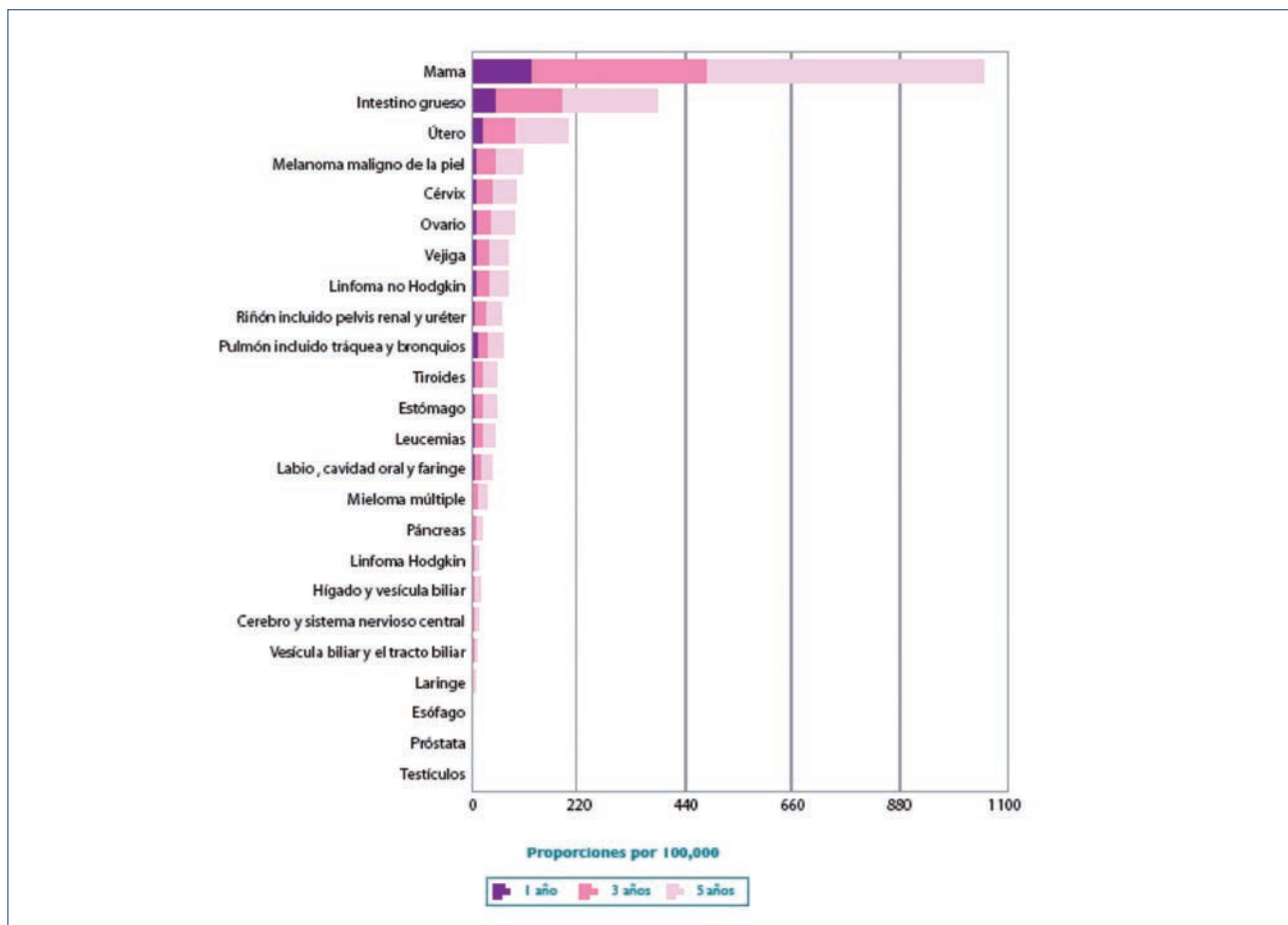


Figura 2. Prevalencia de cáncer en mujeres españolas en 2012.

Si nos referimos a mortalidad por cáncer, se calcula que en el año 2012 en España fue de 102.762 fallecimientos (63.579 casos en varones y 39.183 en mujeres). Teniendo en cuenta las estimaciones poblacionales de las Naciones Unidas, se calcula que en 2020, 117.859 personas fallecerán por cáncer en España (73.424 varones y 44.435 mujeres).

De acuerdo con los datos de la Red Española de Registros de Cáncer, el cáncer es ya la segunda causa de muerte después de las enfermedades del aparato circulatorio en la población general española y la primera causa de muerte en varones en España. En 2012, 3 de cada 10 muertes en varones y 2 de cada 10 en mujeres en España fueron a causa del cáncer.

Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos en 2012 en España en la población general fueron el cáncer de pulmón (21.118 muertes) y el cáncer de colon (14.700 muertes), seguidos a una gran distancia del CM (6.075 muertes), el cáncer de páncreas (5.720 muertes) y el de próstata (5.481 muertes). Centrándonos en las mujeres, el CM fue la principal causa de muerte por cáncer en el año 2012 (6.075 casos), seguido del cáncer de colon (5.985 fallecimientos), pulmón (3.688 muertes), páncreas (2.717 fallecimientos) y estómago (2.054 muertes). Esta información se representa de forma gráfica en la siguiente figura (fig. 3):

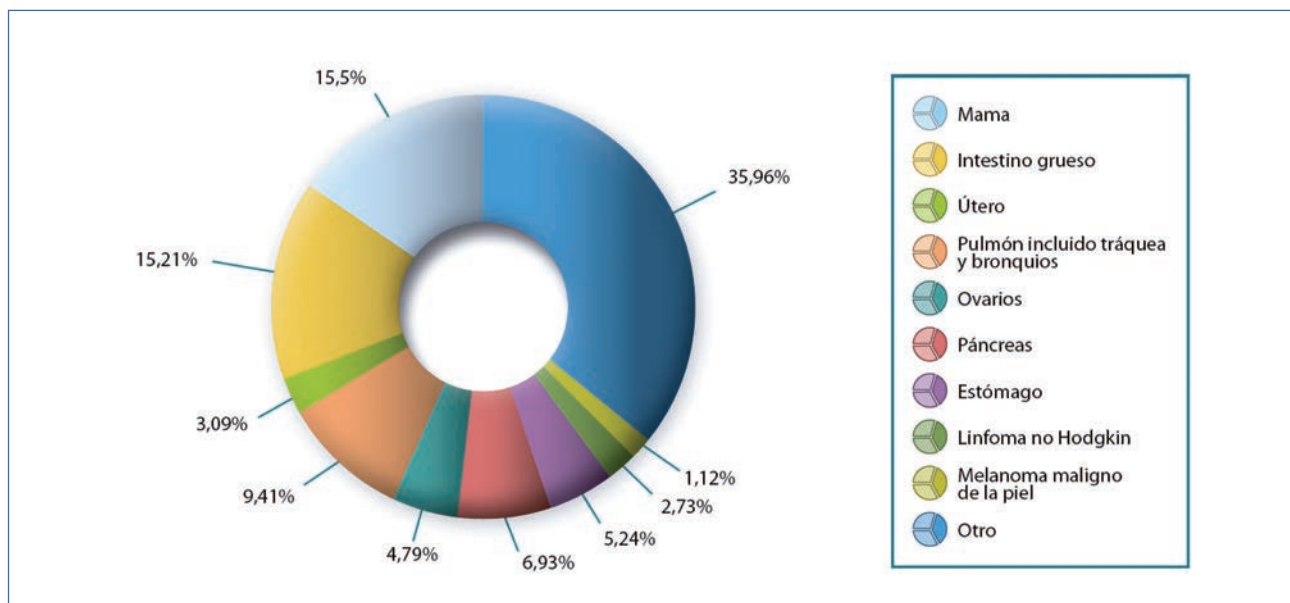


Figura 3. Mortalidad por tipo de tumor en mujeres en el año 2012.

En Cataluña, también en 2016, se actualizaron y publicaron las estadísticas de cáncer de esta comunidad<sup>3</sup>. En cuanto a incidencia, se reprodujo el mismo patrón que en Estados Unidos o en el resto de España, siendo el CM el tumor con mayor incidencia en mujeres en el periodo estudiado (entre 2008-2012), siendo esta del 28,6% y correspondiendo a 4.245 mujeres diagnosticadas/año por primera vez de CM. Por edad, el CM es el tumor diagnosticado con

más frecuencia en la franja de edad de 25-49 años y de 50-69 años, siendo el segundo tipo tumoral diagnosticado en mujeres a partir de los 70 años, siguiendo a los tumores de colon, recto y ano. En la figura 4 se representa la distribución de la incidencia de los casos de cáncer diagnosticados en mujeres y separados por franjas de edad:

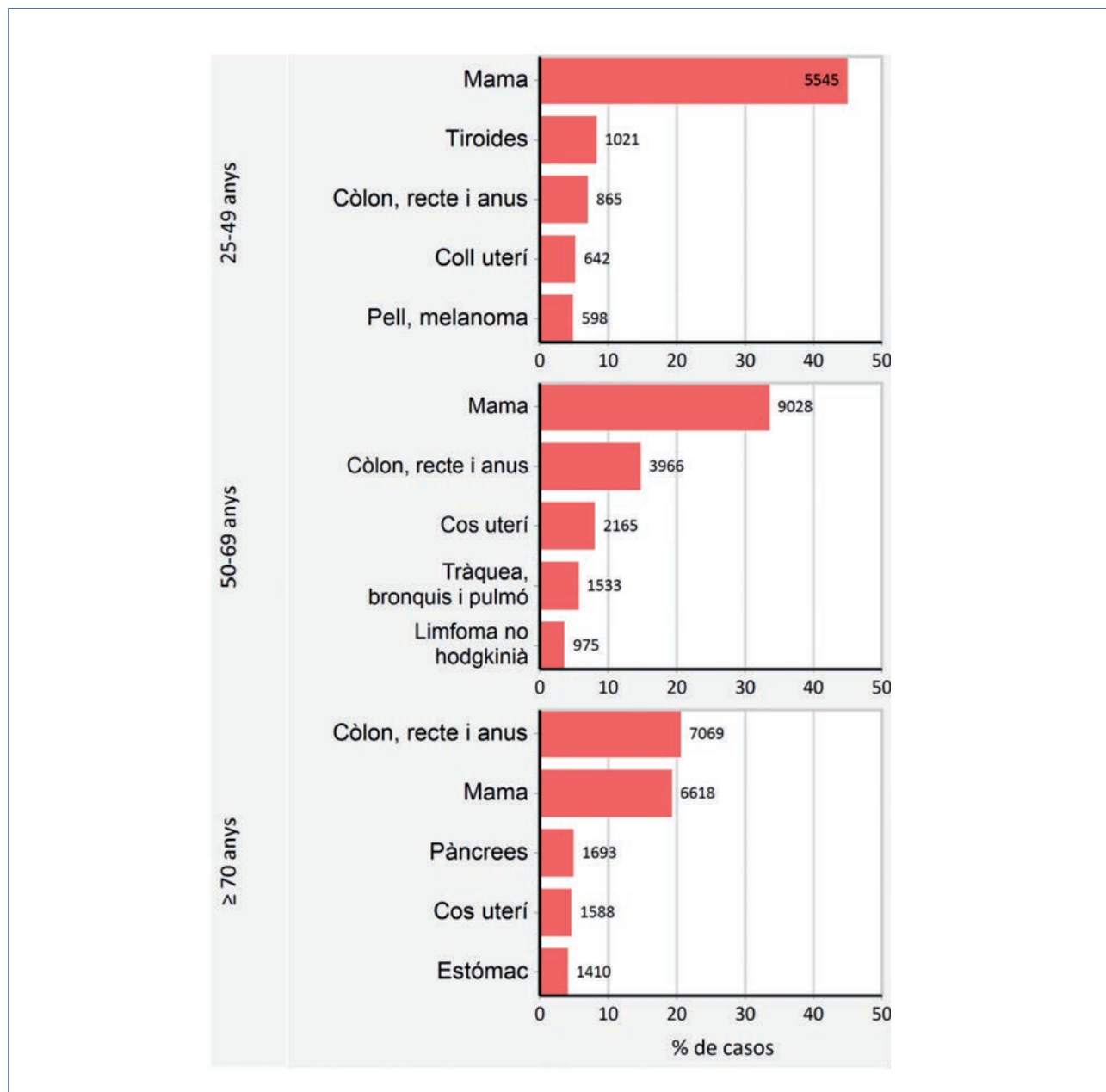


Figura 4. Incidencia de cáncer en mujeres en Cataluña en el periodo entre 2008-2012, con su distribución por franja de edad.

En Cataluña, la mortalidad por cáncer en mujeres representa también la segunda causa de muerte por detrás de las enfermedades del aparato circulatorio. En cuanto a la mortalidad por cáncer, el CM es la primera causa de fallecimiento en mujeres, representando una mortalidad anual de unas 1.000 mujeres.

## 3.2 ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

Existen múltiples factores implicados en los cambios necesarios en las células del tejido normal hasta el desarrollo de un CM. No hay una causa única, sino que es la acumulación de modificaciones genéticas y epigenéticas<sup>4,5</sup> las que conducen a que una célula normal adquiera características tumorales. El crecimiento celular es un proceso regulado que responde a las necesidades específicas del organismo. En el año 2000, Hanahan et al.<sup>6</sup> ya propusieron que debido tanto a causas exógenas como endógenas, los controles que regulan la proliferación celular, muerte celular y la angiogénesis, entre otros, no funcionan de manera adecuada y una célula crece de forma descontrolada hasta activarse el proceso de invasión tumoral y la aparición de metástasis tal y como se muestra en la figura 5.

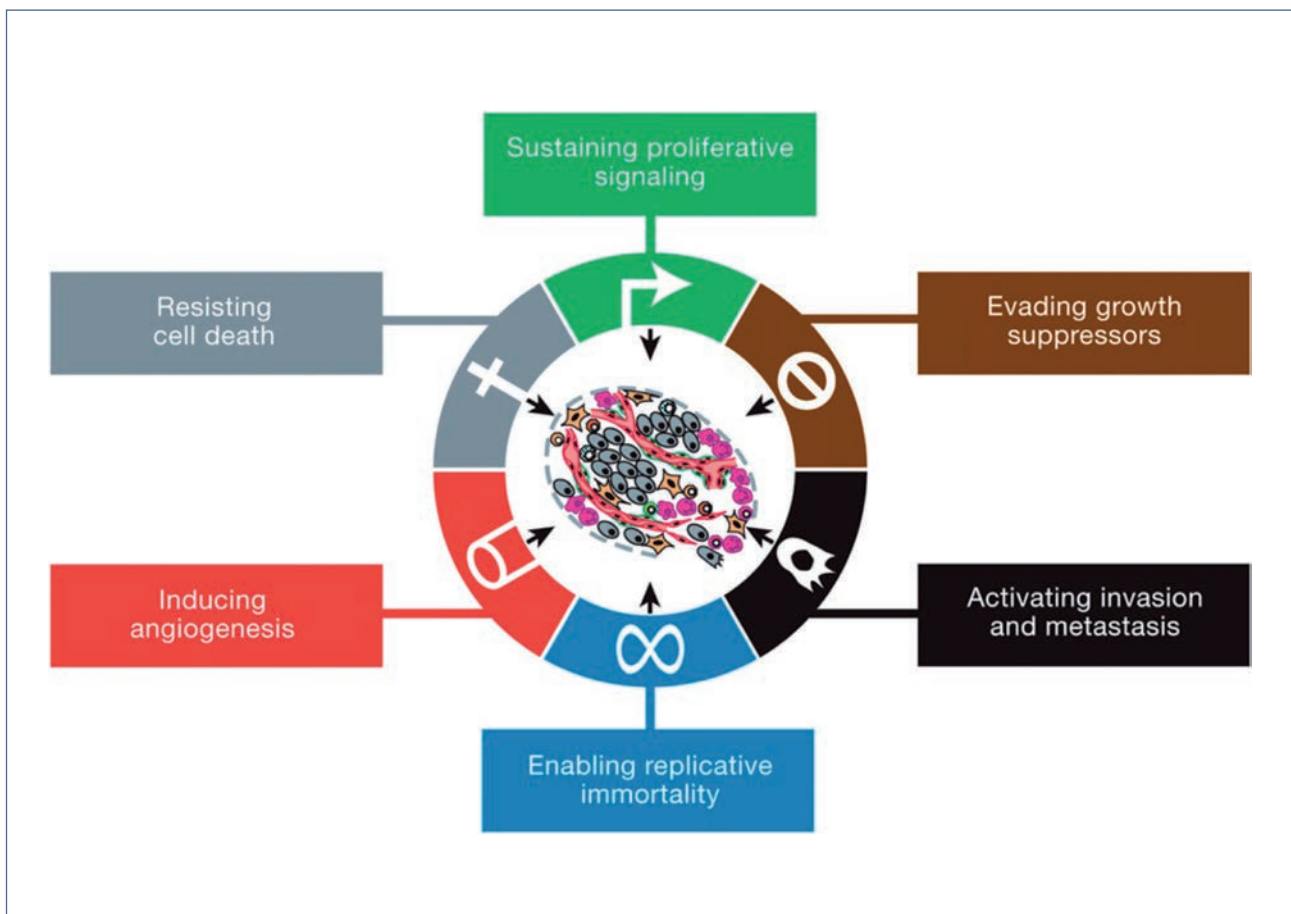


Figura 5. Las características del cáncer propuestas por Hanahan et al. en el año 2000<sup>6</sup>.

Con posterioridad se descubrieron otros factores como son el metabolismo energético, la inflamación, la aparición de mutaciones y la capacidad de estas células de evitar la reacción inmune del organismo huésped como mecanismos implicados en el desarrollo del cáncer tal y como se muestra en la figura 6<sup>6</sup>.



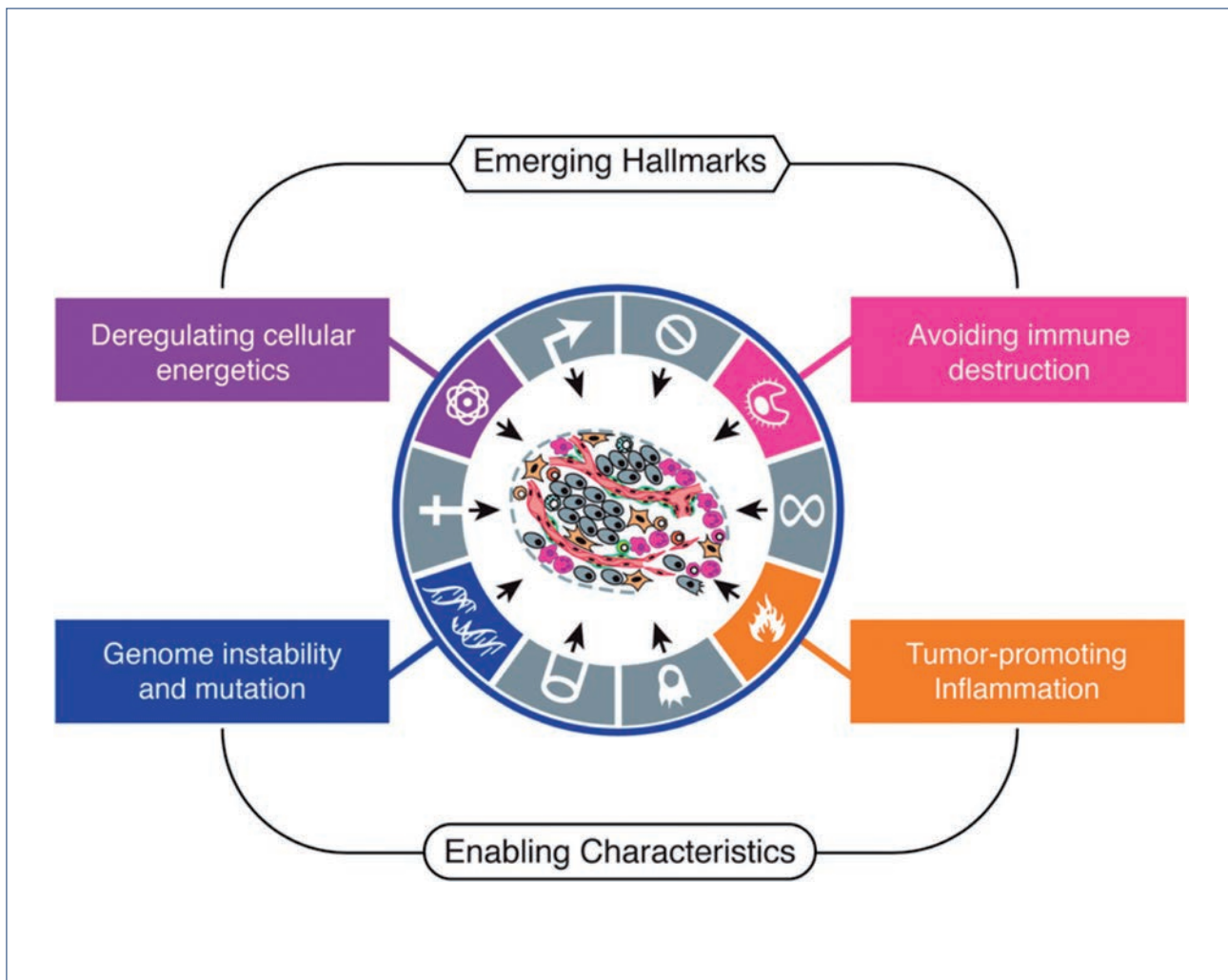


Figura 6. Las características del cáncer actualizadas por Hanahan et al. en el año 2011<sup>6</sup>.

El tejido mamario sufre una acumulación de estos daños y cambios genéticos y epigenéticos que convierten a una célula normal en una célula neoplásica atravesando diferentes etapas histopatológicas en función de características morfológicas e IHQ, como son la hiperplasia benigna, la hiperplasia atípica, el CDIS y finalmente el carcinoma infiltrante. El proceso de iniciación, progresión y desarrollo hasta la metástasis tumoral es desconocido, aunque la hipótesis es que se trate de un mecanismo lento como el del patrón de crecimiento tumoral con células del tumor y del microambiente implicadas en la aparición final del carcinoma infiltrante y la aparición de las metástasis<sup>6</sup> (fig. 7):

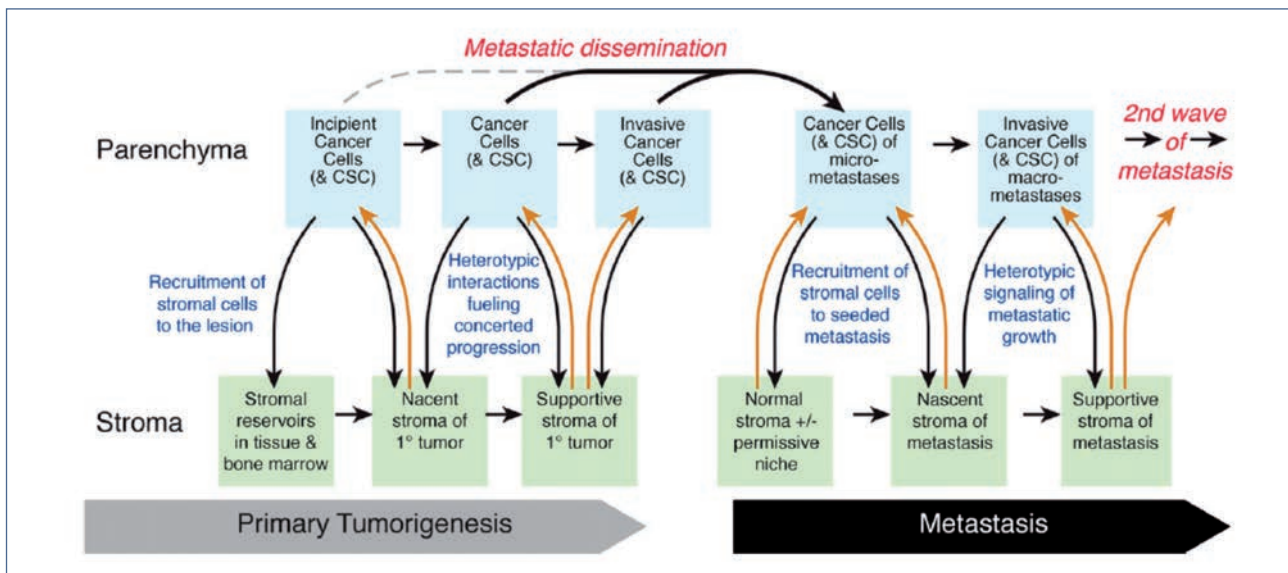


Figura 7. Interacciones de señalización en el microambiente tumoral durante la progresión maligna.

Existen una serie de factores de riesgo bien conocidos que contribuyen al desarrollo del CM y que son determinantes en el tratamiento y pronóstico del mismo. Entre ellos encontramos: la predisposición genética, la edad avanzada, la menarquia precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad, el consumo de alcohol o tabaco, la dieta rica en grasas, la obesidad, la ausencia de ejercicio físico, el uso de terapia hormonal sustitutiva, la enfermedad mamaria proliferativa, la alta densidad mamaria, el carcinoma de la mama contralateral y las radiaciones ionizantes sobre tórax, entre otros<sup>7-23</sup>. En cuanto a la predisposición genética, los antecedentes familiares representan un factor de riesgo para el CM; entre el 5 y el 10% de los CM son atribuibles a causas genéticas hereditarias. La probabilidad de la herencia genética aumenta cuando son múltiples los familiares afectados, el cáncer aparece a edades tempranas, es bilateral y en caso de diagnóstico de tumores triple negativos. Las mutaciones en línea germinal en los genes *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CHEK2*, *PALB2* y *ATM* explican la mayor parte de los cánceres familiares de etiología genética<sup>24,25</sup>. Además de una etiología diferente al resto del CM, estos tumores tienen algunas características diferenciales en cuanto a diagnóstico precoz, estrategias de prevención primaria y tratamiento bien conocidas a día de hoy y que se deben tener en cuenta en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estas pacientes<sup>25,26</sup>.

## 3.3 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

### 3.3.1 Clasificación histológica

La clasificación histológica de los tumores de mama se basa en la evaluación histopatológica de las muestras obtenidas mediante biopsia o en la intervención quirúrgica. La clasificación

más empleada es la clasificación World Health Organization/Organización Mundial de la Salud 2012<sup>27</sup>.

El tipo más común de CM es el carcinoma ductal infiltrante (CDI), que se origina en el revestimiento de los conductos lácteos abarcando el 80-85% de los casos, y el segundo en frecuencia es el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI), que tiene su origen en los lóbulos de la mama y que representa el 15-20% de los casos. Para cada uno de estos subtipos histológicos se define una lesión precursora no infiltrante o también denominada *in situ*.

- *Carcinoma ductal*

- Carcinoma ductal in situ (CDIS)*. Se trata de una proliferación no invasiva. Se considera que el CDIS es el precursor del CDI. Su incidencia ha aumentado mucho desde que se han implementado los programas de diagnóstico precoz con uso de la mamografía (MX) en la población general. Clínicamente, no suelen ser lesiones palpables y hasta en un 10-20% pueden ser bilaterales. Se caracteriza por el crecimiento de células epiteliales malignas dentro de la unidad ducto-lobulillar sin atravesar la membrana basal<sup>28,29</sup>. Se han descrito cinco tipos morfológicos de CDIS: comedo, sólido, cribriforme, papilar y micropapilar. Algunos casos de CDIS tienen un único patrón de crecimiento, pero la mayoría presentan una mezcla de los descritos anteriormente. El riesgo de desarrollar un carcinoma invasivo se relaciona con el grado histológico y tipo de CDIS. Las lesiones correspondientes a CDIS no tratado pueden progresar con el tiempo y transformarse en carcinomas invasivos, pero este proceso puede llevar años o incluso décadas. En la figura 8 se muestra un ejemplo de CDIS en el que se puede observar la membrana basal conservada.

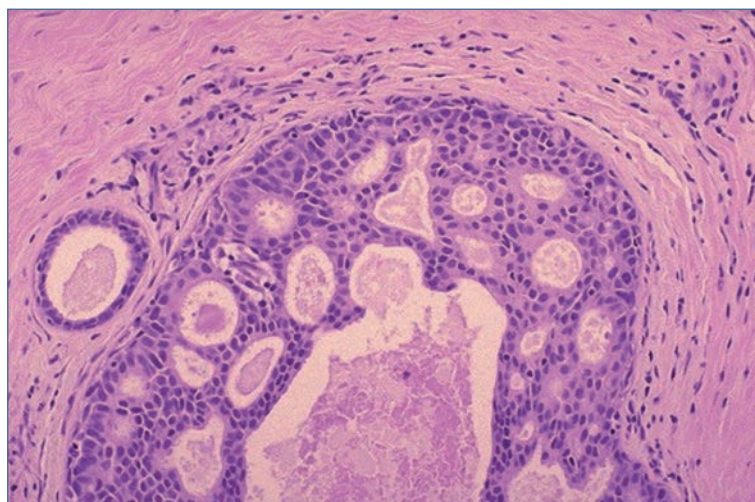


Figura 8. Imagen de CDIS.

- Carcinoma ductal infiltrante*. El CDI es la forma invasiva del carcinoma ductal y como se ha comentado previamente es el subtipo histológico más habitual de CM. Se origina en las células del epitelio ductal y desde allí atraviesa la membrana basal avanzando hacia los

tejidos que rodean el ducto, pudiendo alcanzar vasos linfáticos y sanguíneos<sup>30</sup>. Histológicamente, las células se caracterizan por presentar formas irregulares, con núcleos grandes e hipercromáticos. En la figura 9 se muestra una imagen de CDI.

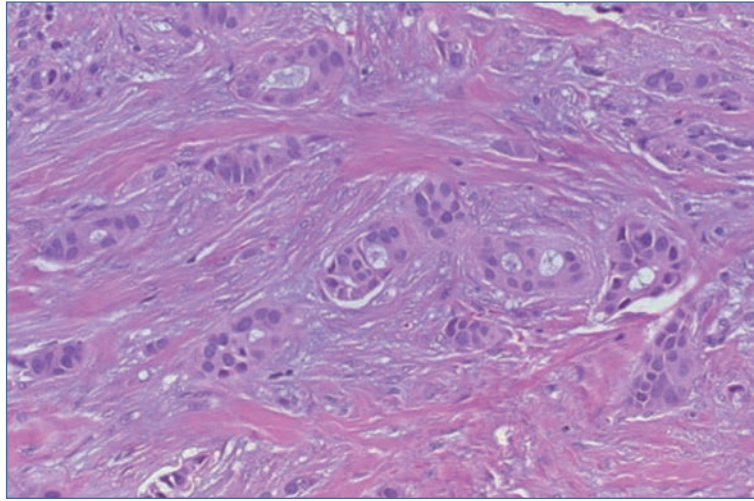


Figura 9. Imagen de CDI.

- *Carcinoma lobulillar*
  - i. *Carcinoma lobulillar* in situ. Se trata de un subtipo poco frecuente, representando el 0,5-4% de todos los CM. Suele predominar en mujeres premenopáusicas, y aunque no se caracteriza por ser un tumor agresivo, es un factor de riesgo para el desarrollo de futuros CM invasivos, tanto ductales como lobulillares<sup>29,31</sup>. Puede aparecer de forma multicéntrica en hasta el 70% de los casos y bilateral en aproximadamente el 30-40% de las pacientes. En la figura 10 se muestra una imagen al microscopio de un CLIS.

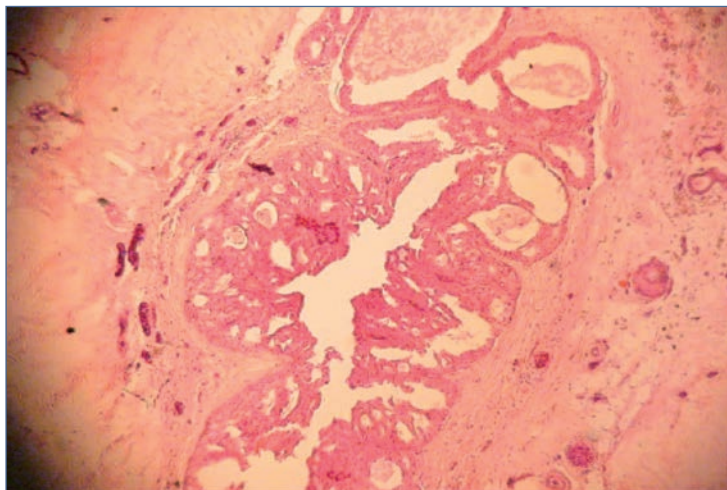


Figura 10. Imagen de CLIS.



ii. *Carcinoma lobulillar infiltrante*. El CLI se origina, a diferencia del carcinoma ductal, en los ácinos glandulares, en este caso del mismo modo, atraviesa la membrana basal e infiltra los tejidos próximos. Sus células adoptan la disposición “en fila india” alrededor de los ácinos y ductos terminales. Representa el 15% de los CM y con frecuencia también es multicéntrico y bilateral<sup>32</sup>. En la figura 11 se muestra un ejemplo de un corte histológico de un CLI.

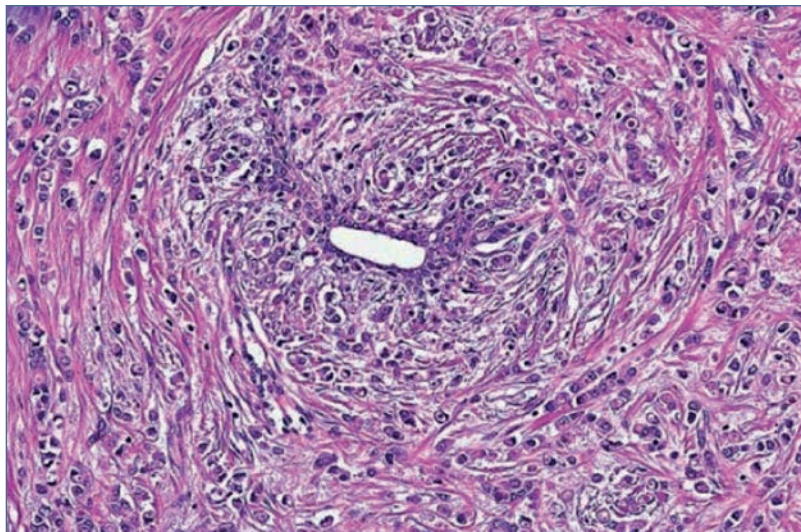


Figura 11. Imagen de CLI.

- *Otros*: además de los carcinomas ductales y lobulillares, existen otros subtipos histológicos de CM infiltrante. La frecuencia de estos es mucho menor que los anteriores, y su pronóstico varía en función del subtipo histológico. Entre estos, destacan el carcinoma tubular, el cribiforme, el mucinoso, el medular, el papilar, el micropapilar, el apocrino, el neuroendocrino, el metaplásico, el secretor, el oncocítico y el adenoide-quístico<sup>29</sup>.

### 3.3.2 Clasificación inmunohistoquímica y molecular

Entre los factores pronósticos relacionados con el tumor en el CM se encuentran el tamaño tumoral, la presencia de metástasis en ganglios linfáticos, el subtipo y el grado histológicos y la expresión en el tejido tumoral de receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP), así como de HER2 (*Human epidermal growth factor receptor-type 2*)<sup>33,34</sup>. Estos últimos han cobrado gran relevancia en los últimos años, siendo objeto de investigación debido a que influyen de manera significativa en el pronóstico de las pacientes y en la conducta médica que se debe seguir. El CM no puede ser considerado como una enfermedad única, y por tanto, con un idéntico tratamiento en cualquier escenario. Con el conocimiento de factores como la expresión de RH y HER2, así como el grado histológico y el índice de proliferación Ki67, podemos combinar estos aspectos y clasificar el CM en diferentes subtipos con tratamiento específico para cada uno de ellos.

La sobreexpresión de los RE y RP se considera como el mejor marcador pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento hormonal en esta enfermedad y define una población de pacientes con CM candidata a recibir una terapia endocrina<sup>35</sup>. Multitud de estudios han confirmado que la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) son mayores en pacientes con cáncer RE+ y/o RP+. La sobreexpresión de RE se asocia también con tumores bien diferenciados. El RP parece ser un factor predictivo independiente, en especial en mujeres posmenopáusicas, y su falta de expresión se traduce en un peor pronóstico<sup>35-37</sup>.

Los genes que codifican los receptores de factores de crecimiento son unos de los que alteran el proceso de carcinogénesis, siendo su amplificación una de las alteraciones celulares más conocidas, y en particular en el caso del CM, la del gen *HER2/neu*, un oncogén que codifica la proteína HER2. Alrededor del 15% de los casos de CM tienen el gen *HER2/neu* amplificado, lo que produce una sobreexpresión de la proteína HER2<sup>38,39</sup>. Estos son los tumores que se conocen como HER2 positivos. La proteína HER2 es una glicoproteína transmembrana de 185 KD, con actividad de receptor tirosina quinasa. Junto con los otros tres miembros de esta familia —HER1, HER3 y HER4—, interviene en el crecimiento celular, la diferenciación y supervivencia. La sobreexpresión de HER2 es debida a una amplificación del gen *HER2/neu*, que se produce en las fases tempranas de desarrollo del CM, presentándose con más frecuencia en el CDIS<sup>40-42</sup>. Esto produce un aumento de los niveles de ARN mensajero de HER2 y la sobreexpresión del receptor HER2 en la superficie celular, de manera que los niveles de proteína HER2 son superiores en la superficie de las células HER2 positivas que en el epitelio mamario normal. Los tumores HER2 positivos se relacionan con la sobreexpresión de genes relacionados con una mayor agresividad biológica, como los implicados en procesos de mayor actividad proteolítica y angiogénica. Por todo ello, los tumores HER2 positivos están relacionados con un peor pronóstico, tanto en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) como en relación con la SG<sup>43</sup>. Existen varias formas de determinar el estado de HER2. La técnica más utilizada debido a su elevada sensibilidad y especificidad, y a que es la más eficiente, es la técnica de inmunohistoquímica (IHQ), que determina la sobreexpresión de la proteína HER2 en el tejido tumoral. Se consideran positivos los tumores con una tinción más intensa, valorando el observador según una escala semicuantitativa que va de 0 (ausencia de detección) a 3 (expresión intensa). Se tiene en cuenta que el HER2 es positivo cuando el valor de expresión es de 3+, negativo si es de 0 o 1+ y dudoso en caso de 2+. Las técnicas de *in situ hybridation/fluorescent in situ hybridation* (ISH/FISH) consisten en la detección de la amplificación del gen *HER2/neu*. Esta técnica permite evaluar directamente el número de copias del gen, utilizando sondas de ADN complementario marcadas para detectar las secuencias específicas por hibridación y comparándolo con un control, necesiándose una ratio > 2 con un conteo de al menos 500 núcleos. Esta técnica tiene una elevada sensibilidad y especificidad, superior a la IHQ, pero es más cara y no está disponible en todos los centros; con ella se obtienen resultados cuantitativos y objetivos, es decir, el resultado es positivo o negativo. Permite discriminar la positividad en los casos de IHQ 2+. En la actualidad existen guías es-

tandarizadas por el Colegio Americano de Patólogos y apoyadas por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) que determinan cuidadosamente los criterios de positividad para HER2, y son las que a día de hoy se usan en la práctica clínica diaria para definir el CM como HER positivo o negativo<sup>44</sup>.

En el momento actual, el análisis de los perfiles de expresión génica para la clasificación molecular del CM encuentran aún su uso limitado a la investigación clínica<sup>45</sup>. En la práctica habitual, los diagnósticos de rutina se realizan mediante técnicas de hematoxilina-eosina, técnicas de IHQ y/o ISH/FISH siguiendo las guías de determinación de diferentes factores para clasificar los tumores de mama<sup>44,46</sup>. En este sentido, el análisis conjunto de la expresión de RE, RP, HER2 y Ki67, con punto de corte del 14%, ofrece un grado de sensibilidad del 77% y especificidad del 78%, para diferenciar tumores luminales A y B (tabla 1)<sup>47</sup>.

Tabla 1. Clasificación de los tumores de mama<sup>47</sup>

Subtipo	RE	RP	HER2/neu	Índice proliferación (Ki67)
Luminal A	Positivo al menos uno		-	Bajo (< 14%)
Luminal B			-	Alto (> 14%)
HER2	-	-	+	Alto
Basal	-	-	-	Alto

Desde hace años se conoce que la diversidad clínica y pronóstica en el CM se establece a nivel molecular y que tumores con características clínicas y patológicas similares pueden tener comportamientos diferentes. Por este motivo se desarrollaron sofisticadas tecnologías como los *microarrays* de expresión génica que permiten analizar de manera simultánea la expresión de varios genes para crear un *retrato* molecular del tumor. El equipo de Perou<sup>45</sup> fue el primero en mencionar esta nueva clasificación que posteriormente han reproducido, ampliado y utilizado multitud de grupos alrededor del mundo<sup>48,49</sup> en diferentes estudios clínicos de CM. Por ejemplo, en estudios publicados ya hace años, la SLE específica para CM descrita a los diez años para pacientes que solo recibieron tratamiento con tamoxifeno como terapia adyuvante, en el subgrupo luminal A es del 79%, desciende al 64% en el caso de los tumores luminal B y al 57% en el de los luminal/HER2<sup>47</sup>. Hay multitud de trabajos presentados y publicados con diferentes firmas génicas que evalúan factores pronósticos y predictivos de respuesta a diferentes tratamientos pero que al no tratarse del objetivo de esta tesis no voy a continuar desarrollando. A día de hoy, además, ya disponemos de paneles de genes comercializados probados para su uso en el contexto adyuvante de CM en el que aportan información pronóstica y/o predictiva de respuesta a quimioterapia (QT) muy sólida y ya avalada por estudios prospectivos como el MINDACT<sup>50</sup> o el TAILOR-X<sup>51</sup>.

### 3.4 ESTADIFICACIÓN

La American Joint Committee on Cancer clasifica el CM atendiendo a la clasificación TNM. Esta refleja las tres características principales tumorales que aportan un claro valor pronóstico: el tamaño tumoral (T), la afectación ganglionar locorregional (N) y la presencia o no de metástasis a distancia<sup>52</sup>. Con base en esto se definen los diferentes estadios del tumor del siguiente modo (figs. 12 y 13):

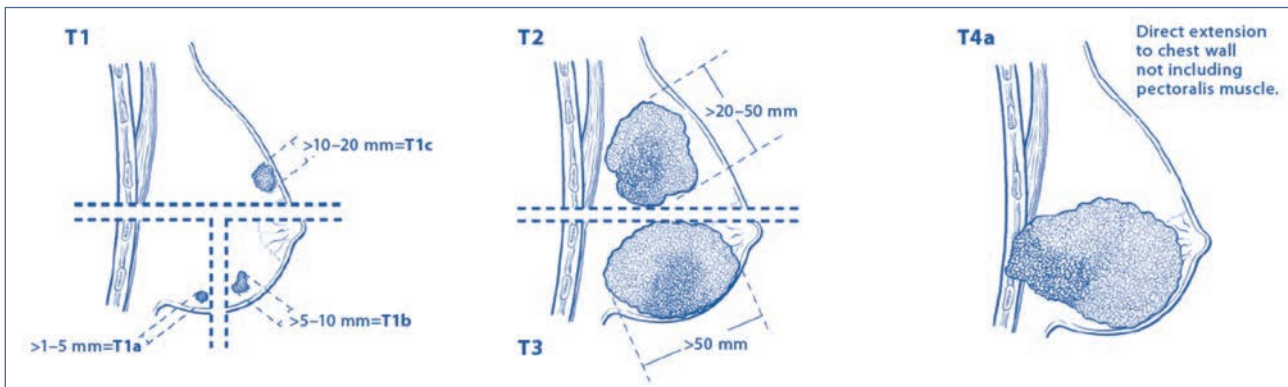


Figura 12. Estadio tumoral, tumor primario (T).

#### Tumor primario (T)

Tx: tumor primario no localizable

T0: no evidencia de tumor primario

Tis: CDIS, CLIS o enfermedad de Paget

T1: tumor  $\leq 20$  mm en el diámetro mayor

T1mic: tumor  $\leq 1$  mm en el diámetro mayor

T1a: tumor  $> 1$  mm pero  $\leq 5$  mm en el diámetro mayor

T1b: tumor  $> 5$  mm pero  $\leq 10$  mm en el diámetro mayor

T1c: tumor  $> 10$  mm pero  $\leq 20$  mm en el diámetro mayor

T2: tumor  $> 20$  mm pero  $\leq 50$  mm en el diámetro mayor

T3: tumor  $> 50$  mm pero  $\leq 50$  mm en el diámetro mayor

T4: tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica y/o piel (ulceración o implantes cutáneos)

T4a: extensión a la pared torácica

T4b: afectación cutánea que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio

T4c: incluye T4a y T4b

T4d: carcinoma inflamatorio



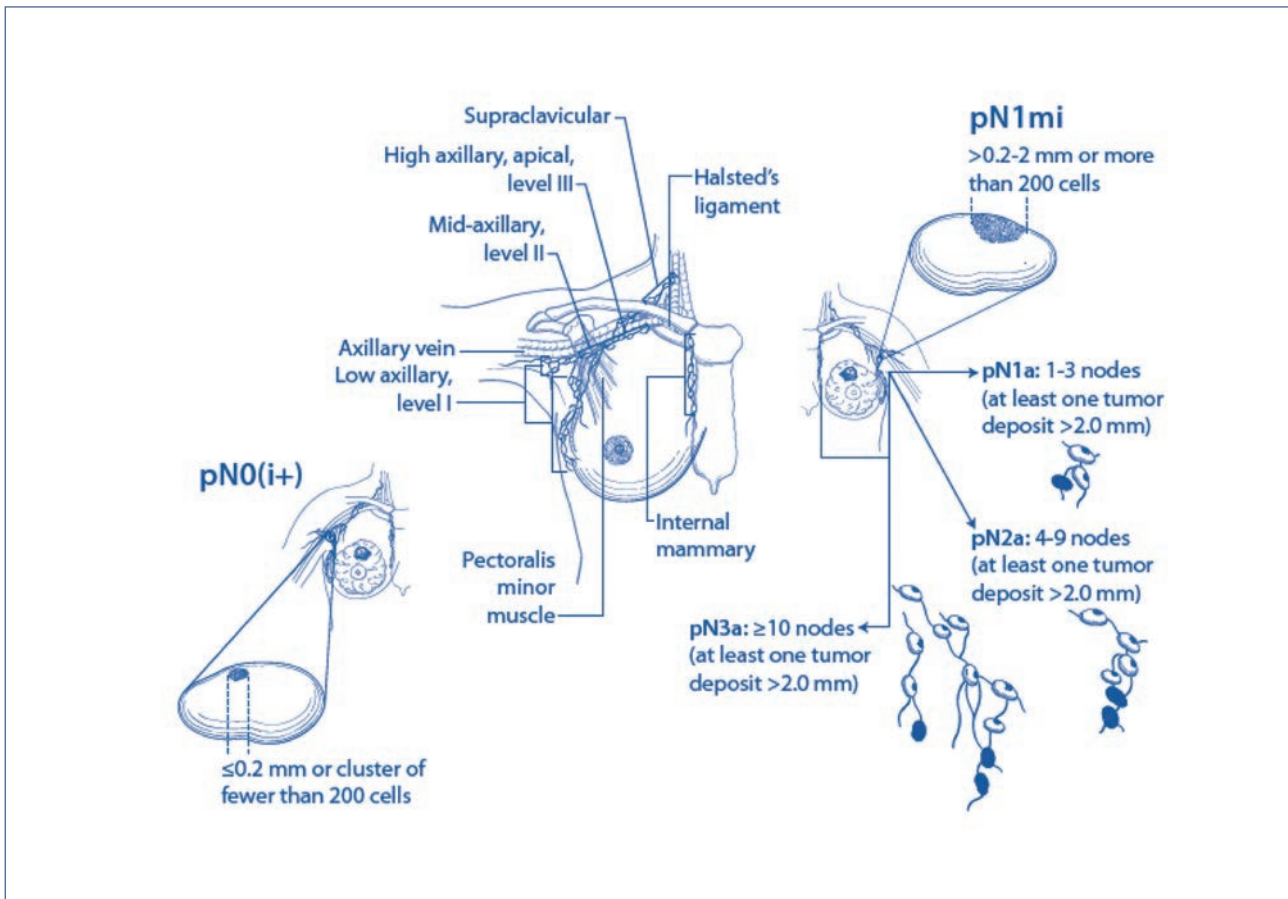


Figura 13. Estadío tumoral, ganglios linfáticos (N).

### Ganglios linfáticos (N)

NX: ganglios linfáticos regionales no evaluables (por ejemplo, si se han resecado previamente)

N0: sin evidencia de metástasis ganglionares

N1: metástasis en adenopatías móviles en nivel I, II axilar ipsilateral

N2: metástasis en adenopatías fijas en nivel I, II axilar ipsilateral o adenopatías en mamaria interna ipsilateral en ausencia de adenopatías a nivel axilar

N2a: metástasis en adenopatías axilares ipsilaterales en nivel I, II fijas

N2b: metástasis en adenopatías en mamaria interna ipsilateral en ausencia de adenopatías a nivel axilar

N3: metástasis a nivel infraclavicular ipsilateral (nivel III axilar) con o sin afectación axilar a nivel I, II; o adenopatías en mamaria interna ipsilateral con adenopatías a nivel I, II axilar; o metástasis a nivel supraclavicular ipsilateral con o sin afectación axilar o de mamaria interna

N3a: metástasis en adenopatías infraclaviculares ipsilaterales

N3b: metástasis en mamaria interna ipsilateral con afectación axilar

N3c: metástasis en adenopatías supraclaviculares ipsilaterales

**Metástasis (M)**

M0: sin evidencia clínica ni radiológica de metástasis

M1: presencia de metástasis a distancia

**Tabla 2.** Clasificación TNM del CM con base en la clasificación AJCC

Estadios			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1*	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	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	Any T	N3	M0
Estadio IV	Any T	Any N	M1

\* T1 incluye T1mic.

\*\* Tumores T0 y T1 con micrometástasis únicamente se excluyen del estadio IIA y se clasifican como estadio IB.

## 3.5 GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

El tratamiento del CM se realiza en base a la estadificación y las características moleculares del tumor, así como a las características de la paciente.

Las herramientas terapéuticas de las que disponemos a día de hoy para su tratamiento son la cirugía, la QT, el tratamiento hormonal, los tratamientos dirigidos (anticuerpos y pequeñas moléculas) y la radioterapia (RT).

La secuencia óptima de tratamiento se realiza de forma individualizada para cada paciente, evaluando cada caso idealmente en un comité de tumores multidisciplinares, donde todos los profesionales implicados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la paciente establecen la mejor secuencia terapéutica.

En el siguiente apartado en el que se hace referencia al tratamiento del CM durante el embarazo, se desarrollará específicamente las estrategias de tratamiento estándar para el CM, centrándome en las opciones disponibles para las pacientes en las que el diagnóstico de CM se produce durante un embarazo, ya que este es el objetivo en el que se centra esta tesis doctoral.

## **3.6 EL CÁNCER DE MAMA DIAGNOSTICADO DURANTE EL EMBARAZO**

### **3.6.1 Epidemiología del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo**

Se define como CM diagnosticado durante el embarazo aquel que se diagnostica durante el embarazo o en el año posterior<sup>53</sup>. Sin embargo, para el objetivo de esta tesis solo se considera el CM diagnosticado durante la gestación diagnosticado durante el embarazo aquel que se diagnostica durante el embarazo o en el año posterior al parto. El primer caso de CM diagnosticado durante el embarazo reportado en la literatura data de 1869<sup>54</sup> tratándose de un tumor inflamatorio de la mama.

Hoy en día, en los países desarrollados, las mujeres tienden a retrasar la edad del primer embarazo<sup>55</sup>. En Noruega, por ejemplo, más del 50% de los embarazos se dan en mujeres entre 30 y 49 años, comparado con el 24% en la misma franja de edad en 1967<sup>56</sup>. Según estadísticas recientes americanas, se observa una progresiva disminución en los porcentajes de mujeres embarazadas de 20-29 años y por el contrario un progresivo aumento de la proporción de mujeres embarazadas de 30-45 años<sup>57</sup>. En España, los datos que proporciona el Instituto Nacional de Estadística van también en esta línea; en 1975, la primera gestación era frecuente a los 25 años, y en cambio en 2015 es a los 30 años<sup>58</sup>. A la vez, la incidencia de cáncer también está aumentando en esta franja de edad de mujeres jóvenes<sup>59</sup>.

Como consecuencia de los dos hechos mencionados anteriormente, en los países desarrollados se ha observado un progresivo aumento del diagnóstico de CM en mujeres embarazadas<sup>60,61</sup>. Aún así, el diagnóstico de CM durante el embarazo sigue siendo una

entidad poco habitual. El CM, el melanoma y los tumores pulmonares son las neoplasias sólidas diagnosticadas con más frecuencia durante el embarazo, seguidas de las neoplasias hematológicas<sup>62,63</sup>. Aproximadamente 1 de cada 5 casos de CM diagnosticados entre los 25 y los 29 años está asociado con un embarazo, ya sea el diagnóstico durante el embarazo o durante el año del posparto. El número de casos de CM diagnosticado durante el embarazo varía entre 2,4 hasta 7,3 por cada 100.000 embarazos en estudios poblacionales<sup>60,61,63,64</sup>.

Un hecho que merece especial mención como potencial factor de riesgo para el desarrollo de un CM diagnosticado durante un embarazo es el uso de estimulación hormonal previo a técnicas de reproducción asistida. Después de años de resultados controvertidos en los que el riesgo parecía poder depender de los tratamientos hormonales utilizados<sup>65</sup> o de la edad de inicio de los tratamientos<sup>66</sup>, recientemente se ha publicado un artículo en JAMA<sup>67</sup> que desmiente esta relación y que tiene como gran fortaleza el largo seguimiento realizado a las pacientes. En este estudio se incluyó una cohorte de 19.158 que iniciaron un tratamiento de fertilización *in vitro* (FIV) entre 1983 y 1995 (grupo de FIV) y 5.950 mujeres que comenzaron otros tratamientos de fertilidad entre 1980 y 1995 (grupo no FIV) en las doce clínicas de FIV en los Países Bajos. Hubo seguimiento de estas mujeres hasta diciembre de 2013 para el 96% de la población estudiada. La edad mediana al final del seguimiento fue de 53,8 años en el grupo de FIV y de 55,3 años en el grupo sin FIV. La incidencia de CM invasivo e *in situ* en las mujeres que se sometieron a tratamientos de fertilidad se obtuvo mediante la vinculación con el Registro de Cáncer de los Países Bajos (1989-2013).

El riesgo de CM en el grupo de FIV se comparó con los riesgos en la población general (ratio estandarizada de incidencia [SIR, en inglés, *Standardized incidence ratio*]) y el grupo no FIV (*hazard ratio* [HR]). Entre 25.108 mujeres con edad media basal de 32,8 años y un número medio de ciclos de FIV de 3,6, se diagnosticaron 839 casos de CM invasivo y 109 casos de CDIS después de un seguimiento mediano de 21,1 años. El riesgo de CM en las mujeres tratadas con FIV no fue significativamente diferente al de la población general (SIR: 1,01 [intervalo de confianza (IC) 95%: 0,93-1,09]) ni del grupo no FIV (HR: 1,01 [IC del 95%: 0,86-1,19]). La incidencia acumulada de CM a los 55 años fue del 3,0% en el grupo de FIV y del 2,9% en el grupo de no FIV ( $p = 0,85$ ). El SIR no aumentó con mayor tiempo desde el tratamiento ( $\geq 20$  años) en el grupo de FIV (0,92 [IC 95%: 0,73-1,15]) o en el grupo sin FIV (1,03 [IC 95%: 0,82-1,29]). El riesgo fue significativamente menor para aquellas que se sometieron a siete o más ciclos de FIV (HR: 0,55 [IC 95%: 0,39-0,77]) frente a 1 a 2 ciclos de FIV y después de una mala respuesta al primer ciclo de FIV (FC: 0,77 [IC 95%: 0,61-0,96] para  $< 4$  vs.  $\geq 4$  oocitos recogidos). Así pues, entre las mujeres sometidas a tratamiento de fertilidad en los Países Bajos entre 1980 y 1995, el tratamiento de FIV en comparación con el tratamiento no FIV no se asoció con un mayor riesgo de CM después de un seguimiento medio de 21 años. El riesgo de CM entre las mujeres tratadas

con FIV tampoco fue significativamente diferente al de la población general. Por lo tanto, y con base en este estudio en gran manera, el uso de la FIV no parece aumentar el riesgo de padecer CM<sup>68</sup>.

### **3.6.2 Diagnóstico y características del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo**

La aparición de un nódulo en la mama es el síntoma inicial en la mayoría de los casos y el que lleva con más frecuencia al diagnóstico del CM durante el embarazo<sup>69</sup>. Los cambios fisiológicos de la mama asociados al embarazo que incluyen el aumento del tamaño y la turgencia mamaria, así como el drenaje fisiológico a través del pezón durante el embarazo, dificultan la palpación de un nódulo tanto por parte de la paciente como del médico. Así pues, el retraso en el diagnóstico del CM en pacientes embarazadas es muy habitual, lo que implica que se diagnostique estadios más avanzados de los que vemos en la población general<sup>70</sup>. De ahí se desprende la importancia de la exploración física como primera estrategia diagnóstica.

#### **3.6.2.1 Diagnóstico radiológico**

Tanto la MX (con protección abdominal) como la ecografía mamaria pueden realizarse con seguridad y efectividad durante el embarazo<sup>71-73</sup>. Se recomienda la realización de una MX bilateral en todas las mujeres con lesión maligna confirmada o altamente sospechosa además de la realización de ecografía mamaria, que suele ser la primera técnica realizada. La dosis de radiación asociada a la realización de una MX es inferior a 3 mGy<sup>74</sup>. La dosis estimada de irradiación que llega al útero y al feto es  $< 0,03 \mu\text{Gy}$ <sup>75</sup>, pero aún así muchas pacientes y médicos están preocupados por la seguridad de la radiación y esto debe ser discutido y explicado a las pacientes y a otros profesionales implicados en el manejo de estas enfermas. En general, la exposición materna y fetal a la radiación, así como la dosis se ven afectadas por la edad gestacional (EG), la localización anatómica de la exploración que se ha de realizar y la técnica<sup>74</sup>. El umbral para los efectos negativos de la radiación en el feto es de aproximadamente 100 mGy con incertidumbre a dosis de radiación situadas entre 50 y 100 mGy<sup>76</sup>.

En cuanto a otras exploraciones radiológicas que se utilizan en el estadificación de las pacientes con cáncer, las recomendaciones en las mujeres embarazadas son las siguientes: la tomografía computarizada (TC) con contraste no se recomienda durante el embarazo. El uso de agentes de contraste yodados durante el embarazo ha sido insuficientemente explorado hasta el momento, por lo que los procedimientos de imagen con estas técnicas no deben realizarse<sup>73,74</sup>. Deben evitarse los procedimientos de estadificación innecesarios en estas pacientes con TC si con pruebas menos invasivas (analítica, ecografía o radiografía

de tórax), no hay una elevada sospecha de alguna alteración dirigida a tipificar. En caso de ser necesario realizar estudios adicionales por alguna alteración en las pruebas anteriores, se podría llevar a cabo la resonancia magnética (RM) sin contraste de gadolinio<sup>73</sup>. En cuanto a la tomografía por emisión de positrones, aunque los agentes farmacológicos utilizados probablemente no produzcan una exposición a la radiación > 50 mGy, su uso no se recomienda durante el embarazo por falta de estudios al respecto<sup>73,77</sup>. Por lo tanto, para el estudio de extensión en pacientes embarazadas diagnosticadas de un CM a nivel de abdomen y pelvis, la ecografía es la técnica de primera elección, y la radiografía de tórax para el estudio de la patología pulmonar (con protección abdominal)<sup>73</sup>, y solo se recomienda la RM sin gadolinio en caso de ser necesario el estudio concreto de alguna localización por sospecha de metástasis.

En cuanto a la determinación de los marcadores tumorales, se ha identificado una elevada variabilidad en sus valores durante el embarazo, en especial del CA 125 y CA 15.3<sup>78</sup>, por lo que estos no deben tenerse en cuenta en el manejo de las pacientes embarazadas<sup>73</sup> para tomar decisiones en cuanto a su estadificación.

### 3.6.2.2 Biopsia y características histológicas

Una masa en la mama persistente durante el embarazo debe investigarse mediante un estudio histológico. A pesar de que el 80% de las lesiones durante el embarazo son benignas<sup>79</sup>, es obligado en estos casos estudiar dicha masa con una ecografía y/o MX y un estudio histológico para descartar un CM. Se recomienda realizar una biopsia de cualquier lesión en la mama que no cumpla todos los criterios radiológicos de quiste simple<sup>80</sup> y llevar a cabo en esta biopsia los marcadores estándares como en cualquier otra mujer no embarazada, incluyendo IHQ y técnicas moleculares para detección de RH y HER2 si se confirma su malignidad<sup>73</sup>. Se aconseja avisar al patólogo de que la biopsia se realiza en una mujer embarazada para que pueda interpretar mejor los resultados.

No existe una clara evidencia de que los tumores diagnosticados durante el embarazo sean diferentes a los de la población general. Habitualmente, el tipo de tumores diagnosticados durante el embarazo son comparables a los diagnosticados en ese grupo de edad, aunque un hecho que se repite en todas las series es que se diagnostican en un estadio más avanzado<sup>63,70</sup>. Por ejemplo, en la serie reportada por Loibl et al. en la que se recogen más de 400 casos, destaca el hecho de que más del 25% de los mismos fueron tumores  $\geq$  T3, y el 58%, ganglios positivos<sup>70</sup>. En la tabla 3 se recogen las principales características clínicas de las pacientes incluidas en esta serie:

Tabla 3. Características clínicas de las pacientes incluidas en la serie de Loibl et al.<sup>70</sup>

	All patients (N=447)	M0 patients (N=413)	M0 patients with chemotherapy (N=368)	M0 patients with chemotherapy during pregnancy (N=197)	M0 patients with chemotherapy after delivery (N=171)
Age (years; median [range])	33 (22-51)	33 (22-51)	33 (23-51)	33 (25-43)	34 (23-51)
Tomour stage					
T1	86 (20%)	83 (21%)	66 (18%)	32 (17%)	34 (20%)
T2	217 (50%)	203 (51%)	186 (52%)	96 (51%)	90 (54%)
T3	92 (21%)	82 (21%)	78 (22%)	40 (21%)	38 (23%)
T4a-c	25 (6%)	23 (6%)	20 (6%)	18 (10%)	2 (201)
T4d	11 (3%)	9 (2%)	8 (2%)	4 (2%)	4 (2%)
Data missing					
Nodal status					
Negative	16	13	10	7	3
Positive	181 (42%)	176 (44%)	150 (41%)	72 (37%)	78 (46%)
Positive	252 (58%)	229 (57%)	213 (59%)	121 (63%)	92 (54%)
Data missing	14	8	5	4	1
Historical tumour type					
Ductal or other	419 (97%)	390 (97%)	351 (98%)	188 (98%)	163 (98%)
Lobular	14 (3%)	11 (3%)	8 (2%)	4 (2%)	4 (2%)
Data missing	14	12	9	5	4
Grading					
G1	10 (3%)	10 (3%)	8 (2%)	3 (2%)	5 (3%)
G2	87 (22%)	78 (21%)	73 (22%)	34 (19%)	39 (25%)
G3	296 (75%)	280 (76%)	257 (76%)	143 (79%)	114 (72%)
Data missing	54	45	30	17	13
ER/PgR-status					
Negative for both ER or PgR	214 (52%)	203 (53%)	185 (54%)	99 (54%)	86 (54%)
Positive for ER, PgR, or both	197 (48%)	180 (47%)	159 (46%)	86 (47%)	73 (46%)
Data missing	36	30	24	12	12
HER2 staus					
Negative	226 (64%)	214 (65%)	197 (65%)	101 (64%)	96 (66%)
Positive	126 (36%)	113 (35%)	108 (36%)	58 (3737)	50 (34%)
Data missing	95	86	63	38	25
Triple negative	118 (31%)	115 (33%)	109 (34%)	55 (32%)	54 (37%)
Gestational week at diagnosis (median [range])	24 (1-40)	24 (1-40)	24 (1-40)	20 (1-36)	30 (1-40)
Trimester at diagnosis					
First trimester	81 (19%)	76 (19%)	60 (17%)	31 (16%)	29 (18%)
Second trimester	178 (42%)	170 (43%)	160 (45%)	132 (68%)	28 (17%)
Third trimester	169 (40%)	152 (38%)	137 (38%)	31 (16%)	106 (65%)
Unknown	19	15	11	3	8
Gestational week at chemotherapy start (median)	-	-	-	24	NA

Data are n (%), unless otherwise stated; ER: oestrogen receptors; PgR: progesterone receptors; NA: not applicable.



La histología más frecuente es el CDI como en la población general; más del 70% de los casos son tumores indiferenciados (grado histológico 3) y un poco más de la mitad son tumores RH negativo<sup>70</sup>. En cuanto a las alteraciones moleculares presentes en estos tumores de mujeres embarazadas, no parecen diferir de las que se identifican en pacientes con CM en la población general en los pocos estudios en los que esto se ha analizado<sup>81</sup>. En la primera serie publicada en la que se analizó tejido de 54 mujeres embarazadas y 113 no embarazadas, se evaluó el patrón de mutaciones somáticas y el perfil transcriptómico mediante Sequenom y Affymetrix, respectivamente<sup>81</sup>. Se realizó un análisis para un set de genes enriquecido para evaluar vías asociadas con el diagnóstico del CM durante el embarazo y la expresión de genes relacionados con el embarazo. No se encontraron diferencias en las mutaciones observadas: el 18,6% de las mujeres embarazadas y el 23% de las mujeres no embarazadas tenían una mutación del gen *PIK3CA*. Alrededor del 30% de los tumores eran basales sin diferencias en la distribución de los subtipos moleculares entre mujeres embarazadas y no embarazadas. A diferencia de lo anterior, sí que se encontraron divergencias en el perfil transcriptómico: se detectaron dos vías intracelulares enriquecidas en tumores diagnosticados durante el embarazo: el del receptor de la proteína G y el del receptor de serotonina. Asimismo, los tumores diagnosticados durante el embarazo tenían expresión más alta de *PD1* y *PD-L1* y sobreexpresión de un set de genes relacionados con *SRC*, *IGF1* y *b-catenina*. No es bien conocido si este hecho se vincula con el estado gestacional o los distintos subtipos tumorales.

Recientemente, el grupo cooperativo español GEICAM (Grupo Español de Investigación en cáncer de Mama) ha comunicado los resultados del análisis de 50 tumores evaluables que procedían de 70 mujeres diagnosticadas de CM durante el embarazo o en el año posterior<sup>82</sup>. En 20 casos, los tumores fueron considerados no evaluables para el análisis del tumor realizado, pero se disponía de datos clínicos de estas pacientes. Se analizaron 105 genes agrupados en varias firmas de genes: 1) subtipo intrínseco; 2) proliferación y riesgo de recurrencia; 3) *claudin-low*, y 4) *Chemo-Endocrine Sensitivity Predictor*. El perfil genómico y clínico de estas pacientes se comparó con el de 1.862 pacientes no embarazadas de las que se tenían datos clínicos y análisis de su tumor procedentes de otros estudios de GEICAM. De las 70 mujeres incluidas en el estudio de las que se tenían datos clínicos, el 43% fueron diagnosticadas durante el embarazo y el 53% en el periodo del posparto. Las características de las pacientes se recogen en la tabla 4.



**Tabla 4.** Características clínicas de las pacientes diagnosticadas de CM

N (%)	GBC	AlamoIII	9906	Málaga
Mean age at diagnosis	35	37	37	37
Negative HR	30 (43)	330 (24)	33 (16)	27 (28)
T2-T4	51 (76)	787 (56)	176 (60)	84 (92)
Grade 3	38 (89)	479 (40)	121 (44)	38 (47)
Ki67 ( $\geq 20\%$ )	33 (89)	209 (61)	46 (22)	60 (64)
Family history of BC	32 (47)	296 (25)	–	–
Mean age at first partum	31	26	–	–

GBC: pacientes con CM diagnosticado durante el embarazo o postparto; Alamo III: pacientes con CM incluidas en el estudio GEICAM Alamo III; 9906: pacientes con CM incluidas en el estudio GEICAM 9906; Málaga: pacientes con CM incluidas en el estudio GEICAM Málaga.

Los subtipos intrínsecos en estas pacientes fueron: el 44% *basal-like*, el 22% *HER2-enriched*, el 20% luminal B y el 12% luminal A. No se identificó ningún tumor *claudin-low*. El fenotipo *basal-like* se encontró con más frecuencia en las pacientes del grupo embarazo (44 vs. 14%,  $p < 0,01$ ) y el luminal A fue menos prevalente en este grupo (14 vs. 28%,  $p = 0,02$ ) comparando las pacientes incluidas con el grupo control. En cuanto al pronóstico, y aunque esta serie tenía un número de pacientes muy limitado, comparado con el Alamo III, las pacientes del grupo embarazo tenían una peor SLP (68 vs. 77%,  $p = 0,01$ ) y una menor SG a cinco años (78 vs. 91%,  $p < 0,01$ ).

En 2013 se publicó también la experiencia de los casos tratados en el Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) hasta 2011<sup>83</sup> por Córdoba et al. En esta serie se recogieron datos de 25 mujeres, todas ellas diagnosticadas de CM durante el embarazo. Estas pacientes tenían unas características similares a las de series previamente publicadas y que se resumen en la tabla 5: la histología del tumor diagnosticado con más frecuencia fue el CDI (92%), con solo un caso de CLI y otro de carcinoma escamoso. Más del 80% de las pacientes en esta serie tenían tumores RH positivos, y un tercio, sobreexpresión de HER2. Sorprendentemente, cinco pacientes (20%) tenían enfermedad metastásica al diagnóstico, dos de ellas con enfermedad ósea, dos con metástasis hepáticas y una con enfermedad pulmonar.

Tabla 5. Características de las 25 pacientes incluidas en el estudio de Córdoba et al.<sup>83</sup>

Variable	N.º (%)
Age, years, mean (range)	36 (23-48)
Trimester of gestation	
First	6 (24)
Second	12 (48)
Third	7 (28)
Mammography, BI-RADS category, n = 24	
0	4 (16.6)
1	2 (8.3)
2	1 (4.1)
3	1 (4.1)
4	4 (16.4)
5	12 (5)
Ultrasound, n = 22	
Suspicious findings	21 (95.4)
Clinical staging	
0	1 (4)
I	8 (32)
IIA	3 (12)
IIB	5 (20)
IIIA	2 (8)
IIIB	1 (4)
IV	% (20)
Histological grade, n = 24	
1	1 (4.1)
2	11 (45.8)
3	12 (50)
Immunohistochemistry, n = 24	
Positive hormone receptors <sup>a</sup>	20 (80)
HER2 overexpression <sup>b</sup>	7 (25)
Triple negative	3 (12)
Histological type	
Infiltrating ductal carcinoma	23 (92)
Infiltrating lobar carcinoma	1 (4)
Squamous cell carcinoma	1 (4)

Immunohistochemical studies were not performed in the case of angiosarcoma.

<sup>a</sup>Estrogen receptor or progesterone receptor score > 10%.

<sup>b</sup>HercepTest positive (+++) or fluorescence in situ hybridization (FISH) positive for HER2.

El hecho de que las pacientes se diagnostiquen de forma consistente en todas las series en un estadio más avanzado al compararlas con mujeres no embarazadas lleva a reforzar la importancia de seguir realizando educación sanitaria en profesionales y mujeres para que en caso de aparición de cualquier masa mamaria durante el embarazo se sepa que esta debe estudiarse sin demora tal y como se menciona en las recomendaciones iniciales de este apartado y en todas las guías clínicas referentes al diagnóstico y tratamiento del CM durante el embarazo<sup>73,84,85</sup>.

### 3.6.3 Pronóstico del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo

En el apartado anterior ya se ha comentado el hecho más relevante relacionado con el pronóstico de las pacientes diagnosticadas de CM durante el embarazo: que se diagnostican tumores en estadios más avanzados. Las mujeres embarazadas son menos propensas a ser diagnosticadas con tumores estadio I, y tienen 2,5 más probabilidades de ser diagnosticadas de enfermedad más avanzada que las mujeres no embarazadas<sup>53,86</sup>, pero si comparamos el pronóstico de las pacientes con el mismo estadiación y edad, vemos que no hay diferencias por el hecho de estar embarazadas o no en algunas series<sup>53,87-89</sup>, y en cambio en otras sí las hay<sup>90</sup>. Varios estudios han abordado la cuestión del pronóstico, pero debido al pequeño tamaño de la muestra en cada uno de los estudios, los resultados han sido inconsistentes. En muchos casos, el CM diagnosticado durante el embarazo no se analiza por separado, ya que son pocos casos para permitir controlar todos los factores pronósticos conocidos. Un estudio publicado en 2012 abordó el tema del pronóstico mediante el diseño de un estudio de casos y controles para examinar las características tumorales y el resultado del tratamiento en una serie de pacientes diagnosticadas y tratadas en una sola institución (European Institute of Oncology)<sup>90</sup>. Se identificaron 65 pacientes con diagnóstico de CM durante el embarazo y para cada una, se seleccionaron dos pacientes con CM en pacientes no embarazadas, que fueron emparejadas por edad, año de cirugía, estadio y QT neoadyuvante recibida. A continuación, se compararon las diferencias en las características IHQ (ER, PR, HER2 y Ki67) y se calculó la SLP y la OS. No se encontraron diferencias significativas en las características tumorales entre los dos grupos. Sin embargo, en un seguimiento mediano de cuatro años, las pacientes con CM diagnosticado durante el embarazo tuvieron una SLE inferior (HR: 2,3; IC 95%: 1,3-4,2), incluso después del ajuste por posibles variables de confusión. No se observó ninguna diferencia en OS. Al restringir el análisis a las pacientes que no recibieron QT neoadyuvante, aquellas con CM diagnosticado durante el embarazo también tenían SG inferior (HR: 2,6; IC 95%: 1,0-6,5). No se observó asociación entre la inducción del aborto y el pronóstico.

Otro estudio relevante diseñado para determinar el pronóstico de las pacientes diagnosticadas de CM durante el embarazo fue el publicado por Litton et al. en 2013<sup>88</sup>. Esta investigación tenía como objetivos comparar la SLP y la SG entre pacientes embarazadas y no embarazadas con CM. De 1989 a 2009, 75 mujeres fueron tratadas con QT durante el embarazo. Cada caso de embarazo fue emparejado por edad y estadio de cáncer con dos pacientes no embarazadas con CM (controles). El tiempo de seguimiento medio fue de 4,20 años (rango: 0,28-19,94 años). La SLP a los cinco años fue del 72% (IC 95%: 58,3-82,1) para las mujeres embarazadas y 57% (IC 95%: 46,7-65,8) para los controles ( $p = 0,0115$ ). La SG a cinco años fue del 77% (IC 95%: 63,9-86,4) para las mujeres embarazadas y del 71% (IC 95%: 61,1-78,3) para los controles ( $p = 0,0461$ ). Las estimaciones de la razón de riesgo para la supervivencia favorecieron a las pacientes embarazadas tanto en el análisis univariado como

en los análisis multivariados, controlando la edad, año de diagnóstico, estadio y grado histológico. Así pues, los autores de este estudio concluyen que para las pacientes que recibieron QT durante el embarazo, la supervivencia fue comparable a la de las mujeres no embarazadas. Además, recomiendan que las pacientes embarazadas con CM reciban terapia local y sistémica apropiada para el CM según el estadio en el que son diagnosticadas.

El estudio de cohortes más grande publicado y que tenía como objetivo establecer el pronóstico de las pacientes diagnosticadas de CM durante el embarazo fue publicado en 2013 por Amant et al.<sup>89</sup>. El análisis principal se llevó a cabo mediante la regresión de los riesgos proporcionales de Cox de la SLE y la SG, ajustando por edad, estadio, grado, estado del receptor hormonal, HER2, histología, tipo de QT recibida, uso de trastuzumab, RT y terapia hormonal. El registro contenía 447 mujeres con CM diagnosticado durante el embarazo, procedentes principalmente de Alemania y Bélgica, de las cuales, 311 (69,6%) eran elegibles para el análisis (se consideraron no elegibles las pacientes > 46 años [n = 3], pacientes con enfermedad metastásica [n = 36], pacientes diagnosticadas antes del año 2000 [n = 57] y 40 pacientes de las que no se disponía de seguimiento). El grupo control consistió en 865 mujeres. La mediana de edad fue de 33 años en las embarazadas, y de 41 años en las de los controles. La mediana de seguimiento fue de 61 meses. La SLE observada a cinco años fue del 78%, y la OS a cinco años fue del 87%. No se evidenció un peor pronóstico para las mujeres diagnosticadas de CM durante el embarazo con respecto a la recurrencia de la enfermedad (HR: 1,34; IC 95%: 0,93-1,91; p = 0,14) ni respecto a la SG (HR: 1,19; IC 95%: 0,73-1,93; p = 0,51). La conclusión de este estudio fue que la SG es similar para las pacientes diagnosticadas de CM durante el embarazo en comparación con aquellas no embarazadas.

En otra investigación observacional en la que se informa del tratamiento de 447 mujeres diagnosticadas de CM durante el embarazo entre 2003 y 2011 en diferentes países europeos, también se presentan datos en cuanto al resultado obtenido de estas mujeres con el tratamiento<sup>70</sup>. En las pacientes con CM diagnosticado en estadio inicial, la SLP media fue de 76,3 meses (IC 95%: 64,8-101,3 meses) y la mediana de SG no se había alcanzado en el momento de publicación de trabajo. La mediana de SLP fue de 70,6 meses (IC 95%: 62,1-105,5) en las mujeres que comenzaron la QT durante el embarazo y 94,4 meses (IC 95% inferior que 64,44; IC 95% superior todavía no alcanzado) en mujeres en las que la QT se inició después del parto (razón de riesgo no ajustada 1,13 [IC 95%: 0 76-1 69] p = 0,539). Después de estratificar por el estadio tumoral y el estatus ganglionar, no se observaron diferencias significativas entre las pacientes que iniciaron la QT durante el embarazo y las que la comenzaron después del parto (SLP estimada a tres años del 70,2% [IC 95%: 60,8-77,7] vs. el 74 3% [IC 95%: 65,0-81,5], p = 0,537). En cuanto a la SG a tres años, tampoco se observaron diferencias entre las pacientes que iniciaban la QT durante el embarazo o después del parto (SG a tres años del 84,9% [IC 95%: 76,9-90,3] vs. el 87,4% [IC 95%: 79,3-92,5], p = 0,221). La SG fue del 77% (IC 95%: 67,1-84,3) en el grupo de mujeres que recibieron QT durante el embarazo.

En el grupo de mujeres que recibieron QT después del parto o interrupción del embarazo, la SG estimada a los cinco años fue del 82,4% (IC 95%: 73,1-88,8). El análisis multivariado objetivó que de las variables pronósticas estudiadas (edad, estadio T, estadio N, estado de los RH, uso de QT durante el embarazo), únicamente el estadio tumoral y el estadio N afectaban significativamente a la SLP y la SG.

En un metanálisis que incluía 30 estudios, con 3.628 casos y 37.100 controles<sup>91</sup>, las pacientes con CM asociado con el embarazo tuvieron un riesgo significativamente mayor de muerte en comparación con aquellas con CM no relacionado con el embarazo (HR: 1,44; IC 95%: 1,27-1,63). Se observó, además, una tendencia de peor pronóstico en las pacientes con CM diagnosticado después del parto (HR: 1,84; IC 95%: 1,28-2,65) que en los diagnosticados durante el embarazo (HR: 1,29, IC 95%: 0,74-2,24). En cuanto a la SLP, se objetivó un riesgo significativamente mayor de recaída asociado al CM durante el embarazo (HR: 1,60 [1,19-2,16]). Los resultados de este metanálisis mostraron, pues, que el CM asociado a embarazo se vincula con una pobre supervivencia, en particular, los casos diagnosticados poco después del parto. Esto subraya un posible impacto del microambiente de la mama durante el embarazo en la biología y en consecuencia en el pronóstico de estos tumores.

### 3.6.4 Tratamiento del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo

Las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del CM durante el embarazo fueron publicadas por primera vez en 2006<sup>92</sup>, actualizadas con posterioridad en 2010<sup>93</sup>, y las guías vigentes en la actualidad son las publicadas por la European Society for Medical Oncology (ESMO) en 2013<sup>73</sup>. Posteriormente a estas guías, en 2015, se publicó en *JAMA Oncology* una actualización para tomar en consideración aspectos concretos en el tratamiento de las pacientes embarazadas no reflejados en las anteriores guías como el uso del tratamiento de QT con carboplatino, la QT a dosis densas, el uso de trastuzumab o de la técnica del ganglio centinela en pacientes embarazadas<sup>84</sup>.

Antes de entrar en detalle en el tratamiento del CM en las pacientes embarazadas hay que tener en cuenta varias consideraciones relevantes:

- El pronóstico de la madre no viene determinado por el hecho de seguir adelante con el embarazo o no.
- Trasmisión vertical del cáncer: es muy poco probable debido al efecto que produce la barrera placentaria y al sistema inmune fetal. Se podría esperar que un tejido tan vascularizado como la placenta fuera el lugar ideal para el establecimiento de metástasis pero, sin embargo, este no es el caso. La circulación materna y la fetal están separadas por el trofoblasto, las vellosidades coriónicas y el endotelio capilar. Esta barrera placentaria, en combinación

con el sistema inmune fetal, es marcadamente eficiente en la prevención de la diseminación de metástasis al feto. La metástasis transplacentaria y el desarrollo de células tumorales son raros, con un total de catorce casos reportados en la literatura desde 1866 y con una tasa < 1% de metástasis en los fetos, siendo las histologías más habituales el melanoma, los linfomas o leucemias y el cáncer de pulmón, y en la mayoría de los casos en mujeres con tumores estadio IV. En CM concretamente, aunque se ha descrito algún caso de metástasis placentaria, en ninguno de ellos se ha informado de metástasis en el feto<sup>94</sup>.

- Papel del aborto en el tratamiento del CM: aunque es una opción que la mujer puede tomar hasta la semana 22 de embarazo, según los supuestos recogidos en la Ley Orgánica 2/2010 de 3 de marzo, debe quedarle claro que en ningún caso esta maniobra es terapéutica, sino que constituye una opción personal ante el diagnóstico del CM durante el embarazo. Existen pocos datos publicados sobre abortos practicados en pacientes con CM diagnosticados durante el embarazo, y hay un claro sesgo de publicación ya que no queda claro que todas las series recojan los casos de las mujeres que deciden abortar antes de iniciar el tratamiento para su CM. En cualquier caso, no se describe un mejor pronóstico de la madre por el hecho de abortar en ninguna de las series que lo han analizado específicamente y en algunas, incluso se describe un efecto perjudicial sobre la madre que toma esta opción (sin ajustar por estadio de la enfermedad)<sup>87,95,96</sup>. Es por esto que ninguna de las guías sobre el tratamiento del CM durante el embarazo propone el aborto como una opción de tratamiento para estas pacientes<sup>73,84</sup>.

Hechas estas puntualizaciones iniciales, en este apartado se recoge la evidencia científica que avala las recomendaciones de tratamiento del CM en las pacientes embarazadas, aunque de forma general hay tres reglas que deben aplicarse a estas pacientes:

1. El tratamiento del CM debe ser lo más parecido posible al que se realizaría en una mujer no embarazada con base en el estadio en el que se diagnostica.
2. Siempre debe tenerse en consideración el beneficio del tratamiento para la madre en equilibrio con el riesgo que supone cualquier tratamiento o procedimiento diagnóstico para el feto.
3. Una vez se haya confirmado el diagnóstico de CM durante el embarazo, se recomienda referir a la paciente a una Institución con experiencia en el tratamiento de estos casos por parte de un equipo multidisciplinar y con la capacidad de informar y acompañar a la paciente, la pareja y la familia en el proceso de toma de decisiones en esta complicada situación<sup>73</sup>.

### 3.6.4.1 Tratamiento quirúrgico de la mama

La cirugía se puede llevar a cabo en cualquier momento durante el embarazo y en general, el abordaje quirúrgico es el mismo que para las pacientes no embarazadas. La mayoría de los agentes anestésicos parecen ser seguros para el feto<sup>97</sup> y las recomendaciones generales del



manejo quirúrgico del CM durante el embarazo se detallan en una publicación reciente<sup>98</sup>. El aspecto más importante hace referencia a la relevancia del manejo multidisciplinar en centros especializados y con experiencia en el tratamiento de estas pacientes para reducir el riesgo de sobretratamiento o infratratamiento de las mismas. Debe darse una discusión multidisciplinar entre cirujanos de mama, anesthesiólogos y obstetras y esta debe centrarse en la prevención de hipoxia, hipotensión, hipoglucemia, fiebre, dolor, infecciones o trombosis. La atención materna durante el periodo perioperatorio es el mejor seguro para el bienestar fetal. Debe usarse la monitorización de la frecuencia cardiaca fetal durante la cirugía para detectar el sufrimiento fetal. La tocometría postoperatoria identificará cualquier actividad uterina que esté enmascarada por la analgesia. Además, como el embarazo es un factor de riesgo adicional para la trombosis, aparte del cáncer en sí mismo, está indicada la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular en estas pacientes.

En cuanto a la técnica quirúrgica que se ha de realizar, no se recomienda llevar a cabo una mastectomía únicamente con base en el hecho del diagnóstico del CM durante el embarazo y el posible retraso de la RT<sup>84</sup>. La reconstrucción mamaria inmediata después de la mastectomía es un componente esencial en el tratamiento de pacientes con CM. Sobre la base de una sola experiencia publicada por Lohsiriwat et al., la inserción del expansor tisular parece asegurar un corto tiempo de operación y no se aprecia que esté asociado con una morbilidad considerable para la paciente o el feto en una serie de 78 pacientes. Por lo tanto, la reconstrucción mediante expansor tisular podría ser considerada de elección en las pacientes que requieren una mastectomía durante el embarazo y a las que se les quiera ofrecer la posibilidad de reconstrucción inmediata<sup>99</sup>. Los cambios fisiológicos de la mama durante y después del embarazo hacen que la reconstrucción mamaria inmediata no sea adecuada con el uso de un implante definitivo ni la remodelación contralateral. La reconstrucción mamaria inmediata por tejido autólogo no debe considerarse en las pacientes embarazadas por el largo tiempo operatorio y el aumento del riesgo de pérdida de sangre y potenciales complicaciones postoperatorias<sup>98</sup>.

La experiencia publicada sobre la conservación de la mama es limitada, pero todos los datos disponibles parecen ir en la misma dirección de apoyo a su seguridad y viabilidad, con buenos resultados pronósticos en términos de control local<sup>100-102</sup>. En la experiencia del European Institute of Oncology de Milán<sup>100</sup>, la mediana del tamaño del tumor era de 2,4 cm y permitió una tasa de procedimientos quirúrgicos conservadores de la mama en 15 de las 21 pacientes estudiadas, aunque hay que señalar que las seis pacientes que fueron diagnosticadas durante el primer trimestre optaron por el aborto mal llamado terapéutico. Después de una mediana de seguimiento de 24 meses, no hubo recurrencias locales en estas pacientes. Kuerer et al. informaron de tasas de supervivencia similares entre las pacientes tratadas con cirugía conservadora de la mama y las tratadas con mastectomía<sup>102</sup>. Así pues, como recomendación general, la cirugía conservadora de la mama puede llevarse a cabo con seguridad, siem-

pre que sea posible técnicamente, ya que la RT puede posponerse hasta después del parto sin mayores problemas. El diagnóstico en el primer o segundo trimestre del embarazo debe tener en cuenta la secuencia terapéutica planteada según el tipo de tumor ya que el retraso de la RT sin un tratamiento sistémico de por medio podría empeorar el pronóstico de las pacientes. Chen et al.<sup>103</sup> realizaron una revisión sistemática de la relación entre el tiempo de espera para la RT y los resultados clínicos con especial atención a la recurrencia local. En este metanálisis, considerando 20 estudios de alta calidad que habían controlado adecuadamente los factores de confusión, se demostró un aumento significativo del fracaso local con el incremento del tiempo de espera para la RT. Con posterioridad, los autores convirtieron los riesgos relativos derivados del metanálisis en estimaciones del incremento en el riesgo atribuible a un mes de tiempo de espera para RT y esto se tradujo en un aumento absoluto en el riesgo de recidiva local del 1,0% por mes de retraso. Siendo prácticos, a pesar de estos datos, es muy probable que las mujeres embarazadas con CM tengan indicación de someterse a QT adyuvante después de la cirugía, ya que este es el único tratamiento adyuvante posible durante la gestación. En la actualidad, la mayor parte de las pacientes no embarazadas sometidas a QT adyuvante, por lo general, reciben RT después de más de seis meses, y en estas pacientes el retraso de la administración de la RT no representa un problema preocupante, así que no debe serlo en las pacientes embarazadas.

#### 3.6.4.2 Tratamiento quirúrgico de la axila

La biopsia del ganglio linfático centinela (SLNB) para la estadificación de los ganglios linfáticos de la axila durante el embarazo, actualmente se usa de forma amplia en centros con experiencia en el manejo de pacientes embarazadas<sup>104,105</sup>. Aún así, esta no es una recomendación universal y en las guías recientemente publicadas por la ASCO en referencia al manejo de la axila en pacientes con CM, se sigue desaconsejando el uso de la SLNB en pacientes embarazadas por considerar que la evidencia de la que se dispone en este campo es aún insuficiente<sup>106</sup>.

En 2000, Nicklas y Baker<sup>107</sup> sugirieron que el SLNB se puede llevar a cabo de forma segura durante el embarazo, ya que el radioisótopo inyectado (13,5 a 16 MBq de coloide de azufre/<sup>99m</sup>Tc con filtración doble) permanece atrapado en el sitio de inyección en la mama o dentro de los ganglios linfáticos. Morita et al.<sup>108</sup> publicaron posteriormente que recibir una dosis de 13,5 a 16 MBq de radiación en la mama corresponde a una dosis de exposición en el feto extremadamente baja. Las evaluaciones dosimétricas descritas en la literatura, así como los datos de un estudio de simulación, evidenciaron riesgos insignificantes para el feto cuando para el tratamiento de la axila se realiza en la madre el SLNB<sup>109</sup>. Gentilini et al. realizaron una simulación *in vivo* en pacientes no embarazadas para investigar la seguridad de la linfoescintigrafía en términos de riesgo de radiación y la estimación de las posibles dosis absorbidas al feto con una única inyección peritumoral de partículas coloidales de la albúmina humana



marcada con  $^{99m}\text{Tc}$  (nanocoloides de  $^{99m}\text{Tc}$ ) con un volumen de 0,2 ml 16-18 h antes de la intervención quirúrgica<sup>104</sup>. Se encontró que la actividad inyectada se concentraba solo en el sitio de inyección y en los ganglios linfáticos, demostrando una irradiación negativa a otros tejidos y la ausencia de absorción del radiotrazador en la pelvis después de 15 min. En 23 de las 26 pacientes no embarazadas estudiadas, todas las mediciones de la dosis absorbida fueron inferiores a la sensibilidad de los dosímetros termoluminiscentes utilizados ( $< 10$  mGy); en las tres pacientes restantes, las dosis absorbidas a nivel de epigastrio, ombligo e hipogastrio variaron de 0,03 a 0,32 Gy. La actividad total excretada en la orina dentro de las primeras 16 h (tiempo entre la inyección y la operación) fue  $< 2\%$  de la actividad inyectada. Los datos farmacocinéticos biológicos demostraron que una cantidad muy pequeña de la actividad inyectada circula en sangre y es excretada por el sistema urinario confirmando que el nivel de radiactividad en el cuerpo es absolutamente despreciable en cada punto de tiempo estudiado después de la administración, y eso significa un riesgo insignificante para el feto. Gentilini et al. publicaron, además, los datos de doce pacientes embarazadas con CM que se sometieron a linfoscintigrafía y SLNB, centrándose en los resultados de los embarazos. En once neonatos el peso fue normal y sin malformaciones después de una mediana de seguimiento de 32 meses (6-83 meses). Un neonato tuvo un diagnóstico de comunicación interventricular y fue operado a la edad de 3 meses debido a la aparición de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, esta alteración se había demostrado ya con ecografía antes del procedimiento de linfoscintigrafía y, por lo tanto, no puede atribuirse a la inyección del trazador radioactivo.

El colorante azul de metileno no debe usarse durante el embarazo ya que su uso tiene asociado un posible riesgo de reacción materna alérgica o anafiláctica (1%), que puede ser perjudicial para el feto<sup>109</sup>. Además, está contraindicado en las pacientes embarazadas durante el primer trimestre debido al efecto teratogénico conocido en forma de atresia yeyunal a causa de los efectos vasoconstrictores en el bloque del óxido nítrico<sup>109</sup>.

Desde el punto de vista oncológico materno, el SLNB parece ser preciso y seguro, con solo un mapeo infructuoso y una recurrencia entre las 97 pacientes con SLNB<sup>110,111</sup>. A las pacientes con CM diagnosticadas durante el embarazo se les debe ofrecer SLNB en lugar de un vaciamiento axilar siempre que se indique, según la práctica general en pacientes no embarazadas, y se les explique la experiencia que existe en el uso de esta técnica. Es aconsejable inyectar coloide en la mañana de la intervención (protocolo de 1 día) para minimizar la exposición a la radiación<sup>84</sup>.

### 3.6.4.3 Tratamiento con radioterapia

En general, la RT se considera contraindicada durante el embarazo y se recomienda posponerla hasta después del parto<sup>112</sup>. La información disponible sobre las consecuencias a largo

plazo de la exposición intrauterina a la RT es limitada<sup>113</sup>. En cuanto a la RT administrada a la madre durante el embarazo, debe tenerse en cuenta la dosis que recibiría el feto y los riesgos potenciales que esta exposición podría causarle (teniendo en cuenta las anomalías ocurridas espontáneamente en cualquier embarazo). Los efectos de la RT deterministas (teratogénicos) deben ser discriminados de los efectos estocásticos (carcinógenos). Los primeros son dependientes de la dosis y solo se producen por encima de cierto umbral, mientras que la gravedad de los efectos carcinogénicos es independiente de la dosis, aunque la probabilidad va en función de la dosis y sin umbral.

En el inicio del embarazo y cuando aún ni la madre es consciente de estar embarazada, la irradiación generalmente conduce al aborto espontáneo, mientras que a partir de la tercera semana se pueden producir malformaciones. La exposición a la radiación puede influir en el desarrollo del sistema nervioso central, posiblemente induciendo una disfunción neuropsicológica y conductual. El principal efecto estocástico es la inducción de cáncer infantil y leucemia. En dosis bajas, la incidencia de cáncer infantil y la leucemia (0,2-0,3% en las edades de 0 a 15 años) no parece aumentar. Después de una dosis de 10 mGy, el riesgo relativo aumenta 1,4 veces, resultando todavía en un bajo riesgo absoluto<sup>114</sup>. Otro efecto estocástico conocido es la inducción de mutaciones en la línea germinal a los ovocitos, aunque no hay evidencia de este hecho en seres humanos<sup>84</sup>. La dosis de radiación recibida por el feto depende de la distancia entre el campo de RT y la posición del mismo, por lo que depende de la EG, así como de la cantidad de irradiación recibida fuera del campo deseado. El uso de un aislamiento eficaz puede reducir la dosis de irradiación al feto entre un 50 y un 75%. Durante los primeros meses de embarazo, el útero no se extiende fuera de la pelvis verdadera y, siempre que se utilicen técnicas apropiadas y protección, la dosis al feto será solo del 0,1 al 0,3% de la dosis prescrita a la madre, resultando en un riesgo muy bajo de inducir malformaciones<sup>113</sup>. Se han publicado varios casos con uso de RT administrada a la madre durante el embarazo con resultado de neonatos sanos. Por lo tanto, en general, la RT está contraindicada durante el embarazo, pero podría considerarse en casos puntuales durante el primer o segundo trimestre si se valora que el riesgo de retrasar u omitir la RT es mayor que el daño potencialmente infringido al feto<sup>73,84</sup>.

#### **3.6.4.4 Tratamiento con quimioterapia**

La administración de tratamiento citotóxico durante el embarazo es posible teniendo en cuenta la EG en la que se produce la exposición a la QT. La QT puede utilizarse a partir del segundo trimestre del embarazo si el tratamiento para la madre así lo aconseja tras valorar riesgos y beneficios del tratamiento para la ella y el feto<sup>73,84,85</sup>.

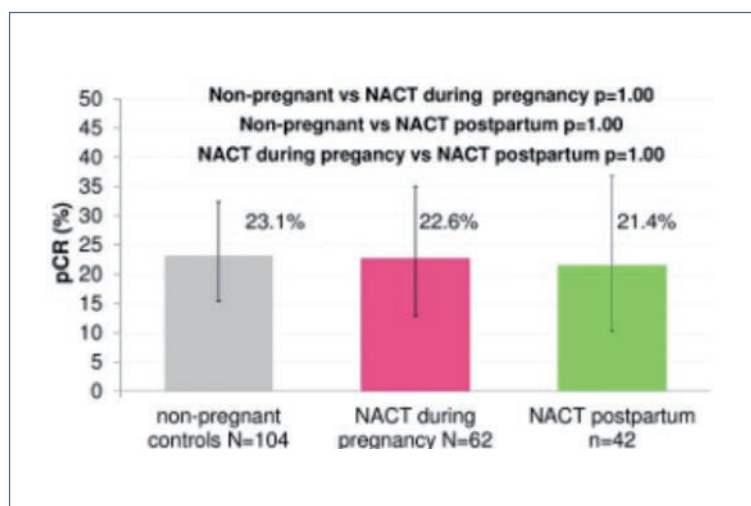
Las reglas generales para la administración de QT a una paciente embarazada con CM son las siguientes<sup>84</sup>:

- Usar esquemas de tratamiento estándar, sin modificar dosis ni intervalos de administración de la QT.
- Mantener la intensidad de dosis.
- Ajustar el tratamiento al peso de la paciente en cada ciclo para evitar infradosificar el tratamiento.
- Discontinuar el tratamiento de QT entre la semana 35-37 de gestación para permitir la recuperación hematológica y prevenir en la medida de lo posible toxicidad hematológica en la madre y/o el feto en el momento del parto.

Las variaciones fisiológicas en la farmacocinética (PK) de fármacos durante el embarazo estudiadas en modelos animales plantean preocupaciones importantes con respecto a la dosificación óptima de los fármacos que usamos en pacientes embarazadas<sup>115</sup>. En un estudio liderado por Van Hasselt et al.<sup>116</sup> se plantearon como objetivos cuantificar los cambios en las PK durante el embarazo de cuatro de los fármacos de QT que más se usan en el tratamiento del CM: la doxorubicina, la epirubicina, el docetaxel y el paclitaxel, así como determinar los ajustes de dosis necesarios asociados para conseguir una PK equiparable a una paciente no embarazada. Para esto realizaron un análisis combinado de datos de PK en pacientes embarazadas y no embarazadas para doxorubicina (n = 16 embarazadas/59 no embarazadas), epirubicina (n = 14 embarazadas/57 no embarazadas), docetaxel (n = 3 embarazadas/32 no embarazadas) y paclitaxel (n = 5 embarazadas/105 no embarazadas). Se utilizaron modelos de efecto mixto compartimental no lineal para describir la PK y los efectos gestacionales. El efecto del embarazo sobre los volúmenes de distribución de doxorubicina, epirubicina, docetaxel y paclitaxel se estimó como un cambio de < 1,32, < 2,08, < 1,37 y < 4,21, respectivamente, con una precisión adecuada (error estándar relativo [EER] < 37%). Para la doxorubicina, no se pudo estimar el efecto gestacional en el aclaramiento. Para la epirubicina, el docetaxel y el paclitaxel, se calculó un cambio de 1,1 veces (EER 9%), 1,19 (EER 7%) y 1,92 (EER 21%) en aclaramiento en cada uno de estos fármacos, respectivamente. Con posterioridad, se calcularon además lo que serían regímenes de dosis optimizados con el objetivo de coincidir con el área bajo la curva concentración-tiempo con pacientes no embarazadas. Los requerimientos de ajuste de dosis calculados para doxorubicina, epirubicina, docetaxel y paclitaxel fueron +5,5, +8,0, +16,9 y +37,8%, respectivamente. Los cambios estimados en la duración de la infusión fueron marginales (< 4,2%), excepto para el paclitaxel (-21,4%). Como conclusión de este trabajo los oncólogos debemos ser conscientes de una disminución en la exposición a estos fármacos durante el embarazo (especialmente de los taxanos) y por lo tanto no se debe, *a priori*, reducir la dosis que usamos respecto a las pacientes no embarazadas. La propuesta de adaptaciones de dosis sugeridas en este artículo no debe desarrollarse en la práctica clínica hasta disponer de estudios confirmatorios adicionales.

La mayoría de los agentes anticancerígenos se prescriben empíricamente en función de la superficie corporal, lo que da lugar a una gran variabilidad entre pacientes, incluso en

aquellas que no están embarazadas. Durante los últimos trimestres del embarazo se ha observado una mayor actividad de las principales enzimas implicadas en el metabolismo de los taxanos y las antraciclinas (incluidas las isoformas del citocromo p450, como CYP3A4 o CYP2C8), lo que podría suponer una disminución de la exposición a los fármacos<sup>117</sup>. Además, las concentraciones de albúmina varían significativamente durante el embarazo y los taxanos están muy unidos a proteínas, lo que puede llevar a cambios significativos en la PK de los taxanos<sup>116</sup>. A pesar de esta preocupación y los datos de PK de los que disponemos en pacientes embarazadas, existe evidencia que indica que la QT puede ser tan eficaz en pacientes embarazadas como no embarazadas. Loibl et al. publicaron un estudio en el contexto neoadyuvante<sup>118</sup> en el que evaluaban una cohorte de control no embarazada con una cohorte de pacientes embarazadas. Incluyeron en el análisis 104 pacientes embarazadas y 104 no embarazadas. Del grupo definido como pacientes embarazadas, 62 recibieron tratamiento durante el embarazo y 42 después del parto. Las características basales fueron comparables, siendo un 42% de los tumores clasificados como HER2+ y 34% como TNBC. La mediana de edad fue de 34 años. El CM se diagnosticó en el primer o segundo trimestre en el 63% de las pacientes que recibieron QT durante el embarazo y en el 19% de las pacientes con QT después del parto ( $p < 0,001$ ). El 26% de las pacientes con QT durante el embarazo en comparación con el 5% de las pacientes después del parto recibieron un esquema de QT que incluía taxanos ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en tasa de respuesta patológica completa (pCR) (ypT0, ypN0) en pacientes tratadas en el grupo embarazo (ya sea durante el embarazo o en el posparto) vs. el grupo control seleccionado, tal y como se muestra en la figura 14:



**Figura 14.** Respuesta patológica completa (pCR) en las pacientes incluidas en el estudio de Loibl et al.<sup>118</sup>.

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en SLE ni SG para las pacientes tratadas en los diferentes subgrupos (fig. 15):

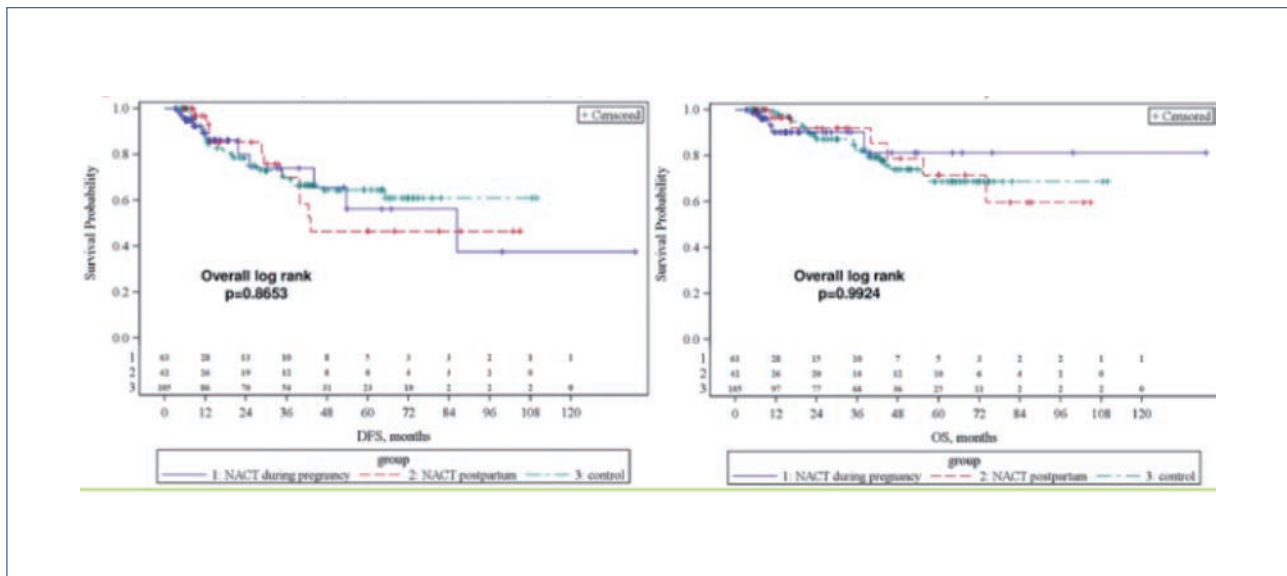


Figura 15. Disease free survival (DFS) y overall survival (OS) en las pacientes incluidas en el estudio de Loibl et al.<sup>118</sup>.

Por lo tanto, y con base en todo lo anterior, la dosificación basada en la superficie corporal, utilizando el peso actual de la paciente en cada ciclo, sigue siendo un estándar, así como el uso de la misma dosis para mujeres embarazadas que no embarazadas.

Mientras que la exposición materna a fármacos es una preocupación en términos de eficacia del tratamiento, la transferencia transplacentaria de agentes anticancerígenos es un problema crítico para la seguridad fetal. La placenta es el órgano central para el intercambio materno-fetal, además de sus funciones como la protección del feto y la preparación del cuerpo materno para el embarazo y posterior lactancia. Aunque la transferencia transplacentaria de fármacos podría ser bien analizada utilizando la placenta *ex vivo* humana perfundida, los efectos tóxicos de la terapia del cáncer en la placenta humana son poco conocidos y los datos son muy limitados<sup>119</sup>. Una razón para esto es que la mayoría de los modelos animales no presentan características centrales de implantación de la placenta como la humana, ya que muchos de estos modelos animales muestran patrones de desarrollo divergentes. Los datos disponibles sobre las tasas de transferencia transplacentaria de QT indican datos similares sobre las antraciclinas y los taxanos, aunque hay una marcada variabilidad entre pacientes, en especial con docetaxel. Como consecuencia, desde el punto de vista de la seguridad fetal, la terapia con paclitaxel probablemente debería ser preferida para la terapia con taxanos en las pacientes embarazadas. La potencial afecta-

ción de la QT sobre la placenta se describirá más tarde de forma detallada ya que es uno de los temas específicamente abordados en esta tesis doctoral<sup>70,120</sup>. La organogénesis se completa aproximadamente a la décima semana de gestación (y esta es la razón por la cual la QT se puede considerar a partir del segundo trimestre), pero la invasión de trofoblasto de la placenta no se completa hasta aproximadamente la semana 20. Estas observaciones explican por qué el inicio de la QT en la semana 14 podría interferir con las etapas tardías del desarrollo placentario.

La fertilización y la implantación se producen durante los primeros diez días después de la concepción y se caracteriza por un evento de todo o nada: las células madre omnipotentes determinarán si un embrión seguirá adelante con su desarrollo o si se producirá un aborto espontáneo. Durante el periodo de organogénesis (de 10 días a 8 semanas después de la concepción) es probable que *insultos* a la madre como podría ser la administración de QT resulten en daños congénitos al feto y malformaciones y por eso no se suele recomendar el uso de QT en este periodo. El segundo y tercer trimestre de gestación se caracterizan principalmente por el crecimiento fetal y la maduración de órganos. El tratamiento citotóxico en esta etapa no se ha asociado a malformaciones fetales y por eso es durante este periodo en el que, en caso de ser necesario para la madre, se considera que teniendo en cuenta un equilibrio de riesgo/beneficio, se le puede administrar la QT<sup>70,101,120-129</sup>.

Las indicaciones de QT para la madre diagnosticada de un CM durante el embarazo deben ser las mismas que en el caso de cualquier otra mujer no embarazada, teniendo en cuenta la EG y el tratamiento general que requiere el tumor por el estadio en el que se haya diagnosticado. La QT puede indicarse en el contexto adyuvante, neoadyuvante o metastásico y debe administrarse siempre después del primer trimestre.

Se pueden usar regímenes de QT que contengan 5-fluorouracilo, antraciclinas convencionales (epirrubicina o doxorrubicina), ciclofosfamida (CFM) y taxanos (paclitaxel o docetaxel). En la tabla 6 se resumen las directrices de la últimas guías publicadas por la ESMO en 2013 para el tratamiento del CM durante el embarazo según la EG y el subtipo de cáncer de mama<sup>73</sup>.

**Tabla 6.** Recomendaciones emitidas por la ESMO para el tratamiento del CM durante el embarazo según la EG y el subtipo de cáncer de mama<sup>73</sup>

Breast cancer subtype	Recommendations
Endocrinesensitive	<p>Hormonal agents (LHRH, tamoxifen) are contraindicated during pregnancy</p> <p>Early (i.e. adjuvant, neoadjuvant)</p> <p>(i) If node-positive, and/or signs of aggressive disease (i.e. luminal-B), wait until second trimester and start anthracycline-based chemotherapy. Patients diagnosed in the third trimester could be counselled on a case-by-case basis and in some of them treatment could be deferred until delivery</p> <p>(ii) If node-negative, low proliferative disease (i.e. luminal-A), observe until delivery, then start hormonal therapy</p> <p>Metastatic</p> <p>(i) Wait until the second trimester and start an anthracycline-based régimen</p>
HER2-positive	<p>HER2-targeted agents are contraindicated during pregnancy</p> <p>Early (i.e. adjuvant, neoadjuvant)</p> <p>(i) Wait until second trimester and start anthracycline-based chemotherapy until delivery. Taxanes could be added in sequence during pregnancy if needed,</p> <p>(ii) Trastuzumab to be added following delivery</p> <p>(iii) Patients diagnosed in the third trimester could start chemotherapy until W34 and aim to deliver at term</p> <p>Metastatic</p> <p>(i) If chemotherapy and/or trastuzumab need to be urgently started during the first trimester, discuss pregnancy termination. Otherwise, follow the procedure as in the early setting</p>
Triple negative	<p>Early (i.e. adjuvant, neoadjuvant)</p> <p>(i) Wait until the second trimester and start an anthracycline-based chemotherapy until delivery. Taxanes could be added in sequence during pregnancy if needed</p> <p>(ii) Patients diagnosed in the third trimester could start chemotherapy until W34 and aim to deliver at term</p> <p>Metastatic</p> <p>(i) If chemotherapy needs to be urgently started during the first trimester, discuss pregnancy termination</p> <p>Otherwise, follow the procedure as in the setting</p>

Los regímenes basados en antraciclinas son de los que disponemos más evidencia de uso durante el embarazo<sup>70,101,121,122</sup> y siguen siendo la primera opción de tratamiento para las pacientes diagnosticadas de CM durante el embarazo. En 1999, Berry et al. publicaron la primera experiencia extensa y prospectiva de uso de QT durante el embarazo en el MD Anderson Cancer Center<sup>101</sup>, en la que se presentaban los datos de 24 pacientes tratadas durante ocho años en esa institución. Estas mujeres afectas de CM durante el embarazo (diagnóstico inicial o recidiva) recibieron tratamiento con QT según indicación clínica. El esquema de QT utilizado fue en todas las pacientes 5-fluorouracilo (1.000 mg/m<sup>2</sup>), doxorrubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) y CFM (500 mg/m<sup>2</sup>) (FAC<sub>50</sub>), administrada cada 3 a 4 semanas después del primer trimestre del embarazo. Las pacientes recibieron una mediana de cuatro ciclos de QT durante el emba-



razo y no se identificó ninguna complicación antes del parto atribuible a la terapia sistémica. La media de la EG fue de 38 semanas, y el Apgar y la salud inmediata posparto fue normal para todos los neonatos. Con posterioridad, se actualizó esta serie aumentando el número de pacientes incluidas por Hahn et al. en 2006<sup>122</sup> y ya no solo con datos en el momento del parto, sino, además, con seguimiento de madres e hijos de estas mujeres. Se reportaron datos de 57 mujeres tratadas con el esquema FAC<sub>50</sub> antes descrito en el contexto adyuvante (n = 32) o neoadyuvante (n = 25). De las 57 mujeres, con una mediana de seguimiento de 38,5 meses (rango 1-189 meses), 40 estaban vivas y sin enfermedad en el momento del análisis, tres habían sufrido una recurrencia, doce habían muerto por progresión de su CM, una murió por otras causas y se perdió el seguimiento de una mujer. De las 25 pacientes que recibieron FAC<sub>50</sub> neoadyuvante, seis tuvieron una pCR, mientras que cuatro no tuvieron respuesta a la QT y finalmente murieron a causa de su enfermedad. Todas las mujeres que dieron a luz tuvieron recién nacidos (RN) vivos. Un RN tenía síndrome de Down y dos, anomalías congénitas (deformidad del pie, reflujo ureteral bilateral congénito) pero tras comparar con la frecuencia de estas alteraciones en la población general, no se pudo atribuir la aparición de estas a la exposición a QT. El resto de neonatos no mostraban ninguna alteración, estaban escolarizados y solo dos de ellos tenían necesidades educativas especiales.

A día de hoy, no hay una preferencia particular en recomendar un régimen de QT basado en antraciclinas sobre otro (FAC, AC —adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>— o EC —epirrubicina 90 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>—), por lo que la elección debe hacerse basándose en la práctica local en el entorno de la paciente. Hasta la fecha, ninguno de los estudios ha demostrado un mayor riesgo de cardiotoxicidad fetal secundaria a la exposición intraútero a un régimen basado en antraciclina<sup>70,101,121,122</sup> y que más tarde detallaré.

La CFM es un agente alquilante que se viene usando acompañando a las antraciclinas desde el inicio. Se ha detectado presencia de CFM en líquido amniótico en un caso publicado en la literatura a una concentración del 25% respecto a la concentración en plasma de la madre 1 h postadministración de la última dosis de CFM a dosis de 400 mg/m<sup>2</sup> antes del parto<sup>130</sup>. En modelos animales (primates) se ha observado que 24 h postadministración del tratamiento, la CFM es indetectable en plasma fetal y materno. En cuanto al metabolito 4-hidroxi-CFM se detectó en plasma fetal en un 25% de la concentración en plasma materno en este modelo animal<sup>119</sup>. Se han presentado un 3% de malformaciones asociadas al uso de CFM (1% a partir del segundo trimestre), en combinación con otras QT, algunas de ellas difícilmente atribuibles al uso del tratamiento (estenosis pilórica, síndrome de Down, fístula pulmonar y anomalías en el pie) y en cualquier caso, esta frecuencia del 3% es la de malformaciones reportada en la población general en US<sup>131</sup> y por lo tanto no contraindica su uso a partir del segundo trimestre.

En cuanto al uso de taxanos, los datos de modelos animales han demostrado que la transferencia transplacentaria de paclitaxel y docetaxel es mínima, probablemente como resultado de



la alta expresión de p-glicoproteína en la placenta<sup>132</sup>. Una revisión publicada por Zagouri et al.<sup>133</sup> de 50 pacientes con CM tratadas con taxanos no presentó complicaciones en estos neonatos por su exposición intraútero a este fármaco. Estos mismos datos clínicos de seguridad con el uso de taxanos en pacientes con CM tratadas durante el embarazo se demostraron en otros registros europeos y estadounidenses de pacientes<sup>70,125,134</sup>. Por lo tanto, con base en estos datos, el uso de taxanos durante el embarazo cuando están clínicamente indicados se considera adecuado<sup>73</sup>. Fuera del embarazo, paclitaxel semanal (80 mg/m<sup>2</sup>) o docetaxel trisemanal (100 mg/m<sup>2</sup>) son los esquemas más eficaces. Durante el embarazo, un esquema semanal permitiría una vigilancia más cercana y se asocia con un mejor perfil de toxicidad en general<sup>135</sup>, sin necesidad de una alta dosis de esteroides como premedicación ni el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias (G-CSF). El paclitaxel semanal sería, por lo tanto, la opción preferida si los taxanos fueran considerados oportunos en el tratamiento del CM diagnosticado en pacientes embarazadas<sup>73</sup>.

Actualmente sabemos que los derivados del platino tienen un papel en el tratamiento de las pacientes con CMTN<sup>136,137</sup>. Los ensayos neoadyuvantes han demostrado tasas de pCR significativamente más altas añadiendo carboplatino a QT con antraciclinas y taxanos, pero los datos están aún inmaduros para análisis de supervivencia. Los datos que tenemos sobre el uso de carboplatino en mujeres embarazadas proviene sobre todo de pacientes que han requerido tratamiento por diagnóstico de un cáncer de ovario durante el embarazo. Existe evidencia de detección de niveles de carboplatino en sangre de cordón similares a los hallados en sangre de la madre en una paciente que recibió tratamiento con carboplatino durante el embarazo, y existe evidencia de transporte placentario de carboplatino en modelos animales de monos y ratones<sup>131</sup>. En cuanto a pacientes tratadas con carboplatino, existe un aborto espontáneo publicado de una paciente que recibió tratamiento en el segundo trimestre tras haberse reportado una malformación en forma de gastrosquisis (fisura congénita en la pared abdominal) en este feto. Aún así, es poco probable que esta malformación se pueda atribuir al hecho de haber recibido carboplatino porque el momento de desarrollo de esta malformación (durante la organogénesis) es mucho antes de cuando la mujer recibió el tratamiento (la pared abdominal fetal se desarrolla entre la semana 10-12 de gestación y la paciente recibió el tratamiento en la semana 19). Más allá de este caso no se ha descrito en la literatura ninguna otra malformación asociada a este tratamiento<sup>131</sup>. Por lo tanto, el tratamiento con carboplatino puede considerarse durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo en pacientes con CMTN valorando con la paciente, como en el resto de casos, riesgo y beneficio de añadir este tratamiento<sup>84</sup>.

En cuanto a los esquemas de QT con dosis-densas (misma dosis administrada a lo largo de un intervalo más corto) o dosis intensas (dosis más alta en un intervalo más corto), sabemos que pueden aumentar la supervivencia especialmente en pacientes de alto riesgo respecto a los regímenes de QT dosificados de forma convencional. Mientras que la QT a dosis-densas parece ser una opción aceptable durante el embarazo por el equilibrio riesgo/beneficio, la QT

con dosis intensas no se ha estudiado sistemáticamente y solo hay un pequeño número de informes disponibles y que además desaconsejan su uso<sup>138</sup>. La alta tasa de anemia grado 2-4 (59%), con una necesidad de transfusión en el 28% de las pacientes, y el alto riesgo de neutropenia febril (7% a pesar de la profilaxis primaria con G-CSF) hacen que deba evitarse el uso de la QT a dosis intensas en el tratamiento del CM durante el embarazo. En cuanto a la QT a dosis-densas, el trabajo más extenso publicado en pacientes embarazadas es el de Cardonich et al.<sup>138</sup>. Su objetivo era estimar el efecto de la QT a dosis-densas durante el embarazo y lo hicieron mediante un estudio retrospectivo de cohortes utilizando diez mujeres que recibieron QT a dosis-densas (administrada cada dos semanas) y 99 mujeres que recibieron la QT con un esquema estándar trisemanal. En todas estas mujeres que recibieron el tratamiento durante el embarazo, se estimó el peso al nacer de sus hijos, la EG al parto, la tasa de restricción de crecimiento, anomalías congénitas e incidencia de neutropenia materna y neonatal. Todas estas variables analizadas no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

En cuanto a los tratamientos de soporte para la QT, en la tabla 7 se resumen los más importantes:

**Tabla 7.** Principales recomendaciones sobre tratamientos de soporte para el uso de QT en pacientes embarazadas<sup>84</sup>

Drug class	Examples	Recommendation
<b>Antiemetics</b>		
5-HT3 antagonist	Ondansetron, palonosetron, granisetron, tropisetron, dolasetron	Ondasetron therapy during pregnancy not associated with significantly increased risk of adverse fetal outcomes. Other 5-HT3 antagonist are less well investigated. Granisetron does not appear to cross the placenta
Neurokinin 1 inhibitors	Aperpitant, fosaprepitant	No data available; single reports with no adverse outcome-can be given if necessary
Corticosteroids	Dexamethasone, betamethasone, methylprednisolone	Dexamethasone therapy contraindicated in first trimester (risk of cleft palate). Attention deficit disorder reported with dexamethasone and betamethasone use. Methylprednisolone is the preferred option
H1 antagonist		Seem to be safe
H2	Ranitidine, cimetidine	No increased incidence of malformations with H2 blocker. Can be used to prevent allergic reaction
Proton pump inhibitors	Omeprazole, pantoprazole	Seems to have muscle-relaxant effects in vitro
<b>Colony-Stimulating Factors</b>		
G-CSF	Daily use (filgrastim, lenograstim) or long acting (pegfilgrastim, lipegfilgrastim)	Information about the use of G-CSF during pregnancy is limited. In a series of 34 children exposed to daily G-CSF therapy, no splenomegaly and no increased rate of opportunistic infections was reported

El objetivo general de los tratamientos de soporte es ofrecer la mejor terapia de apoyo a la QT sin añadir riesgo adicional. En general, la mayoría de los regímenes de soporte pueden utilizarse durante el embarazo.

En cuanto a los tratamientos antieméticos, las mujeres que reciben antraciclinas combinadas con ciclofosfamida están particularmente expuestas al riesgo de náuseas y vómitos. En mujeres no embarazadas se recomienda un régimen de tres fármacos que incluya un antagonista del receptor 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT<sub>3</sub>), dexametasona, y un inhibidor de la neuroquinina 1 (NK1)<sup>139</sup>. Aunque la tolerancia a la QT de las pacientes embarazadas en cuanto a la frecuencia de náuseas o vómitos nunca se ha recogido de forma prospectiva, sabemos que en general, y en contra de lo que uno pudiera esperar, las pacientes presentan mejor tolerancia al tratamiento que las no embarazadas. Los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> han sido ampliamente estudiados para las náuseas y vómitos inducidos por el embarazo y la anestesia, y se demostró que eran seguros durante el embarazo<sup>140</sup>. En cuanto al uso de inhibidores de NK1, aunque hay casos reportados de su uso sin efectos adversos para el feto, de momento no deben recomendarse en pacientes embarazadas por falta de datos de seguridad suficientes. La recomendación sobre el uso de corticoides permanece sin cambios desde hace años: se aconseja como corticoides preferido durante el embarazo el uso de la metilprednisolona o la hidrocortisona, por encima del uso de la dexametasona (contraindicada durante el primer trimestre por riesgo de provocar paladar hendido, y más adelante junto con la betametasona por aumentar la probabilidad de problemas de atención en los niños)<sup>141</sup>.

En cuanto al uso de G-CSF, aunque sabemos que la utilización de estos factores (ya sea filgrastim o pegfilgrastim) reduce la probabilidad de una neutropenia febril, su eficacia y su perfil de seguridad durante el embarazo no han estado claramente confirmados. Cardonick et al. publicaron un trabajo retrospectivo al respecto<sup>142</sup> en el que recogieron información sobre las mujeres que recibieron QT durante el embarazo identificadas en el Registro de Cáncer y Embarazo recogido en el Cooper University Hospital, Cooper Medical School en Rowan. Se identificaron 176 mujeres embarazadas que recibieron QT. Se compararon los resultados del nacimiento, el recuento de glóbulos blancos al nacer y la salud pediátrica entre el grupo que recibió filgrastim o pegfilgrastim (expuesto) y un grupo control (no expuesto), es decir, QT sin G-CSF (filgrastim o pegfilgrastim). Las comparaciones estadísticas se llevaron a cabo mediante un T-Test independiente o Chi-cuadrado de Pearson. La EG media en el momento del parto no fue significativamente diferente entre los grupos expuestos ( $35,4 \pm 2,8$  semanas) y no expuestos ( $35,9 \pm 2,8$  semanas)  $p = 0,465$ . Los pesos medios no fueron significativamente diferentes,  $2.433 \pm 567$  g (expuestos) en comparación con  $2.673 \pm 723$  g en el grupo no expuesto,  $p = 0,07$ . Tampoco hubo diferencias en la aparición de malformaciones congénitas (11,7% frente a 4,8%,  $P = 0,22$ , que corresponde a cuatro casos de malformaciones en fetos expuestos a QT y G-CSF vs. siete malformaciones en fetos expuestos a QT y no expuestos a G-CSF). La incidencia de nacimientos o complicaciones no iatrogénicas no fue estadísticamente diferente

entre los grupos. El recuento de glóbulos blancos medio en el grupo expuesto fue de  $13,04 \pm 5,0$  células por milímetro cúbico de sangre, y en el grupo no expuesto fue de  $14,6 \pm 7,2$ ,  $p = 0,24$ . Con base en estos datos, la profilaxis con G-CSF está indicada en caso de recomendarse un régimen de QT a dosis densas, y debe evaluarse bien el riesgo/beneficio de la indicación de este tipo de esquemas teniendo en cuenta los datos de que disponemos<sup>84</sup>.

Las principales alteraciones maternas y fetales descritas en las series de casos en las que se describe el resultado neonatal de pacientes con CM tratadas con QT durante el embarazo son las siguientes: complicaciones obstétricas, restricción de crecimiento fetal, prematuridad, preeclampsia (PE), rotura prematura de membranas, aborto —si se incluyen las interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) —, neutropenia febril, neumonía o sospecha de anemia fetal posteriormente no confirmada<sup>70,83,143</sup>. En las tablas 8 y 9 se reportan de forma detallada estas complicaciones.

**Tabla 8.** Complicaciones obstétricas de la serie de pacientes diagnosticadas de CM durante el embarazo, tratadas con o sin QT (n = 343) tomada del artículo de Loibil et al.<sup>70</sup>

	No chemotherapy during pregnancy (N=64)	Chemotherapy during pregnancy (N=179)	p value
<b>Any obstetrical complication</b>			
No	149 (91%)	148 (83%)	0.027
Yes	15 (9%)	31 (17%)	
<b>Gestational diabetes</b>			
No	163 (99%)	177 (99%)	1.00
Yes	1 (1%)	2 (1%)	
<b>Pre-eclampsia</b>			
No	163 (99%)	177 (99%)	1.00
Yes	1 (1%)	2 (1%)	
<b>Hypertension</b>			
No	164 (100%)	178 (99%)	1.00
Yes	0 (-)	1 (1%)	
<b>Oligohy dramnios</b>			
No	164 (100%)	176 (98%)	0.249
Yes	0 (-)	3 (2%)	
<b>Cervical insufficiency</b>			
No	164 (100%)	176 (98%)	0.249
Yes	0 (-)	3 (2%)	
<b>Placenta Insufficiency</b>			
No	164 (100%)	177 (99%)	0-499
Yes	0 (-)	2 (1%)	
<b>Placenta haematoma</b>			
No	164 (100%)	178 (99%)	1-00
Yes	0 (-)	1 (1%)	

*Continúa en la siguiente página*

Tabla 8. Continúa

	No chemotherapy during pregnancy (N=64)	Chemotherapy during pregnancy (N=179)	p value
<b>Solution placentae</b>			
No	164 (100%)	178 (99%)	1.00
Yes	0 (-)	1 (1%)	
<b>Bleeding</b>			
No	163 (99%)	175 (98%)	0.374
Yes	1 (1%)	4 (2%)	
<b>Vasa praevia</b>			
No	164 (100%)	179 (100%)	NA
<b>Congenital abnormality (pregnancy termination)</b>			
No	164 (100%)	179 (100%)	NA
<b>Intrauterine growth restriction</b>			
No	163 (99%)	172 (96%)	0.069
Yes	1 (1%)	7 (4%)	
<b>Chorioamnionitis</b>			
No	163 (99%)	179 (100%)	0.478
Yes	1 (1%)	0 (-)	
<b>Spontaneous abortion (included in pregnancy interruptions)</b>			
No	160 (98%)	179 (100%)	0.051
Yes	4 (2%)	0 (-)	
<b>Spontaneous abortion of one twin</b>			
No	164 (100%)	178 (99%)	1.00
Yes	0 (-)	1 (1%)	
<b>Premature labour</b>			
No	161 (98%)	169 (94%)	0.090
Yes	3 (2%)	10 (6%)	
<b>Premature rupture of the membrane</b>			
No	164 (100%)	174 (97%)	0.062
Yes	0 (-)	5 (3%)	
<b>Fetal distress</b>			
No	163 (99%)	177 (99%)	1.00
Yes	1 (1%)	2 (1%)	
<b>Stillbirth</b>			
No	162 (99%)	178 (99%)	0.608
Yes	2 (1%)	1 (1%)	
<b>Pyelonephritis</b>			
No	164 (100%)	179 (100%)	NA
<b>Cholestasis</b>			
No	163 (99%)	179 (100%)	0.478
Yes	1 (1%)	0 (-)	
<b>Pruritus</b>			
No	163 (99%)	179 (100%)	0.478
Yes	1 (1%)	0 (-)	

Data are number of women (%); NA: not applicable. \*Data was not available for 35 women who did not have chemotherapy during pregnancy and for 18 women who had chemotherapy during pregnancy.

**Tabla 9.** Complicaciones durante la gestación en nueve pacientes tratadas con QT por CM durante el embarazo tomada del artículo de Córdoba et al.<sup>83</sup>

Case #	Complication	Weeks' gestation	Treatment/outcome	Relation with treatment (?)	Reason
1	Intrauterine growth restriction	26	End of pregnancy with extreme prematurity	Unlikely	Manifestations appeared 48 h after the first dose of chemotherapy. Possibly a previous cause worsened by chemotherapy
2	Febrile neutropenia	33	Admission. Observation during 24 h. Antibiotic treatment	Yes	Secondary to chemotherapy
3	Dysnea	30	Admission, echocardiogram, ventilation/perfusion scan	Possible	Chemotherapy-induced stress
	Preterm labor	32	Admission and tocolytic treatment	Possible	Chemotherapy-induced stress
	Suspicion of fetal anemia	34	Interruption of pregnancy. Anemia in the neonate not confirmed	No	False positive. Post-chemotherapy fetal Doppler control
4	Preterm labor	29	Admission and tocolytic treatment	No	Diagnosis-related stress. No chemotherapy during pregnancy because of treatment with adriamycin for a previous breast cancer
5	Preeclampsia	33	Admission and interruption of pregnancy	No	Patient diagnosed of antiphospholipid syndrome
6	IUGR and oligohydramnios	29	Control every 48 h Doppler velocimetry	No	Clinical picture diagnosed before the first dose of chemotherapy and recovery during treatment
	Preterm labor	32	Admission and tocolytic treatment. Anticipation of termination of pregnancy	Possible	Chemotherapy-related stress
7	Pneumonia	26	Admission and antibiotic treatment	No	Patient with asthma. No leucopenia
	Preterm	33	Admission and tocolytic treatment. Anticipation of termination of pregnancy	Possible	Chemotherapy-related stress
8	Spontaneous miscarriage	7	Dilation and curettage	No	Spontaneous abortion before initiation of treatment
9	Preterm rupture of membranes	33	Admission and tocolytic treatment. Anticipation of termination of pregnancy	No	Clinical manifestations before starting treatment

Para reducir estas complicaciones a corto plazo, se recomienda el manejo de estas pacientes en centros especializados de tratamiento de CM durante el embarazo capaces de detectar y tratar de forma precoz estas complicaciones si apareciesen. Se recomienda parar el tratamiento de QT entre la semana 35-37 de embarazo para permitir la recuperación de la médula ósea y prevenir la neutropenia en la madre y el feto en el momento del parto<sup>73,84</sup>.

En cuanto a la valoración cardiológica fetal, existen pocos datos publicados. Destaca, en primer lugar, el artículo publicado en 2005 por Chan et al.<sup>144</sup> que tuvo como objetivo construir tablas y figuras de referencia para los índices de las funciones sistólica y diastólica del corazón fetal normal por EG mediante *Tissue Doppler Image* (TDI). Para conseguirlo, las velocidades del miocardio ventricular en la pared del ventrículo izquierdo, la pared del ventrículo derecho (VD) y el tabique interventricular (IVS) fueron evaluadas por TDI en 302 sujetos de 19 a 37 semanas de gestación. En segundo lugar, como la evaluación ecocardiográfica de la fracción de eyección fetal es técnicamente compleja y con gran variabilidad inter e intraobservador, ya en 2006 y gracias a un trabajo publicado por Gardiner et al.<sup>145</sup>, se estableció para la valoración de esta población la función cardiaca fetal evaluada mediante el eje largo cardiaco y se construyeron rangos de referencia. En este trabajo se evaluaron 159 fetos normales usando el modo M de eje largo para medir el desplazamiento del anillo aurículo-ventricular y utilizando el ultrasonido doppler de onda pulsada para registrar las velocidades doppler del tejido miocárdico en la base del corazón. Los resultados de estos dos artículos en cuanto a valoración de la función cardiaca fetal se refieren, constituyen una excelente referencia para comparar otras poblaciones fetales con factores de riesgo cardiológicos como será en el caso de nuestra serie la exposición a QT intraútero.

En cuanto a complicaciones a largo plazo, es necesario hacer un seguimiento de estos neonatos para conocer si existen consecuencias más allá de las teóricas, como podrían ser alteraciones en el desarrollo neurológico, aumento de carcinogénesis, esterilidad o defectos genéticos derivados de la exposición intraútero a la QT que recibe la madre. Existen dos series con seguimiento a largo plazo de estos fetos, una de ellas publicada en 2012 por Amant et al.<sup>146</sup> en la que se describe el efecto de la exposición prenatal a la QT centrándose en los efectos cardiacos de esta y el desarrollo neurológico de los RN tras el parto. Se realizó un análisis en forma de estudio de cohorte observacional multicéntrico evaluando a los fetos prenatalmente expuestos a QT. Se evaluaron al nacer, a la edad de 18 meses, y a los 5-6 años, 8-9, 11-12, 14-15 o 18 años. Se hicieron exámenes neurológicos clínicos, pruebas generales de funcionamiento cognitivo (Bayley o cociente de inteligencia), electrocardiograma y ecocardiograma, además de un cuestionario sobre salud general y desarrollo. A partir de los 5 años, también se realizaba una audiometría, una prueba de aprendizaje verbal auditivo y las subtarefas de la escala de memoria infantil, la prueba



de atención diaria para niños y la lista de comportamiento infantil. Los resultados que se analizaron correspondían a la administración de 236 ciclos de QT en 68 embarazos. Se evaluaron 70 niños, nacidos con una mediana de EG de  $35 \pm 7$  semanas (rango  $28 \pm 3$ -41) y 47 mujeres a  $< 37$  semanas, con un periodo medio de seguimiento de 22,3 meses (rango 16,8-211,6 meses). Aunque los resultados neurocognitivos estaban dentro de los rangos normales, las puntuaciones de desarrollo cognitivo fueron menores para los niños que nacieron prematuros que para los nacidos a término. Controlando la edad, el sexo y el país, la puntuación del cociente de inteligencia aumentó en un promedio de 11,6 puntos (IC 95%: 6,0-1,7,1) para cada mes adicional de gestación ( $p < 0,0001$ ). Las mediciones del comportamiento de los niños, salud general, audición y el crecimiento correspondieron con las de la población general. Las dimensiones y funciones cardiacas estaban dentro de lo normal. Se identificó únicamente un retraso grave en el desarrollo neurológico en ambos miembros fruto de un embarazo gemelar. Así pues, en este trabajo se concluyó que la exposición fetal a la QT no se asoció con un aumento de la morbilidad del sistema nervioso central, cardiaca o auditiva ni con alteraciones para la salud general o el crecimiento de los niños en comparación con la población en general. Sin embargo, cambios sutiles en las mediciones cardiacas y neurocognitivas hacen necesario un seguimiento más prolongado de esta serie. La prematuridad era común y se asoció con un deterioro del desarrollo cognitivo de estos neonatos (hecho ya conocido en neonatos prematuros por otras causas no relacionadas con el tratamiento de QT de la madre) y por lo tanto, el parto prematuro iatrogénico debería ser evitado en la medida de lo posible con base en los resultados de esta serie<sup>146</sup>. La segunda serie publicada más extensa y con mayor seguimiento es la que publicaron Amant et al.<sup>147</sup> en *New England Journal of Medicine* en 2015. En este estudio multicéntrico de casos y controles, se compararon los niños cuyas madres recibieron un diagnóstico de cáncer durante el embarazo con hijos emparejados de mujeres sin un diagnóstico de cáncer. Se utilizó un cuestionario de salud y archivos médicos para recopilar datos con respecto a la salud neonatal y general. Todos los niños fueron evaluados prospectivamente (mediante un examen neurológico y las escalas Bayley de desarrollo infantil) a los 18 y 36 meses, o ambos. Se realizó, además, una evaluación cardiaca a los 36 meses. Se analizaron un total de 129 niños (mediana de edad de 22 meses, rango 12-42 meses) en el grupo de madres diagnosticadas de cáncer durante el embarazo (grupo de exposición prenatal) con un número igual de madres sin diagnóstico de cáncer durante el embarazo en el grupo de control. Durante el embarazo, 96 niños (74,4%) estuvieron expuestos a QT (sola o en combinación con otros tratamientos), 11 (8,5%) a RT (sola o en combinación), 13 (10,1%) a cirugía únicamente, 2 (1,6%) a otros fármacos y 14 (10,9%) a ningún tratamiento. El peso al nacer estaba por debajo del percentil 10 en 28 de 127 niños (22,0%) en el grupo de exposición prenatal y en 19 de 125 niños (15,2%) en el grupo control ( $p = 0,16$ ). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el desarrollo cognitivo sobre la base de la puntuación de la escala de Bayley ( $p = 0,08$ ) ni en el análisis de subgrupos. La EG al nacer se correlacionó con la edad cognitiva en los



dos grupos de estudio. La evaluación cardiológica que pudo realizarse a 47 niños a los 36 meses de edad mostró hallazgos cardiacos normales. Así pues, de esta investigación, y en la misma línea que el anterior, los autores concluyen que la exposición prenatal al cáncer materno con o sin tratamiento no perjudicó a nivel cardiaco, cognitivo o general a los niños en la primera infancia. Asimismo, la prematuridad también se relacionó con un peor resultado cognitivo, pero este efecto fue independiente del tratamiento recibido por la madre.

Tras el parto se recomienda continuar con el tratamiento oncológico inmediatamente después de la recuperación de la madre. En caso de un parto vaginal se estima un tiempo necesario para iniciar la QT de una semana, en caso de una cesárea sin complicaciones, de unos 10-14 días<sup>85</sup>.

La lactancia materna se desaconseja en estas pacientes, y se recomienda la inhibición primaria de la producción de leche tras el parto por la potencial acumulación de agentes lipofílicos tales como taxanos en la leche<sup>85</sup>.

#### **3.6.4.5 Tratamiento con anticuerpos, agentes dirigidos y pequeñas moléculas**

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que atraviesa la placenta a niveles altos a partir del segundo trimestre<sup>148</sup>. Se ha descrito de forma consistente un aparente alto riesgo de oligo-anhidramnios secundario a la exposición a trastuzumab durante el segundo y tercer trimestre<sup>149,150</sup> y esto podría deberse al hecho de que HER2 se expresa fuertemente en el epitelio renal fetal<sup>151</sup>. De quince fetos expuestos a trastuzumab, tres tuvieron fracaso renal y cuatro murieron. En los ocho casos restantes, el volumen de líquido amniótico se redujo y la gravedad (oligohidramnios o anhidramnios), se relacionó con la duración de la exposición<sup>149</sup>. No se informó de la presencia de ninguna anomalía congénita en estos fetos<sup>149</sup>. Este hallazgo, además de vincularse con la expresión de HER2 en el epitelio renal, podría relacionarse con las diferencias en el transporte transplacentario de moléculas IgG, que aumenta gradualmente a lo largo de la gestación. Por lo tanto, en las pacientes con enfermedad HER2-positiva, el trastuzumab o cualquier otro fármaco dirigido contra HER2 debe posponerse hasta después del parto<sup>73</sup>.

#### **3.6.4.6 Tratamiento con hormonoterapia**

El uso de tamoxifeno durante el embarazo está contraindicado, ya que se ha demostrado asociado con malformaciones fetales<sup>152</sup>. En la tabla 10 se recogen las principales alteraciones informadas en la literatura tras la exposición fetal a este tratamiento:

Tabla 10. Efectos del tamoxifeno usado durante el embarazo<sup>152</sup>

Source	n of patients	Tamoxifen exposure	Outcome
Tewari et al. <sup>12</sup>	1	Until 20 wks	One live birth with congenital anomaly: ambiguous genitalia with clitoris hypertrophy
Cullins et al. <sup>13</sup>	1	Until 26 wks	One live birth with congenital anomaly: Goldenhar's syndrome. Note: marijuana-cocaine inhalation during first 6 wks of pregnancy and bone scan
Berger and Clericuzio <sup>14</sup>	1	First trimester	One live birth with congenital anomaly: Pierre-Robin sequence with severe micrognathia and cleft palate
Öksüzoglu et al. <sup>15</sup>	1	First trimester	One live birth with congenital anomaly
Koizumi and Aono <sup>16</sup>	2	First trimester	Two live births without congenital anomaly
Issacs et al. <sup>17</sup>	1	After first trimester	One live birth without congenital anomaly
Clark <sup>18</sup>	85	Unknown	No fetal abnormalities
Astra Zeneca Safety Database	37	First trimester	Two live births with congenital anomalies: one girl delivered at 29 wks with XXX chromosomes and also a phallic-like clitoris and huge labia, and one idiopathic chylothorax. Two elective terminations with fetal defects; six spontaneous abortions; six live births without congenital anomalies; four elective terminations (no fetal defects or unknown); 17 unknown
Astra Zeneca Safety Database	15	After first trimester	Two live births with congenital anomaly: one congenital hand malformation, and one vaginal adenoma at 2.5 years. One elective termination with fetal defects; eight live births without congenital anomaly; one elective termination (no fetal defects or unknown); three unknown
Astra Zeneca Safety Database	10	During all pregnancy	One live birth congenital anomaly: one Goldenhar's syndrome (Cullins' report). Eight live births without congenital anomalies; one elective termination (no fetal defects or unknown)
Astra Zeneca Safety Database	74	Unknown	Six live births congenital anomaly: one cleft palate, one ear malformation, one trisomy 21, one with small degree of labial fusion, one with craniofacial defects, one slight clitoral hypertrophy. One stillbirth with fetal defects; three elective terminations with fetal defects; one stillbirth without fetal defects; five spontaneous abortions; one ectopic pregnancy; 11 live births without congenital anomaly; 10 elective terminations (no fetal defects or unknown); 36 unknown

### 3.7 INFLUENCIA DE FACTORES ANGIOGÉNICOS EN EL DESARROLLO PLACENTARIO

La PE y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) afectan a un 4-10% de todos los embarazos en la población general. La PE es una enfermedad microangiopática generalizada, específica del embarazo, que se manifiesta clínicamente más allá de las 20 semanas de gestación con la presencia de hipertensión y proteinuria. El RCIU define el fallo en alcanzar el potencial de crecimiento fetal y, de un modo más concreto, aquel con peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para la EG según curvas poblacionales y alteración doppler o un peso fetal estimado por debajo del percentil 3, con independencia del estudio doppler. Ambas entidades parecen ser distintas manifestaciones (materna y fetal) de una misma patología: la insuficiencia placentaria. El origen de esta es aún desconocido, pero se cree que es debida a una interacción de factores ambientales y genéticos. A pesar de los continuos avances en medicina materno-fetal, la PE y el RCIU continúan siendo una importante causa de morbilidad tanto materna como fetal<sup>153</sup>. Tanto la PE como el RCIU están asociados a la hipoperfusión placentaria e isquemia. En estos casos, se ha descrito un fracaso en la invasión trofoblástica endovascular y perivascular de las arterias espirales maternas, convirtiéndolas en vasos de alta resistencia. El flujo sanguíneo útero-placentario puede ser estudiado de forma no invasiva mediante ecografía doppler. La resistencia al flujo en las arterias uterinas disminuye progresivamente durante el primer y segundo trimestre de la gestación normal. Sin embargo, en los embarazos con PE o RCIU, la resistencia al flujo en las arterias uterinas se incrementa antes de la aparición de los signos clínicos de la enfermedad. En los últimos 25 años, estudios publicados sobre doppler útero-placentario han confirmado que el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo a nivel de las arterias uterinas se asocia con un mayor riesgo de desarrollo posterior de PE y/o RCIU<sup>154</sup>.

La fisiopatología de la PE es bien conocida y se trata de una enfermedad microangiopática generalizada, que va precedida por una enfermedad placentaria provocada por una deficiente invasión trofoblástica de las arterias espirales y una no reducción de la resistencia vascular fisiológica de la circulación útero-placentaria que provoca una disminución de la perfusión placentaria<sup>155</sup>. El RCIU de causa placentaria supone la repercusión a nivel fetal del mismo proceso. El diagnóstico clínico de PE es la etapa final de la enfermedad, la causa subyacente del mecanismo fisiopatológico se inicia mucho antes. El proceso de placentación normal requiere que el citotrofoblasto invada las arteriolas espirales maternas y se produzca el remodelado de las arterias espirales mediante la sustitución de las células endoteliales por células del trofoblasto, que ya no dependen del sistema vasomotor materno y se convierten en vasos de alta capacitancia y baja resistencia que aseguran un incremento en el aporte sanguíneo al espacio intervilloso. Este remodelado se inicia al final del primer trimestre y termina entre la semana 20-24<sup>156</sup>. Estudios anatomopatológicos han confirmado que en las placentas de las pacientes con PE este proceso no se produce de forma correcta. En estos casos, en el 50-70% de las

arterias espirales la invasión trofoblástica está confinada a la parte decidual de los vasos y no se extiende a los segmentos miometriales. Todo ello conlleva la ausencia de la vasodilatación fisiológica de la gestación en las arteriolas espirales maternas, permaneciendo como vasos de poco calibre y alta resistencia, provocando hipoperfusión útero-placentaria e isquemia placentaria. Una combinación de incompatibilidad inmunológica feto-materna o alteración de los procesos de angiogénesis que tienen lugar en las primeras fases del desarrollo del tejido trofoblástico, además de una alteración y activación del endotelio materno juegan un papel importante en este proceso y podrían verse afectados por el tratamiento con QT en una paciente diagnosticada de CM durante el embarazo.

Una vez se produce la isquemia placentaria, se desencadenan una serie de procesos patológicos (producción de radicales libres, disminución de la producción de factores proangiogénicos (factor de crecimiento placentario, PIGF) y procesos inflamatorios, de isquemia-reperfusión con la formación de trombos) que empeoran la situación en la placenta.

El fenómeno de insuficiencia placentaria no solo afecta a la placenta y al feto en crecimiento, sino que liberan a la circulación materna una serie de factores como son citocinas inflamatorias, productos de la oxidación de lípidos, factores antiangiogénicos (sFlt1, endogлина) y partículas del trofoblasto (ARN fetal) que, en aquellas pacientes con una predisposición al daño endotelial, produce una microangiopatía generalizada, que desemboca en los signos y síntomas clínicos de la PE<sup>157</sup>.

En los últimos años se han publicado numerosos estudios que demuestran que la evaluación de la circulación útero-placentaria y la identificación de determinados marcadores en sangre materna podrían ayudarnos a identificar a aquellas pacientes en las que este proceso de placentación se produce de modo anómalo en estadios muy iniciales y antes de que estas patologías se hayan expresado clínicamente<sup>158,159</sup>. Por ejemplo, en el estudio publicado por Espinoza et al.<sup>159</sup>, se proponía la combinación de la velocimetría por doppler de la arteria uterina anormal y la concentración plasmática de PIGF < 280 pg/mL en el segundo trimestre asociado con un alto riesgo de PE y PE precoz y/o severa en una población de bajo riesgo. Entre aquellas con velocimetría por doppler de la arteria uterina anormal, una concentración plasmática materna de PIGF < 280 pg/mL identificaba la mayoría de las pacientes que experimentarían un inicio temprano y/o una PE grave. En el estudio publicado por Diab et al.<sup>158</sup> se midieron los niveles plasmáticos de tirosina quinasa 1 soluble en plasma (sFlt-1) y del PIGF para 108 mujeres con perfusión uterina anormal en la velocimetría doppler en la semana 23 de embarazo. En estas mujeres se desarrollaron 33 casos de PE y nueve de RCIU. En comparación con los niveles plasmáticos de las mujeres cuyos embarazos permanecieron normales, los niveles de sFlt-1 fueron significativamente más altos, y los de PIGF significativamente más bajos en las mujeres cuyos embarazos se complicaron por PE y/o RCIU ( $p < 0,001$ ). Las alteraciones fueron más pronunciadas en casos de PE de inicio temprano y en casos de RCIU

que requirieron parto antes de las 34 semanas. Utilizando la relación sFlt-1/PlGF, estas complicaciones podrían predecirse con una sensibilidad del 98%, una especificidad del 95% y un valor predictivo positivo del 93%. Así pues, en este estudio, medir la perfusión uterina y los factores angiogénicos simultáneamente en el segundo trimestre mejoró la predicción de PE y RCIU. En 2016, Ziesle et al.<sup>160</sup> publicaron otro estudio en *New England Journal of Medicine*, en el que a partir del hecho de conocer que la proporción de sFlt-1 soluble/PlGF se eleva en mujeres embarazadas antes del inicio clínico de la PE, se evaluaba su valor predictivo en mujeres con sospecha de PE. Se realizó un estudio observacional prospectivo multicéntrico para validar la relación de sFlt-1 sérica/PlGF que sería predictiva de la ausencia o presencia de PE a corto plazo en mujeres con embarazos únicos en los que se sospechaba la PE (de 24 semanas 0 días a 36 semanas 6 días de gestación). Los objetivos primarios del estudio fueron evaluar si las bajas proporciones de sFlt-1/PlGF (en o por debajo de un corte derivado) predecían la ausencia de PE dentro de una semana después de la primera visita y si las proporciones altas (por encima del límite) podían predecir la presencia de PE en las próximas cuatro semanas con las utilidades prácticas que este hecho podía tener. En la cohorte de desarrollo (500 mujeres), se identificó un punto de corte sFlt-1/PlGF de 38 como el que tenía un importante valor predictivo. En el estudio de validación posterior realizado en 550 mujeres adicionales, una relación sFlt-1/PlGF de 38 o menor tuvo un valor predictivo negativo (es decir, no PE en la semana siguiente) de 99,3% (IC 95%: 97,9-99,9), con 80,0% de sensibilidad (IC 95%: 51,9-95,7) y 78,3% de especificidad (IC 95%: 74,6-81,7). El valor predictivo positivo de una relación sFlt-1/PlGF superior a 38 para un diagnóstico de PE en cuatro semanas fue de 36,7% (IC 95%: 28,4-45,7), con sensibilidad del 66,2% (IC 95%: 54,0-77,0) y 83,1% de especificidad (IC 95%: 79,4-86,3). Los autores de este trabajo concluyeron que se puede utilizar una relación de sFlt-1/PlGF de 38 o inferior para predecir la ausencia a corto plazo de PE en mujeres en las que se sospecha clínicamente el síndrome.

Este tipo de estudios nunca se ha realizado en pacientes tratadas con QT para su CM durante el embarazo. En esta población concreta, el hecho de poder predecir o descartar complicaciones como una PE es de especial interés para poder programar de forma adecuada sus tratamientos alrededor del momento del parto, y poder evitar en la medida de lo posible que este se produzca en el momento que la madre pueda estar neutropénica por efecto de la QT administrada.

---

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS



## 4.1 HIPÓTESIS

### 4.1.1 Hipótesis primaria

El tratamiento del CM es posible durante el embarazo con buenos resultados oncológicos y obstétricos para la madre, así como para el feto. Dicho tratamiento debe ser, en la medida de lo posible, el óptimo para una paciente no embarazada, incorporando únicamente las modificaciones necesarias para preservar la seguridad del feto.

### 4.1.2 Hipótesis secundarias

Las características del CM diagnosticado durante el embarazo son las mismas que en el CM diagnosticado en mujeres jóvenes:

- El tratamiento para el CM es bien tolerado durante el embarazo por la madre y seguro para el feto, pero constituye un factor de riesgo para la aparición de complicaciones obstétricas, así como oncológicas, y este debe considerarse un embarazo de alto riesgo.
- El pronóstico del CM diagnosticado durante el embarazo es el mismo que el del CM diagnosticado en mujeres jóvenes.

## 4.2 OBJETIVOS

### 4.2.1 Objetivo primario

Describir la incidencia de CM diagnosticado durante el embarazo, así como el tratamiento realizado en estas pacientes.



## 4.2.2 Objetivos secundarios

- Describir las características del CM diagnosticado durante el embarazo.
- Describir la tolerancia y las complicaciones derivadas del tratamiento para el CM durante el embarazo, ya sean oncológicas u obstétricas para la madre o pediátricas para el feto.
- Describir el pronóstico del CM diagnosticado durante el embarazo.

## 4.3 MÉTODOS

### 4.3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional en el que se recogen variables clínico-patológicas de las pacientes tratadas de CM durante el embarazo en el HUVH, así como de los fetos expuestos a QT intraútero.

### 4.3.2 Población

En este estudio se incluyeron todas las mujeres diagnosticadas de CM durante el embarazo en el HUVH o remitidas a nuestro centro para tratamiento de esta entidad entre agosto de 2001 y febrero de 2016, así como los hijos de estas pacientes.

El primer paso para la recogida de muestras biológicas y datos clínicos de las pacientes fue presentado al CEIC del HUVH y aprobado con este fin. En el anexo 1 se recoge la versión vigente del proyecto con la hoja de información que se entrega al paciente y el consentimiento informado que se ofrece a las pacientes para que lo firmen si desean participar en el estudio.

### 4.3.3 Métodos

Todas las pacientes diagnosticadas de CM durante el embarazo en el HUVH o remitidas a nuestro centro por este motivo eran valoradas por cada uno de los miembros del equipo multidisciplinar constituido para este fin. Este equipo está integrado por especialistas en oncología, obstetricia y cirugía. Para cada paciente se establecía un plan terapéutico con base en el tipo de CM diagnosticado, su estadio y la EG de la madre en ese momento, con el objetivo de obtener el mejor resultado oncológico para la madre y minimizar los riesgos derivados del tratamiento para el feto. A todas las pacientes se les ofrecía la participación en el proyecto para la recogida de muestras biológicas y datos clínicos antes mencionados. Se llevó a cabo

la recogida de datos clínicos de las madres, así como de los fetos a través de la revisión de las historias clínicas de las pacientes (en papel antes de 2009 o a través del sistema informático SAP a partir de septiembre de 2009) y se recogieron en una base de datos anónima para su análisis posterior.

El parto de las pacientes se podía producir de forma espontánea o inducida en los casos en los que el equipo multidisciplinar considerase oportuno adaptar el calendario del tratamiento de la madre con este hecho.

Para las pacientes que requerían tratamiento quirúrgico de la mama y/o de la axila, este se realizaba con base en el estadio del tumor diagnosticado y con base en la indicación del mismo tipo de cirugía que se realizaría en una paciente no embarazada. Es importante destacar como única excepción a lo anterior, que solo es a partir de 2008, con la publicación de datos de seguridad para la realización del GC en pacientes embarazadas<sup>104,105,107-111</sup>, cuando se implementa su uso en las pacientes de nuestra serie. Antes de ese momento, todas las pacientes que requerían cirugía sobre la axila eran sometidas a una linfadenectomía axilar.

Para las pacientes que requerían tratamiento con QT, los esquemas de tratamiento utilizados fueron los siguientes:

– Antraciclinas:

- FAC<sub>50</sub>: 5-fluorouracilo 1.000 mg/m<sup>2</sup>, adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosmadida 600 mg/m<sup>2</sup>
- AC: doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>
- EC: epirubicina 90 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>

– Taxanos:

- Paclitaxel semanal 80 mg/m<sup>2</sup>

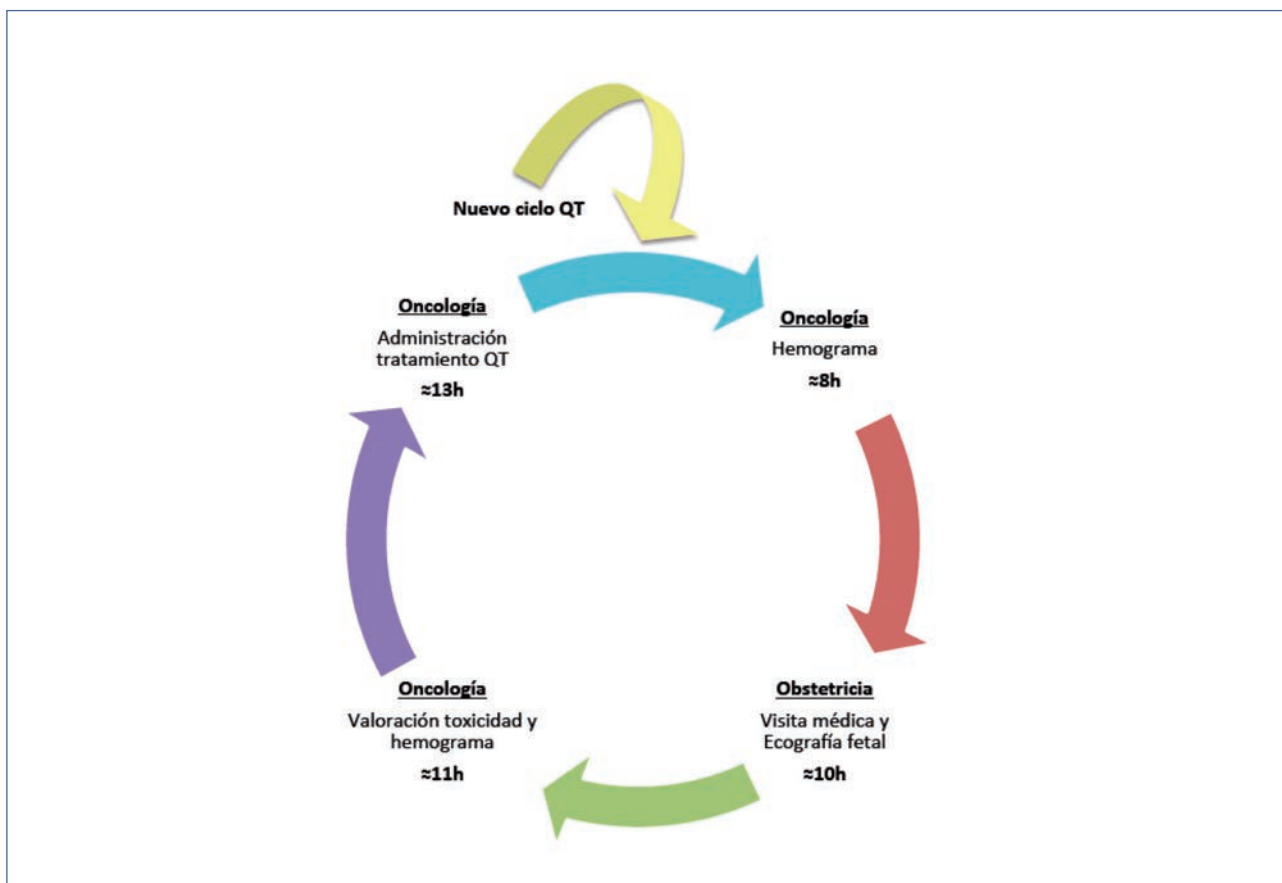
La pauta de tratamiento antiemético agudo, administrado el mismo día de la QT fue el que se describe a continuación:

- AC, FAC o EC: 8 mg ondasetrón + 12 mg fortectortín endovenoso
- Paclitaxel: 10 mg fortectortín endovenoso + dexclorfeniramina

La pauta antiemética retardada, administrada los días posteriores a la QT fue la siguiente:

- Ondasetrón 8 mg/12 h durante dos días y dexclorfeniramina de rescate que las pacientes tomaban únicamente en caso de ser requerido. Con posterioridad, la medicación se ajustaba según la necesidad de la paciente y los síntomas referidos.

Para las pacientes que requerían un tratamiento de QT durante el embarazo, se estableció un circuito de valoración multidisciplinar para facilitar la valoración de las pacientes y la administración de cada ciclo de QT. Este circuito se diseñó para que en un único día las pacientes pudieran realizarse todas las exploraciones necesarias y ser valoradas por los especialistas oportunos antes de recibir el tratamiento de QT ese mismo día. Este circuito se describe en la figura 16.



**Figura 16.** Circuito de valoración multidisciplinar para las pacientes diagnosticadas de CM durante el embarazo que requerían tratamiento con QT, así como horario estimado de valoración en cada servicio.

La toxicidad al tratamiento de QT se recogió en la base de datos utilizando los criterios de valoración de toxicidad publicados por el National Cancer Institute, CTCAE v4.0<sup>162</sup>, evaluando su frecuencia y gravedad en cada visita tras la administración de un ciclo de QT.

El estudio de la función cardíaca materna se llevó a cabo en todas las pacientes candidatas a recibir tratamiento de QT antes de recibir el primer ciclo. El método elegido para su valoración fue el ecocardiograma que se realizaba por parte del servicio de cardiología. En todas las pacientes se llevaba a cabo un ecocardiograma basal previo al inicio de tratamiento de QT. Se consideró una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > 50% como valor normal

para esta población. En las pacientes afectas de un CM HER2 positivo, que además de recibir tratamiento con QT recibían tratamiento con Herceptin® tras el parto, se realizaban ecocardiogramas adicionales de control antes del inicio del tratamiento con Herceptin® y de forma trimestral según recomienda la ficha técnica de uso de este fármaco<sup>163</sup>. Se realizaron, además, ecocardiogramas de control adicionales en los casos en los que se objetivó disminución de la FEVI < 50% con base en las recomendaciones emitidas por parte del servicio de cardiología para el manejo clínico adecuado de las pacientes.

El estudio de la función cardíaca fetal se llevó a cabo en los fetos expuestos a QT intraútero mediante la realización de un ecocardiograma fetal intrauterino que se realizaba por parte del servicio de cardiología pediátrica. Este procedimiento se desarrolló en seguimiento de las pacientes tratadas en HUVH a partir de 2010. A cada paciente se le realizaba una única exploración entre el diagnóstico de CM y el momento del parto, con independencia de la EG. Las variables consideradas para ser recogidas en cada exploración realizada fueron las más reproducibles y con menos variabilidad inter e intraobservador y se detallan a continuación.

- *Tricuspid annulus plane systolic excursión* (TAPSE), medición del desplazamiento longitudinal a nivel del anillo tricúspideo. Corresponde a valoración de la función sistólica del VD.
- *Mitral annulus plane systolic excursión* (MAPSE), medición del desplazamiento longitudinal a nivel del anillo mitral. Corresponde a valoración de la función sistólica del VI.
- E' tricúspide: velocidad máxima del miocardio durante la primera diástole. Valor utilizado para la valoración de corazón derecho.
- A' tricúspide: velocidad máxima del miocardio durante la contracción auricular. Valor utilizado para la valoración de corazón derecho.
- S' tricúspide: velocidad máxima del miocardio durante la sístole. Valor utilizado para la valoración de corazón derecho.
- E' mitral: velocidad máxima del miocardio durante la primera diástole. Valor utilizado para la valoración de corazón izquierdo.
- A' mitral: velocidad máxima del miocardio durante la contracción auricular. Valor utilizado para la valoración de corazón izquierdo.
- S' mitral: velocidad máxima del miocardio durante la sístole. Valor utilizado para la valoración de corazón izquierdo.

La motilidad a nivel del anillo tricúspide (TAPSE) y mitral (MAPSE) se valoraban mediante modo M en un corte de cuatro cámaras apical en el ecocardiograma. Los percentiles de las velocidades pico anulares se estimaron según la EG y corresponden a mm de desplazamiento anulares<sup>161</sup>. El resultado de estas variables para nuestra población de fetos expuestos a QT intraútero, se comparó con los valores de TAPSE y MAPSE de una población control de fetos no expuestos a QT<sup>161</sup>. Las determinaciones del ecocardiograma fetal realizado mediante TDI para valoración de la función sistólica y diastólica del corazón fetal (E' tricúspide, A' tricúspide, S' tricúspide, E' mitral, A' mitral, S' mitral) se compararon con los mismos valores de una población control de fetos según EG no expuestos a QT<sup>144</sup>. En los RN se realizó un ecocardiograma y la variable recogida fue el valor de FEVI. En el RN se considera un valor de FEVI normal cuando este es > 60%.

El estudio de factores angiogénicos para el estudio de la potencial influencia de la QT sobre la placenta y su relación, por tanto, en la aparición de complicaciones obstétricas o pediátricas, se llevó a cabo en mujeres que recibían tratamiento con QT durante el embarazo. La recogida de muestras para este análisis se inició en octubre de 2012 y los resultados que se presentan en el actual trabajo son los correspondientes a las muestras analizadas hasta septiembre de 2015. Se descartaron para este estudio aquellas pacientes con gestación gemelar por la dificultad de interpretación de los resultados en esta población. Para el análisis de estos resultados, los casos fueron emparejados con controles sanos que correspondían a pacientes embarazadas de acuerdo con la EG y libres de complicaciones que dieron a luz a niños fenotípicamente normales en nuestro centro. Para los casos, el día que las pacientes tenían programada la analítica correspondiente previa al tratamiento de QT para confirmar el correcto recuento de glóbulos blancos y rojos, se recogía una muestra de sangre adicional en la misma extracción para analizar los factores angiogénicos. Después de la analítica de sangre, se realizaba una evaluación obstétrica completa: se registraba la tensión arterial, el peso materno, así como un estudio completo de ultrasonido abdominal obstétrico utilizando sondas de 6-4 MHz (Siemens Sonoline Antares, Siemens Medical, Alemania). Se evaluaba el peso fetal estimado, el índice de líquido amniótico y la velocimetría doppler de los vasos maternos (arterias uterinas) y fetales (umbilical e índice de pulsatilidad cerebral mediana). Con posterioridad, si ambas evaluaciones (obstétrica y oncológica) eran correctas, se administraba la QT. Si había alteraciones en cualquiera de las pruebas, el equipo multidisciplinar encargado del seguimiento de la paciente discutía las opciones de tratamiento ante cada complicación considerando como opciones el tratamiento de la complicación que podía incluir, además del tratamiento específico, el retraso de la administración de QT y/o la finalización del embarazo. Los factores angiogénicos no se consideraron prospectivamente para tomar ninguna decisión clínica en el manejo de las pacientes incluidas en el estudio, y se analizaron de forma retrospectiva. La frecuencia de los análisis de sangre se estableció mediante el esquema de QT escogido para cada paciente. En las que realizaban esquemas de QT trisemanal (FAC, AC o EC), se recolectaba una muestra de sangre para valoración

de factores angiogénicos antes de la administración de la QT y una semana después de la administración del tratamiento, coincidiendo con una visita de control obstétrico de las pacientes al centro. En las que realizaban un esquema de QT semanal (paclitaxel), las muestras para valoración de los factores angiogénicos se recogía con una frecuencia semanal, antes de administración de QT correspondiente. Los controles fueron mujeres embarazadas sin factores de riesgo seleccionadas de la consulta de obstetricia del HUVH donde controlaban su embarazo, durante el periodo de 2008-2012. Se tomó una única muestra de sangre periférica para cada paciente y estos controles se emparejaron con los casos según su EG. La vigilancia obstétrica fue la considerada óptima para un embarazo sin factores de riesgo y, por tanto, menos intensiva que en los controles. Consistió en controles estándar para una población de bajo riesgo incluyendo una ecografía obstétrica por trimestre y una visita mensual de control. En el momento del parto, se tomaron muestras de sangre del cordón umbilical fetal y de sangre periférica materna tanto para los casos como los controles. El procedimiento para el análisis de los factores angiogénicos fue el siguiente: se extrajo sangre materna venosa que fue procesada en una hora. El plasma se separó por centrifugación a 1.400 g durante 10 minutos a 4 °C, y las alícuotas de la muestra se almacenaron inmediatamente a -80 °C hasta su análisis. Se midieron las concentraciones de sFlt-1, PlGF y endoglina soluble (sEng) en todas las muestras sin que la persona que realizaba el análisis conociera el tipo de embarazo del que procedía la muestra. Los ensayos de inmunoabsorción (ELISA) para sFlt-1 humana, PlGF y sEng se llevaron a cabo por duplicado usando kits comerciales (R&D Systems Europe Ltd, Abington, Reino Unido) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los valores detectables mínimos en los ensayos fueron 3,5 pg/ml para sFlt-1, 7 pg/ml para PlGF y 0,007 ng/ml para sEng. En todos los kits, la precisión intraensayo siempre fue < 5%, y la precisión entre ensayos < 10%. Los coeficientes de regresión lineal de las curvas estándar nunca fueron < 0,99%.

El análisis neuropsicológico de los niños expuestos a QT intraútero se implementó en su seguimiento en el HUVH a partir de 2016. Se llevó a cabo la evaluación mediante el test de Bayley<sup>166</sup> para niños ≤ de 3 años y el test de WPPSI (escala de inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria)<sup>167</sup> para niños > 4 años. Para cada niño se realizaba una única evaluación mediante una de estas dos escalas, teniendo en cuenta para su elección la edad del niño en el momento de la valoración. Esta evaluación era llevada a cabo por una psicóloga infantil con experiencia en valoración neuropsicológica mediante estas escalas. En esta tesis se reportan resultados preliminares en cuanto a estas variables, habiendo escogido puntuaciones generales de ambas escalas con elevada correlación entre ellas y medidas en ambos test para poder realizar un análisis conjunto de los niños evaluados hasta el momento con cualquiera de las dos escalas:

- El índice cognitivo global total
- El índice de comprensión verbal total

Las puntuaciones estándar de estos test tienen un rango de puntuación de 50 a 150, con puntuaciones más altas indicando un desarrollo más avanzado; la media de estas escalas ( $\pm$  SD) es de  $100 \pm 15$ , y una puntuación  $< 85$  indica un retraso en el desarrollo.

Los resultados obtenidos en este trabajo se han comparado con una población previamente informada en la literatura de niños también expuestos a QT intraútero y una distribución de las puntuaciones con base en la puntuación de cada niño.

La valoración del pronóstico de todas las pacientes incluidas en esta serie se realizó a través del cálculo de las siguientes variables con base en la información recogida en la historia clínica de las pacientes:

- Supervivencia global (SG): tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de CM hasta la muerte de la paciente por cualquier causa
- Supervivencia libre de enfermedad local (SLE local): tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de CM hasta la primera recaída local de CM. Se consideró recaída local aquella localizada en mama o axila ipsilateral supraclavicular ipsilateral y mama contralateral.
- Supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLE a distancia): tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de CM hasta la primera recaída a distancia de CM. Se consideró recaída a distancia la aparición de metástasis en cualquier localización.

#### 4.3.4 Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó por el grupo ODysSey (Grupo de Oncology Data Science de VHIO). En el transcurso de este se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables recogidas para el estudio. Las variables continuas se han representado a partir de su media, desviación estándar, mediana y rango, mientras que las categóricas, a partir del valor absoluto y porcentaje. Para el análisis univariado, se ha utilizado el test exacto de Fisher en las variables categóricas, estableciendo la significación estadística a partir de  $P < 0,05$  bilateral. El análisis de supervivencia se ha realizado mediante el método de Kaplan-Meier, utilizando el test *log-rank* para las comparaciones estadísticas. El modelo de Cox con riesgos proporcionales es utilizado para la obtención de las HR con un IC 95% para el cálculo de SLE local, SLE a distancia y SG para cada una de las variables incluidas en el modelo de análisis univariado y multivariado: estadio (enfermedad local/enfermedad a distancia), subtipo histológico (luminal vs. TN/HER2), aborto (sí —espontáneo o IVE—/no), QT durante el embarazo (sí/no), uso de técnicas de reproducción asistida (sí/no). El análisis estadístico se ha llevado a cabo a partir del *software* estadístico R versión 3.3.1.



Los análisis estadísticos de los factores angiogénicos se realizaron utilizando el *software* Prism (GraphPad, versión 5.02, San Diego, CA, EE. UU.). Los datos demográficos y clínicos para el estudio de casos y controles se compararon mediante la prueba no paramétrica de U-Mann-Whitney en el caso de las variables numéricas (peso, BMI) y mediante la prueba exacta de Fisher en el caso de las variables categóricas (paridad, sexo). La distribución de las variables continuas fue probada para la normalidad por el test de D'Agostino y Pearson ómnibus K2. Las diferencias en la evolución de los factores angiogénicos entre los grupos se analizó mediante un análisis de la varianza (ANOVA) para dos factores que fueron tiempo y tratamiento. Mediante el test de Bonferroni se analizó en cada momento temporal la aparición de diferencias entre los casos y los controles. Se llevó a cabo el análisis de correlación de Spearman para relacionar el número de ciclos de QT administrados y el peso del feto en el momento del nacimiento. El umbral de p-valor utilizado para determinar las diferencias significativas fue en todos los casos  $< 0,05$ .

### 4.3.5 Financiación

Se consiguió financiación para realizar este proyecto a través de dos fuentes. La primera, mediante financiación obtenida a partir de 2011 a través de donación de fondos conseguidos por el *Paseíco de la mama*, que es una iniciativa privada para recaudar fondos para la investigación en CM. La segunda, mediante financiación pública por la concesión de la beca FIS en 2015 titulada “Cáncer de mama durante la gestación. Evaluación en el hijo de los efectos de la quimioterapia recibida durante el periodo fetal. Estudio CAMEQ”, que se centra en evaluar cómo puede afectar la QT recibida por la madre durante el embarazo al desarrollo de la gestación y la evolución futura del niño/a expuesto a QT durante su periodo fetal.





---

## 5. RESULTADOS



## 5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN CON CÁNCER DE MAMA DIAGNOSTICADO DURANTE EL EMBARAZO

En el estudio se incluyeron 49 pacientes diagnosticadas de CM durante el embarazo con un seguimiento mediano de 4,04 años (0,45-13,25). El 71% de las pacientes (n = 35) incluidas en la investigación fueron remitidas de otro centro, y solo 14 eran diagnosticadas en el HUVH.

Las características de las pacientes se recogen en la tabla 11:

**Tabla 11.** Características de las pacientes al diagnóstico de CM

Variables	N.º (%)
Edad al diagnóstico, años, mediana (rango)	37 (23 - 47)
Aborto	
Espontáneo	3 (6,1)
IVE	8 (16,3)
Técnica de RA previa al embarazo con diagnóstico de CM	
FIV	7 (14,3)
Ovodonación	2 (4,1)
Número de hijos previos al diagnóstico de CM	
0	20 (40,8)
1	16 (32,7)
2	12 (24,5)
3	1 (2)
Trimestre del embarazo al diagnóstico de CM	
1º	20 (40,8)
2º	15 (30,6)
3º	14 (28,6)

*Continúa en página siguiente*

**Tabla 11. Continuación**

Variables	No. (%)
<b>Primer síntoma que lleva a diagnóstico de CM</b>	
Dolor y/o lesión cutánea	5 (10,2)
Tumoración	36 (73,5)
NA	8 (16,3)
<b>Mamografía, categoría BI-RADS</b>	
0	7 (14,3)
1-2-3	6 (12,2)
4	8 (16,3)
5	12 (24,5)
6	12 (24,5)
NA	4 (8,2)
<b>Ecografía mama</b>	
Negativa	2 (4,1)
Sospechosa	45 (91,8)
NA	2 (4,1)
<b>RM mamaria, categoría BI-RADS</b>	
0	1 (2)
2	1 (2)
4	2 (4,1)
5	3 (6,1)
6	5 (10,2)
NA	37 (75,5)
<b>Estadio clínico al diagnóstico</b>	
0	2 (4,1)
I	11 (22,4)
II	22 (44,9)
III	8 (16,3)
IV	6 (12,2)
<b>Histología</b>	
CDIS	2 (4,1)
CDI	44 (89,8)
CLI	2 (4,1)
Angiosarcoma	1 (2)
<b>Grado histológico (N = 47*)</b>	
I	2 (4,2)
II	19 (40,4)
III	23 (52,3)
NA	3 (6,8)
<b>Ki67</b>	
< 14%	4 (8,2)
≥ 14%	36 (73,5)
NA	9 (18,4)

*Continúa en página siguiente*

Tabla 11. Continuación

Variables	No. (%)
Subtipo molecular	
HER2	14 (28,6)
Luminal A	6 (12,2)
Luminal B	13 (26,5)
TNBC	11 (22,4)
NA	5 (10,2)
Mutación en <i>BRCA</i>	
Pacientes no candidatas a estudio genético	32 (65,3)
<i>BRCA</i> negativo	13 (26,5)
<i>BRCA 1</i>	2 (4,1)
<i>BRCA 2</i>	2 (4,1)

\*Dos pacientes con CDIS. RA: reproducción asistida.

La edad mediana de las pacientes fue de 37 años con un rango entre los 23 y los 47 años. En once pacientes, el embarazo se interrumpió de forma natural ( $n = 4$ ) o mediante una IVE ( $n = 7$ ). El embarazo se había conseguido en nueve pacientes gracias a técnicas de reproducción asistida (7 FIV y 2 ovodonaciones). Cinco de estas nueve pacientes tuvieron un embarazo gemelar. Ninguna de las nueve pacientes que habían conseguido el embarazo mediante técnicas de reproducción asistida sufrió un aborto, ya fuera de forma natural o provocada, y en todas, el embarazo llegó a término. De las 20 pacientes en las que el CM se diagnosticó durante su primer embarazo, ninguna decidió llevar a cabo una IVE. Una de estas 20 pacientes sufrió un aborto natural en el primer trimestre del embarazo. De las 16 pacientes que ya tenían un hijo cuando fueron diagnosticadas de un CM durante el embarazo, cinco decidieron llevar a cabo una IVE (31%, cuatro en el primer trimestre y una en el segundo trimestre del embarazo) y ninguna sufrió un aborto espontáneo. De las doce pacientes que tenían dos hijos previos, dos decidieron llevar a cabo una IVE (17%, ambas en el primer trimestre del embarazo) y dos sufrieron sendos abortos espontáneos también en el primer trimestre del embarazo. La única mujer con tres hijos previos al diagnóstico decidió seguir adelante con su embarazo.

En la mayoría de las pacientes el diagnóstico se llevó a cabo por un hallazgo clínico que requirió realización de exploraciones complementarias. El motivo más habitual de presentación es la aparición de una tumoración (73%) seguido de dolor y/o lesión cutánea (10%). En ocho (16%) pacientes no se dispone de información sobre el motivo que llevó al diagnóstico, pero presumiblemente fue también un hallazgo clínico ya que durante el embarazo no se realizan pruebas de diagnóstico radiológico de rutina.

En cuanto al resultado de las pruebas radiológicas realizadas, la MX se realizó en todas las pacientes con protección abdominal, aunque no se dispone del resultado en cuatro de ellas.

De las 45 pacientes de las que disponemos de resultado, en siete se informó como BI-RADS 0 (14%). En seis pacientes los hallazgos encontrados en la Mx se clasificaron como benignos (12%), veinte pacientes, como BI-RADS 4 o 5, lo que llevó a realizar exploraciones adicionales (41%), y en el caso de doce (25%) pacientes, la Mx informó de BI-RADS 6, ya que se llevó a cabo cuando ya se disponía de un resultado de malignidad en estudio histológico de la lesión para descartar la presencia de otras lesiones que no se hubieran identificado mediante la ecografía. En cuanto a la ecografía mamaria, en la mayoría de las pacientes fue la exploración que se llevó a cabo al diagnóstico inicial, siendo sospechosa en 45 de las 47 pacientes en las que se dispone del resultado de esta prueba (92%). En 12 pacientes se realizó también RM mamaria para completar el estudio, siendo los resultados los siguientes: una paciente se clasificó como BI-RADS 0, una como BIRARDS-2, dos pacientes como BI-RADS 4, tres pacientes como BI-RADS 5 y cinco pacientes como BI-RADS 6.

El estadio de la enfermedad al diagnóstico: hubo dos pacientes que fueron diagnosticadas de CDIS durante el embarazo (estadio 0) y el resto fueron tratadas de tumores infiltrantes. Once pacientes en estadio I (22%), veintidós pacientes en estadio II (45%), ocho pacientes en estadio III (16%) y seis pacientes en estadio IV (12%). En el 89,8% de los casos diagnosticados la histología fue positiva para CDI. En dos pacientes la histología del tumor era la de un CLI, y en una paciente, de un angiosarcoma (además de los dos casos de CDIS).

En cuanto al grado histológico, solo el 4% de las pacientes incluidas tenían un tumor grado histológico I, el 40% de los tumores eran grado II y el 52,3% correspondían a tumores grado III. No se disponía de esta información en el caso de tres pacientes (aparte de los dos casos de CDIS). El Ki67 de las pacientes estaba disponible en 40 pacientes: solo el 8% de las pacientes ( $n = 4$ ) tenían un  $Ki67 < 14\%$ . Para el resto era  $\geq 14\%$  (siendo en diez pacientes el  $Ki67 > 75\%$ ). Utilizando el punto de corte propuesto por Cheang et al., del 14% para el  $Ki67^{47}$  y la IHQ realizada al diagnóstico y que guió el tratamiento clínico de las pacientes, estas fueron clasificadas como luminales A (12%), luminales B (26%), HER2 positivas (29%) y como TN (22%). Cinco pacientes no se pudieron clasificar por falta de alguno de los parámetros necesarios para incluirlas en alguno de los grupos.

En diecisiete pacientes se realizó un estudio genético para *BRCA* (las 32 pacientes restantes no se consideraron candidatas con base en su historia personal ni familiar de cáncer). De estas diecisiete, en trece el resultado fue negativo. En dos pacientes se identificó una mutación de *BRCA 1* (ambas pacientes con tumores triple negativos, con Ki67 del 80 y 90%, estadio I y II y diagnosticadas a raíz de la aparición de un nódulo en la mama) y en dos pacientes se identificó una mutación en *BRCA 2* (ambas pacientes con tumores RH positivos, con Ki67 del 25%, estadio I y III y diagnosticadas a raíz de la aparición de un nódulo en la mama).

Los marcadores tumorales al diagnóstico se determinaron en 47 pacientes. En la tabla 12 se recogen las alteraciones de estos valores por estadio de la enfermedad al diagnóstico.

**Tabla 12.** Determinación de marcadores tumorales al diagnóstico de CM

Variable	N.º (%)	
	Elevado	Normal (*)
Estadio al diagnóstico	CEA	
0	0	2 (100)
I	0	11 (100)
II	0	21 (100)
III	1 (14,3)	6 (85,7)
IV	4 (66,7)	2 (33,3)
Estadio al diagnóstico	CA 15.3	
0	0	2 (100)
I	1 (9,1)	10 (90,9)
II	4 (19)	17 (81)
III	2 (28,6)	5 (71,4)
IV	5 (83,3)	1 (16,7)

\*Normal: utilizando los valores de normalidad en HUVH en el momento de tratamiento de la paciente.

Como se puede ver en la tabla, la mayoría de las pacientes con estadio IV al diagnóstico tenían elevación de CEA o CA 15.3 pero algunas con enfermedad localizada también tenían elevación de alguno de los dos marcadores tumorales al diagnóstico.

## 5.2 TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DIAGNOSTICADO DURANTE EL EMBARAZO

El tratamiento que recibieron las pacientes de esta serie se resume de modo gráfico en la siguiente figura (fig. 17) en la que se detalla el tratamiento y la secuencia temporal realizada en cada una de las 49 pacientes desde el momento de su diagnóstico de CM hasta el momento del parto o finalización del embarazo. Cada línea representa a una paciente. Para cada una de ellas se inicia la línea indicando el momento de su diagnóstico de CM y situándolo según la semana de embarazo en la que se encontraba en ese momento en el eje de abscisas. Se incluye la información del tratamiento recibido hasta el momento del parto o la finalización del embarazo.



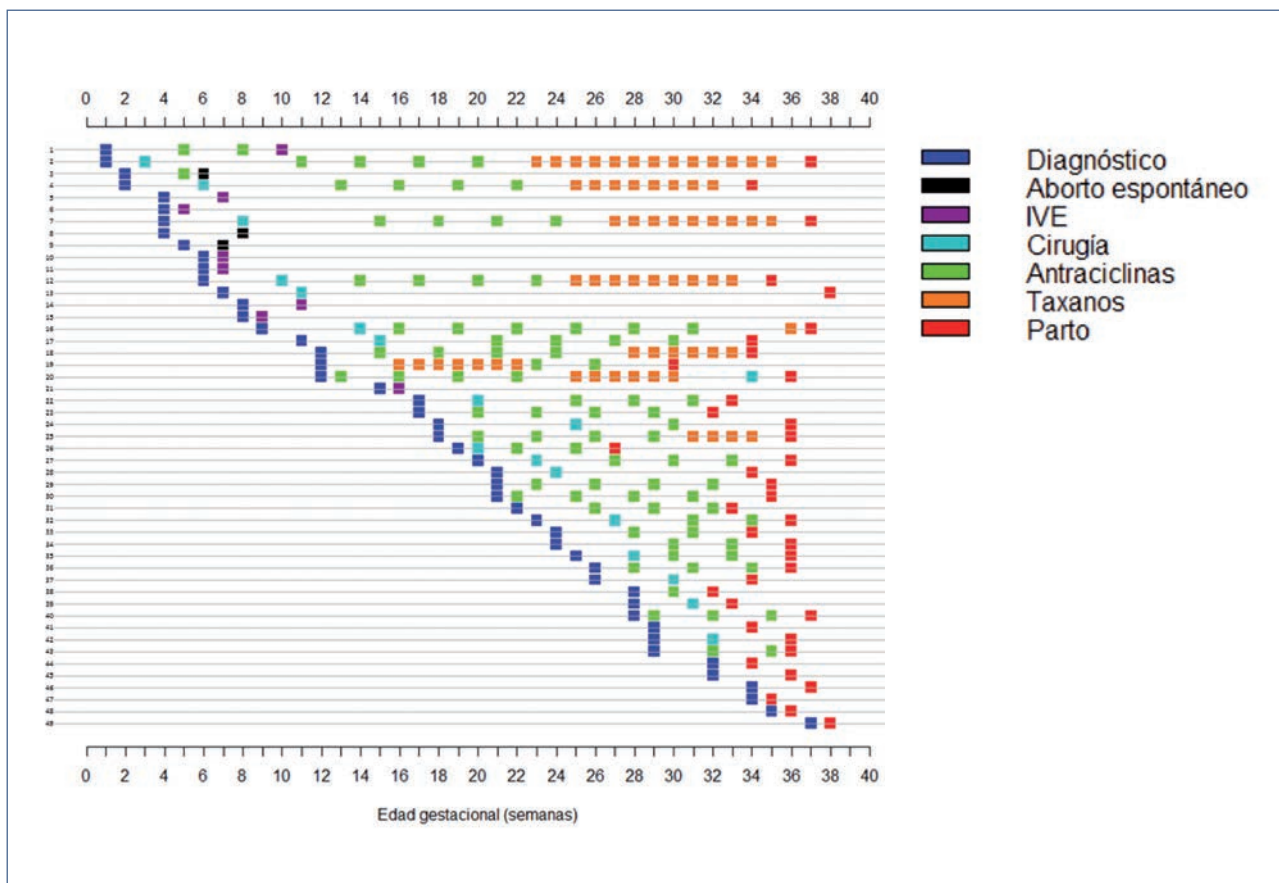


Figura 17. Secuencia temporal del tratamiento recibido por las pacientes incluidas en el estudio.

Hay dos pacientes (la 1 y 3 de la gráfica anterior) que fueron diagnosticadas de un CM y sin saber que estaban embarazadas iniciaron QT con indicación neoadyuvante en el primer trimestre, correspondiendo a la semana 5 de su embarazo en los dos casos. La paciente 1 decidió llevar a cabo una IVE a las dos semanas del segundo ciclo de QT, y la paciente 3 tiene un aborto espontáneo en la semana posterior a haber recibido el tratamiento. En el caso de estas dos pacientes, en el momento del diagnóstico de su CM se desconocía su estado de embarazo y por tanto no se pudo planear el tratamiento con base en esta información ni dar a las pacientes la opción de una estrategia terapéutica adaptada para que pudieran seguir adelante con su embarazo si ese hubiera sido su deseo. Como se ve gráficamente en la figura, todas las demás pacientes que recibieron QT lo hicieron en el segundo y tercer trimestre del embarazo y en cambio el tratamiento quirúrgico se llevó a cabo a lo largo de todo el embarazo por no estar contraindicado. Todos los abortos e IVE tienen lugar en el primer trimestre del embarazo excepto en un caso en el que la paciente decidió realizar una IVE a la semana 16 de embarazo, la semana después de su diagnóstico de CM.

En la tabla 13 se recogen detalles de la primera maniobra terapéutica llevada a cabo en las pacientes tras el diagnóstico de CM y la valoración por el equipo multidisciplinar.

**Tabla 13.** Primera maniobra terapéutica llevada a cabo tras el diagnóstico de CM y valoración por el equipo multidisciplinar

Variables	N.º (%)
Finalización del embarazo	
IVE/aborto	9 (18,3)
Inducción parto	7 (14,3)
Cirugía mama (*)	
Tumorectomía (1)	11 (22,4)
Mastectomía	8 (16,3)
No requería cirugía mama (2)	1 (2)
Cirugía axila	
GC (3)	12 (24,5)
Linfadenectomía (4)	5 (10,2)
NA	3 (6,1)
Quimioterapia (5)	
Neoadyuvante	14 (28,6)
Metastásica	2 (4,1)

(\*) Doce pacientes que recibieron cirugía como primer tratamiento, también recibieron QT durante el embarazo. (1) Ocho durante el embarazo, dos casos tras aborto espontáneo y uno tras IVE. (2) Recidiva axilar en paciente con mastectomía previa. (3) Diez durante el embarazo ya que en dos pacientes se realizó tras haber sufrido un aborto. (4) Durante el embarazo, cuatro casos y uno tras IVE. (5) Dos sufrieron abortos espontáneos ya que se inició QT sin saber que estaban embarazadas.

En siete pacientes, tras la valoración por el equipo multidisciplinar y teniendo en cuenta la EG de la paciente, se decidió optar por la finalización del embarazo antes de iniciar el tratamiento para su CM. Se realizó una inducción al parto ya que eran pacientes con edad de gestación avanzada al diagnóstico de CM: 29, 32, 32, 33, 34, 36 y 38 semanas de gestación. Todos los partos se llevaron a cabo a partir de la semana 34 para minimizar el riesgo de complicaciones de los fetos por prematuridad. Tres de estas pacientes en las que se había decidido la finalización del embarazo habían sido pacientes diagnosticadas de un CM estadio IV.

En veinte pacientes se decidió iniciar el tratamiento del CM por la cirugía que se realizó durante el embarazo. En referencia a la cirugía de la mama, ocho pacientes fueron sometidas a una mastectomía, once a cirugía conservadora mediante tumorectomía y una paciente no requirió cirugía en la mama ya que se trataba de una recidiva axilar tras mastectomía previa. En cuanto a la cirugía de la axila realizada, en doce pacientes se realizó exéresis de GC, en cinco pacientes una linfadenectomía y en tres pacientes no se dispone de esta información. Las dos pacientes que fueron diagnosticadas de CDIS se sometieron a tratamiento quirúrgico del mismo: una paciente durante el embarazo (semana 20 de gestación sometida a mastectomía + GC) y en la otra, tras el parto, ya que el diagnóstico se produjo a las 37 semanas y la paciente se puso de parto de forma natural antes de realizar ningún tratamiento.

De estas veinte pacientes tratadas con cirugía de entrada, doce recibieron también QT durante el embarazo (todas ellas en indicación adyuvante), seis pacientes recibieron la QT adyuvante tras el parto y dos no requirieron tratamiento con QT por tratarse de uno de los dos CDIS de la serie y un tumor estadio Ia en el que no se consideró indicada la QT adyuvante.

En dieciséis pacientes se valoró que la maniobra terapéutica inicial más indicada para la paciente y el feto era la QT. De estas dieciséis, una sufrió un aborto espontáneo y una decidió realizar una IVE. De las catorce pacientes restantes, doce recibieron tratamiento de QT con indicación neoadyuvante, y dos por CM estadio IV.

La población de pacientes que recibió QT durante el embarazo en algún momento en esta serie fue finalmente de 28 pacientes (en cuatro de ellas se trataba de un embarazo gemelar). En la tabla 14 se resumen los detalles de esta población.

**Tabla 14.** Detalles del tratamiento de QT en las 28 pacientes que reciben QT durante el embarazo

Variables (N = 28)	N.º (%)
<b>Indicación de la QT</b>	
Adyuvante	12 (42,9)
Neoadyuvante	14 (50)
Metastásica	2 (7,1)
<b>Trimestre de gestación al inicio de QT</b>	
Primer trimestre	2 (7,1)
Segundo trimestre	14 (50)
Tercer trimestre	11 (39,3)
<b>Tipo QT</b>	
Antraciclina	28 (100)
FAC	12 (42,9)
AC	13 (46,4)
EC	3 (10,7)
Taxanos	9 (32,1)
<b>Progresión QT</b>	
Sí (1)	3 (10,7)
No	25 (89,3)

(1) Dos pacientes estadio IV y una en curso de QT neoadyuvante.

Doce pacientes reciben el tratamiento en indicación adyuvante, catorce en indicación neoadyuvante y dos para enfermedad metastásica. Dos pacientes iniciaron QT durante el primer trimestre (sin saber que estaban embarazadas y sufren un aborto espontáneo e IVE), quince pacientes inician el tratamiento de QT durante el segundo trimestre del embarazo y once

pacientes en el tercer trimestre. En cuanto al tipo de QT administrada a las pacientes estuvo basada en antraciclinas en las 28 pacientes, y nueve de ellas, además, recibieron tratamiento con taxanos, siendo en todos los casos paclitaxel semanal. Tres pacientes presentaron progresión al tratamiento de QT administrado, dos en el contexto metastásico y una paciente en curso de QT neoadyuvante.

En la tabla 15 se recogen detalles de la exposición de las pacientes al tratamiento con QT indicando el número de ciclos recibidos y la exposición acumulativa en semanas.

**Tabla 15.** Dosis de QT recibida por las pacientes tratadas durante el embarazo

Variables	N.º	Media (DE)	Mediana (rango)
<b>Antraciclinas</b>			
Número de ciclos	28	3,04 (1,2)	3 (1-6)
Dosis acumulada (mg/m <sup>2</sup> )	28	187 (80,15)	180 (120-450)
Tiempo de exposición (semanas)	27	9,22 (3,84)	9 (3-19,3)
<b>Taxanos</b>			
Número de ciclos	9	7 (3)	7 (2-12)
Dosis acumulada (mg/m <sup>2</sup> )	9	560 (240)	560 (160-960)
Tiempo de exposición (semanas)	9	7,3 (3,1)	8 (2-12)

La dosis acumulada de antraciclinas se ha calculado sobre las 28 pacientes que recibieron este tratamiento. En el caso de los taxanos, la dosis de QT se ha calculado sobre las nueve pacientes que recibieron este tratamiento.

La dosis acumulada de antraciclinas se ha calculado sobre las 28 pacientes que recibieron este tratamiento. En el caso de los taxanos, la dosis de QT se ha calculado sobre las nueve pacientes que recibieron este tratamiento.

### 5.3 TOLERANCIA AL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADO DURANTE EL EMBARAZO

La tolerancia al tratamiento de QT de las pacientes tratadas para CM durante el embarazo se recogió en todas las pacientes después de la administración de cada ciclo de tratamiento. Los resultados se recogen en la tabla 16:

Tabla 16. Toxicidad reportada durante en tratamiento de QT

Efectos secundarios	G1	G2	G3
Anemia	4	4	3
Neutropenia	1	3	1
Estreñimiento	25	13	1
Mucositis	12	5	0
Náuseas	11	2	0
Diarrea	8	5	0
Dispepsia	6	1	0
Astenia	5	3	0
Dermatitis	3	2	0
Neurotoxicidad	2	0	0
Dolor muscular-articular	2	0	0
Cefalea	1	0	1
Alteraciones ungueales	0	0	0

Como se refleja en la tabla, la mayor parte de las toxicidades que se presentaron durante el tratamiento con QT resultaron grado 1-2. Las únicas toxicidades grado 3 reportadas fueron tres casos de anemia, uno de neutropenia, uno de estreñimiento y uno de cefalea.

Siete pacientes requirieron retraso de al menos un ciclo de QT. En tres pacientes por motivos oncológicos (en todos los casos por neutropenia, G3 en un caso y G2 en dos casos) y en cuatro pacientes por motivos obstétricos (hipertensión arterial, necesidad de legrado tras aborto espontáneo en paciente en curso de QT NAD, longitud cervical límite y hemorroides no trombosadas).

En cuanto a la aparición de anemia, fue diagnosticada en once pacientes y los tratamientos que se administraron para su tratamiento fueron suplementos de hierro oral o endovenoso. En tres casos se requirió de una transfusión sanguínea adicional a lo anterior.

Cinco pacientes presentaron neutropenia durante el tratamiento ( una paciente G1, tres pacientes G2 y una paciente G3). Esto llevó al retraso del siguiente ciclo de QT en tres casos (dos neutropenias G1 y una neutropenia G3).

Veinticinco pacientes refirieron durante el tratamiento de QT un episodio de estreñimiento G1 y trece pacientes, un estreñimiento G2.

La aparición de mucositis G1 se reportó en doce pacientes, y en cinco pacientes, G2. No hubo ningún episodio de musositis G3.

En cuanto a la emesis, solo trece pacientes refirieron náuseas, siendo once de ellas G1. Ninguna presentó náuseas grado 3 ni vómitos.

## 5.4 Complicaciones durante el embarazo y el parto de pacientes tratadas de cáncer de mama durante el embarazo

En cuanto a necesidad de ingreso durante el embarazo de las 49 pacientes incluidas en esta serie (estando en tratamiento de QT o no), se registraron veintiuna hospitalizaciones en dieciséis pacientes. Los motivos se detallan en la tabla 17:

Tabla 17. Motivos de ingreso durante el embarazo en pacientes diagnosticadas de CM

Motivo de ingreso	N (%)
<b>Indicativo por motivo oncológico</b>	
Administración de QT	1 (2%)
Desbridamiento absceso mama post-CIR	1 (2%)
Estudio LOES hepáticas	1 (2%)
Infección respiratoria, sospecha neumonía	1 (2%)
Biopsia hepática	1 (2%)
<b>Indicativo por motivo obstétrico</b>	
Maduración pulmonar fetal	2 (4%)
Amenaza parto prematuro	6 (12,2%)
Reposo por cérvix uterino corto	1 (2%)
Reposo por dinámica uterina	1 (2%)
Control por ausencia de movimientos fetales	1 (2%)
Rotura prematura de membranas	1 (2%)
<b>Indicativo por motivo oncológico y obstétrico</b>	
Disnea	1 (2%)
Taquicardia sinusal	1 (2%)
Hemorroide trombosada	1 (2%)
Astenia	1 (2%)

LOES: lesiones ocupantes de espacio.

Como se puede objetivar en la tabla, la mayoría de los ingresos fueron por motivos obstétricos, más que por causas oncológicas. Entre los ingresos clasificados como de causa oncológica, además, varios de ellos fueron programados para recibir tratamiento de QT o para agilizar el estudio de lesiones hepáticas en el caso de dos pacientes, dada la dificultad de manejar la situación de forma ambulatoria.

El momento del parto en esta serie se analizó con especial atención. En la tabla 18 se recogen las variables analizadas en torno a este momento. De las 49 pacientes incluidas en la serie, 38 dieron a luz a un total de 43 neonatos (se incluyen cinco embarazos gemelares).

**Tabla 18.** Características del momento del parto en las 38 mujeres que dieron a luz

Variable	N (%)
Edad gestacional al parto, mediana (rango, semanas)	33,9 (27-37)
<b>Semana de gestación al nacimiento</b>	
Extremadamente prematuro (< 28 sem)	1 (2,6%)
Muy prematuro (28-31 sem)	1 (2,6%)
Prematuro tardío (32-36 sem)	28 (73,7%)
A término (> 37 sem)	7 (18,4%)
NA	1 (2,6%)
<b>Modalidad de parto</b>	
Cesárea	17 (44,7%)
Vaginal	20 (52,6%)
NA	1 (2,6%)
<b>Inducción al parto</b>	
No	6 (15,8%)
Sí	32 (84,2%)
<b>Motivo de inducción al parto<sup>1</sup></b>	
Amenaza de parto prematuro	3 (9,4%)
Sospecha anemia fetal <sup>2</sup>	4 (12,5%)
Diabetes gestacional	1 (3,1%)
Oncológico <sup>3</sup>	15 (46,9%)
Preeclampsia	1 (3,1%)
Sospecha de corioamnionitis	1 (3,1%)
Pérdida de bienestar fetal	2 (6,2%)
NA	5 (15,6%)

\*Se incluyen en las tablas las 38 mujeres de la serie que dieron a luz y que corresponden a 33 embarazos únicos y 5 embarazos gemelares. <sup>1</sup>: el motivo de la inducción del parto se indica para las 32 pacientes en las que se realizó este procedimiento. Los porcentajes indicados en este apartado se han calculado con base en esta N = 32. <sup>2</sup>: sospecha de anemia fetal con base en la detección de aumento de resistencias uterinas por ecocardiografía fetal. <sup>3</sup>: oncológico: se realizó inducción del parto en estos casos para que el parto no interfiriese en el calendario de QT planeado para la paciente.

Recogiendo las mismas variables únicamente para las cinco pacientes con embarazo gemelar, en la tabla 19 se resume la misma información.

**Tabla 19.** Características del momento del parto en las cinco mujeres que dieron a luz partos múltiples (todas corresponden a embarazos gemelares)

Variable	N (%)
Edad gestacional al parto, mediana (rango, semanas)	33,4 (32-35)
Semana de gestación al nacimiento	
Extremadamente prematuro (< 28 sem)	0
Muy prematuro (28-31 sem)	0
Prematuro tardío (32-36 sem)	5 (100%)
A término (> 37 sem)	0
Modalidad de parto	
Cesárea	4 (80%)
Vaginal	1 (20%)
Inducción al parto	
No	1 (20%)
Sí	4 (80%)
Motivo de inducción al parto <sup>1</sup>	
Preeclampsia	1 (25%)
Sospecha de corioamnionitis	1 (25%)
Amenaza de parto prematuro	1 (25%)
Oncológico <sup>2</sup>	1 (25%)

<sup>1</sup>: el motivo de la inducción del parto se indica para las cuatro pacientes en las que se realizó este procedimiento. Los porcentajes indicados en este apartado se han calculado con base en esta N = 4: <sup>2</sup>: oncológico: se realizó inducción del parto en estos casos para que el parto no interfiriese en el calendario de QT planeado para la paciente.

Como puede objetivarse en las dos tablas, aunque la mayoría de los niños fueron prematuros, únicamente en dos fueron extremadamente prematuros (n = 1) o muy prematuros (n = 1). La mayor parte de los partos se realizaron tras una inducción planeada (84,2%). Los motivos de la inducción del parto fueron variados y se recogen en la tabla 18 para la población general y en la tabla 19 para las pacientes con embarazos gemelares. El motivo más habitual que llevó a la inducción del parto fue para que este no interfiriese en el calendario de QT planeado para la paciente.

## 5.5 RESULTADOS NEONATALES DE LOS FETOS EXPUESTOS A QUIMIOTERAPIA INTRAÚTERO POR TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES EMBARAZADAS

Los resultados neonatales de los fetos expuestos a QT intraútero en nuestra serie se detallan a continuación. La población de mujeres expuestas a QT durante el embarazo fueron 28,



cuatro de ellas con embarazos gemelares. De estas 28 pacientes expuestas a QT durante el embarazo, solo 26 dieron a luz, ya que en una se produjo un aborto espontáneo en el primer trimestre del embarazo tras haber iniciado un ciclo de QT con intención neoadyuvante sin saber que estaba embarazada, y en otra se llevó a cabo una IVE también el primer trimestre del embarazo. Estas 26 pacientes expuestas a QT durante su embarazo dieron a luz a 30 RN vivos. A continuación se reportan los datos correspondientes a 28 de estos RN (no se dispone de información de dos fetos nacidos en 2003 y 2005). No se ha presentado ninguna malformación entre estos 28 fetos. Las características de la población pediátrica correspondiente a esta serie se recogen en la tabla 20.

Tabla 20. Características en el momento del parto de los 28 RN expuestos a QT intrauterina

Variable	N (%)
EG, mediana sem (rango)	34,7 (30-37)
Sexo	
Femenino	13 (46,4%)
Masculino	15 (53,6%)
Peso, gr, mediana (rango)	2.391,25 (1.200-3.890)
Apgar al nacimiento	
0-3	0
4-7	3 (10,7%)
7-10	25 (89,3%)

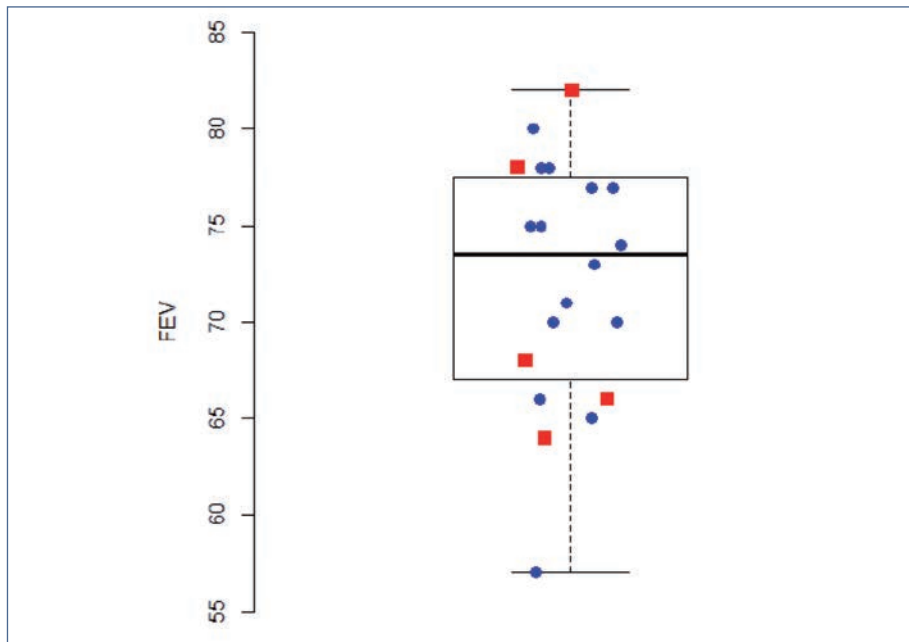
EG: edad gestacional; sem: semanas; gr: gramos.

Todos los RN, al ser prematuros, ingresaron tras el parto ya que este es el protocolo que se sigue en nuestro centro, sin que se detectara ninguna complicación en los neonatos durante el ingresos. Tras el alta, cinco pacientes requirieron reingreso hospitalario por los siguientes motivos: tos ferina al mes de vida, contacto con tos ferina al mes de vida (hermano gemelo del RN anterior), apendicitis aguda a los tres meses, síndrome febril sin foco a los tres meses y pielonefritis aguda a los cuatro meses de vida. Ninguno de los motivos anteriores de ingreso se relacionó con la exposición a QT intraútero.

## 5.6 VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDIOLÓGICA EN LA MADRE Y EL FETO EXPUESTOS A QUIMIOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA DURANTE EL EMBARAZO

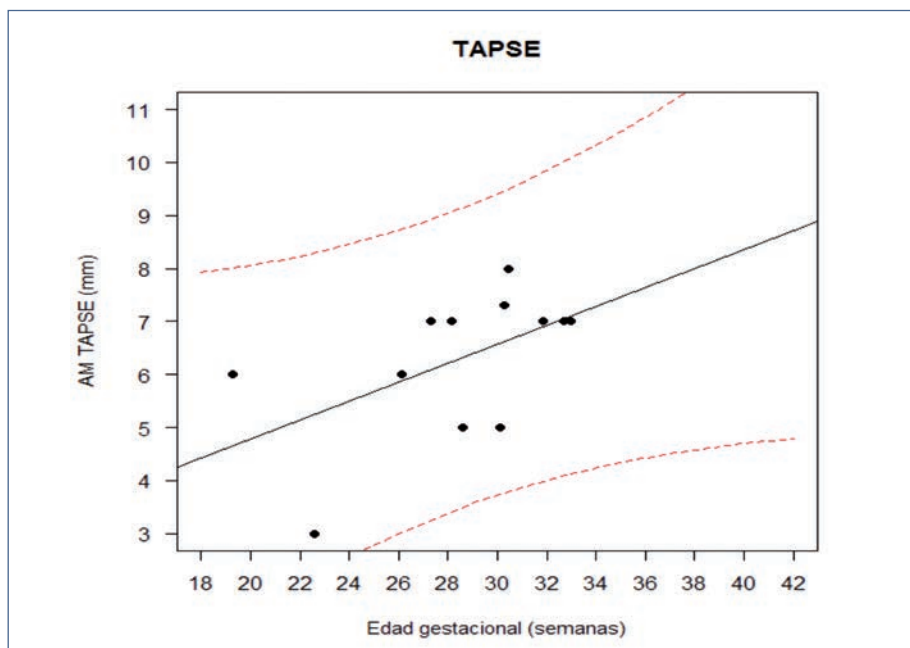
De las 38 mujeres que dieron a luz, 26 habían recibido QT durante el embarazo y todas ellas, tal y como se ha informado con anterioridad, habían recibido antraciclinas. Todas las pacientes tuvieron un valor de FEVI > 50% antes de iniciar el tratamiento que no contraindicó que recibieran tratamiento con antraciclinas. De veintidos madres de las que disponemos su valor FEVI, la media fue de 62,5% (rango 57-69%). Ninguna de ellas presentó cardiotoxicidad durante el embarazo. En cuatro pacientes se informó de cardiotoxicidad tras el parto. Las cuatro eran HER2 positivas y en todos los casos la cardiotoxicidad fue asintomática y diagnosticada por FEVI de control realizadas a las pacientes tras el parto. Dos de las cuatro pacientes habían tenido embarazos gemelares (en total 30 niños expuestos a tratamiento con QT intraútero). En las cuatro, la toxicidad apareció durante el tratamiento con trastuzumab tras haber recibido antraciclinas durante el embarazo. Tres de las cuatro pacientes habían recibido como tratamiento de QT esquema AC x 4 ciclos durante el embarazo y antes del parto. La cuarta paciente había recibido seis ciclos de antraciclinas, en este caso, esquema EC x 6 (con epirrubicina) ya que se trataba de una paciente con una recidiva axilar de CM y que ya había estado expuesta previamente a tratamiento con antraciclinas en el tratamiento de su primer tumor. Por este motivo, y dado que su diagnóstico de CM se dio en la semana 9 de embarazo, se optó por tratamiento con epirrubicina x 6 ciclos para poder realizar después del parto (inducido mediante cesárea en la semana 37 de embarazo para seguir con el plan terapéutico para la madre) tratamiento con paclitaxel concomitante con trastuzumab y maximizar así su eficacia. En las cuatro pacientes, la toxicidad fue reversible y se superó en todos los casos con descanso temporal del trastuzumab, y en 3 de los 4 casos con tratamiento cardiológico específico añadido con betabloqueantes. En la actualidad, las cuatro pacientes están vivas, sin secuelas cardiológicas y sin evidencia de recidiva.

En la siguiente figura (fig. 18) se representa el valor de FEVI evaluada tras el parto de los RN expuestos a QT durante el embarazo y de los que se dispone de este valor (n = 20), marcando en rojo los que corresponden a los hijos de las madres que sufrieron cardiotoxicidad posparto (n = 5). El valor de FEVI en los neonatos (n = 20) fue de media 72%, con un rango entre 57-82%. Únicamente se detectó un caso de afectación ligera de la función sistólica en un neonato (FEVI 57%) que se recuperó en el seguimiento sin realizar ninguna intervención específica.



**Figura 18.** Valor de FEVI medido intraútero en los fetos expuestos a QT de los que se dispone de valor de FEVI (n = 20). Los cuadrados rojos representan a los fetos de madres que sufrieron cardiotoxicidad reversible tras el parto (n = 6, pero solo se representan cinco neonatos porque no se dispone de valor de FEVI en un neonato de gestación única).

Como dato original de esta tesis, ya que no se ha reportado nunca en esta población específica de fetos expuestos a QT intraútero, se ha realizado un ecocardiograma fetal durante el embarazo y a continuación se presentan los resultados para los valores de TAPSE y MAPSE determinados (figs. 19 y 20).



**Figura 19.** Valor de TAPSE en fetos expuestos a QT intraútero.

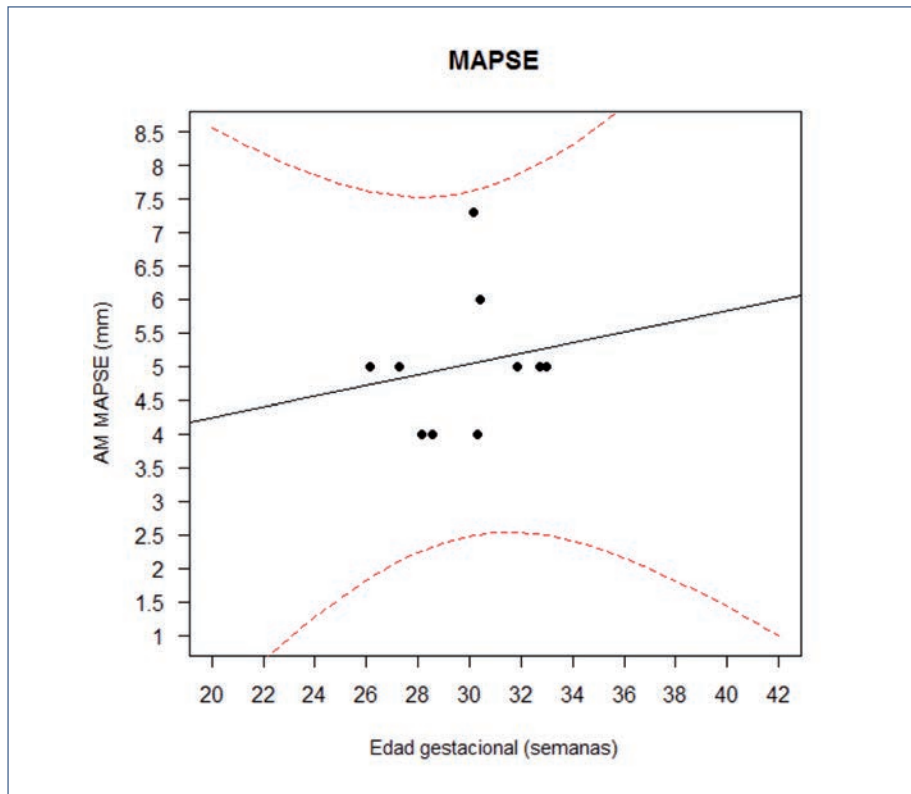


Figura 20. Valor de MASPE en fetos expuestos a QT intraútero.

Por último, en cuanto a la valoración cardíaca fetal se refiere, se presentan datos en nuestra población evaluada mediante imagen con TDI en las figs. 21 y 22.

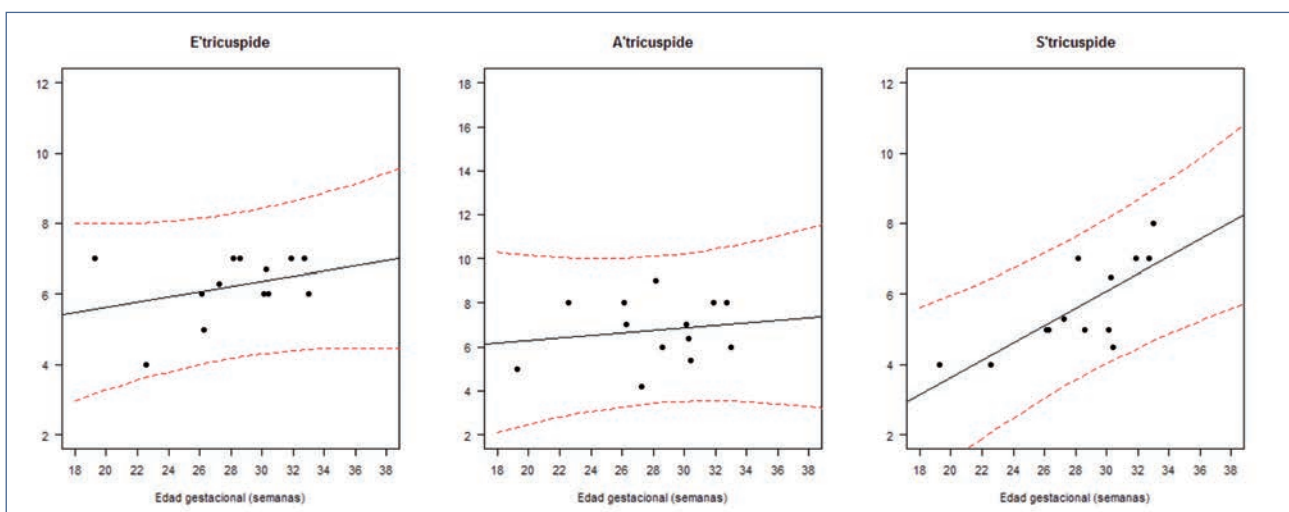
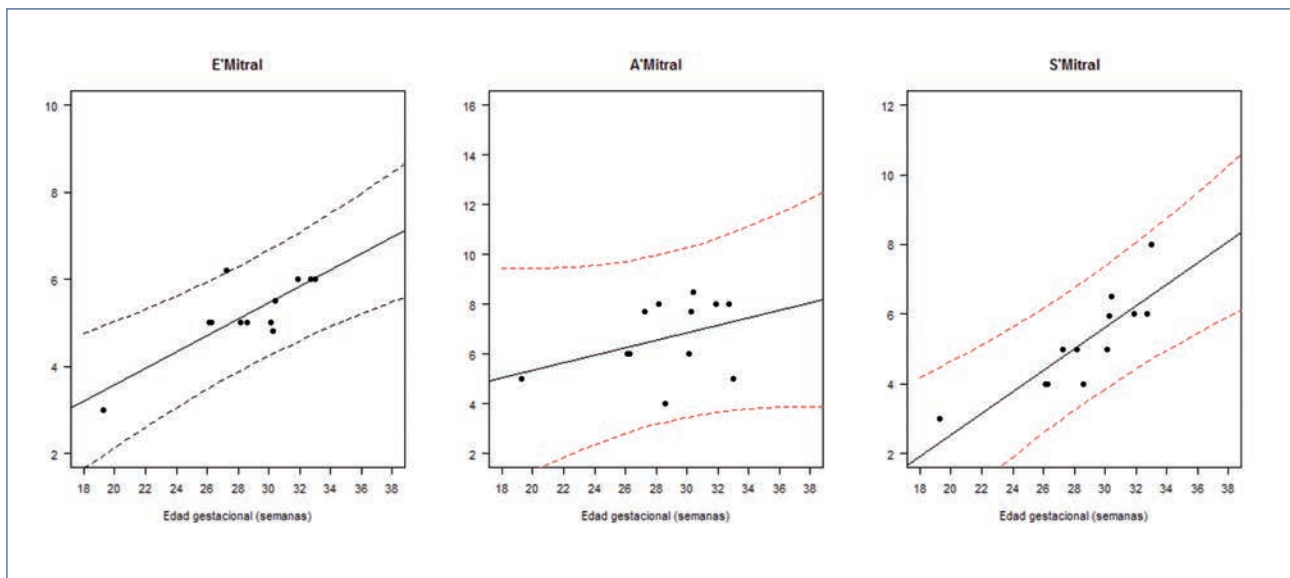


Figura 21. Valores en fetos expuestos a QT intraútero para valoración de corazón derecho. E' tricúspide: velocidad máxima del miocardio durante la primera diástole. A' tricúspide: velocidad máxima del miocardio durante la contracción auricular, y S' tricúspide: velocidad máxima del miocardio durante la sístole.



**Figura 22.** Valores en fetos expuestos a QT intraútero para valoración de corazón izquierdo. E' mitral: velocidad máxima del miocardio durante la primera diástole. A' mitral: velocidad máxima del miocardio durante la contracción auricular, y S' mitral: velocidad máxima del miocardio durante la sístole.

En resumen, y de forma global, no se han objetivado valores fuera de rango de normalidad en la población fetal evaluada a nivel cardiológico.

El seguimiento cardiológico de estos niños tras el parto se sigue realizando, pero los datos aún son demasiado inmaduros para reportarse. De momento, no se ha objetivado ninguna alteración relevante y como se ha comentado con anterioridad, el único RN con FEVI < 60% se recuperó de forma espontánea en el seguimiento sin realizar ninguna intervención específica para ello.

## 5.7 VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN EL FETO EXPUESTO A QUIMIOTERAPIA INTRAÚTERO POR EL TRATAMIENTO DE LA MADRE DE CÁNCER DE MAMA DURANTE EL EMBARAZO

En los hijos de las pacientes tratadas de su CM durante el embarazo, también se ha hecho seguimiento de desarrollo neurológico. Se pudo realizar este análisis a partir de 2016 y se ha llevado a cabo la evaluación de 13 niños, cinco mediante la escala de BAYLEY ( $\leq 3$  años) y ocho mediante la escala de WPPSI ( $> 4$  años). Las características de los pacientes estudiados se recogen en la siguiente tabla (tabla 21).

**Tabla 21.** Características de los trece pacientes en los que se realizó estudio neuropsicológico mediante escala de Bayley ( $\leq 3$  años,  $n = 5$ ) o ocho mediante la escala de WPPSI ( $> 4$  años,  $n = 8$ )

Variables	N (%)	Media (rango)	Mediana
Edad evaluación (años)		3,6 (2-6,6)	3
Edad gestacional (semanas)		33,5 (30-37)	33
Edad madre (años)		38 (32-44)	
Nivel educación madre			
Bachillerato	4 (30,8)		
Carrera grado medio	1 (7,7)		
Carrera grado superior/máster	5 (38,5)		
Nivel educación padre/pareja			
Bachillerato	3 (23,1)		
Carrera grado medio	3 (23,1)		
Carrera grado superior/máster	4 (30,8)		
Peso al nacer (gramos)		1.908 (1.200-2.940)	1.790
Género			
Femenino	5 (38,5)		
Masculino	8 (61,5)		
Embarazo gemelar			
Sí	6 (46,2)		
No	7 (53,8)		
Tratamiento CM durante embarazo			
QT	11 (84-6)		
CIR	8 (61,5)		
Test neuropsicológico realizado			
BAYLEY	5 (38,5)		
WPPSI	8 (61,5)		
Problemas neuropsicológicos antes realizacvión test			
Tartamudeo	1 (7,7)		
ICG		109,2 (83-140)	105
ICG < 85	1 (7,7)		
ICV		109,4 /(74-150)	111
ICV < 85	2 (15,4)		

Se evaluaron trece niños con una edad media de 3,6 años (rango 2-6,6 años) en el momento de la evaluación. Seis de los trece niños evaluados eran fruto de tres embarazos gemelares y siete de gestaciones únicas. Se trataba de cinco niñas y ocho niños. La EG media en el momento del nacimiento de estos fue de 33,5, semanas (rango 30-37), con un peso medio de 1.908 g (rango 122-2.940 g). La edad media de la madre en el momento del embarazo fue de 38 años y el 84% de las pacientes recibió como tratamiento para su CM diagnosticado durante el embarazo, QT con la consecuente exposición fetal a este tratamiento, y el 61% también CIR. De los trece niños, el único problema referido por los padres antes de la evaluación neuropsicológica fue un niño de 4 años en el que los padres referían un tartamudeo. En el resto de los

doce niños los padres no referían ningún problema en el desarrollo con base en su edad. Se recogió el nivel de estudios de los dos miembros de la pareja en el momento de la realización del test pero de momento, únicamente con trece niños evaluados, solo se describe esta variable sin realizar ningún tipo de análisis con las puntuaciones obtenidas en los test de los niños.

Los datos de los trece niños a los que se realizó esta evaluación neuropsicológica en nuestro trabajo se reportan a continuación, en la figura 23:

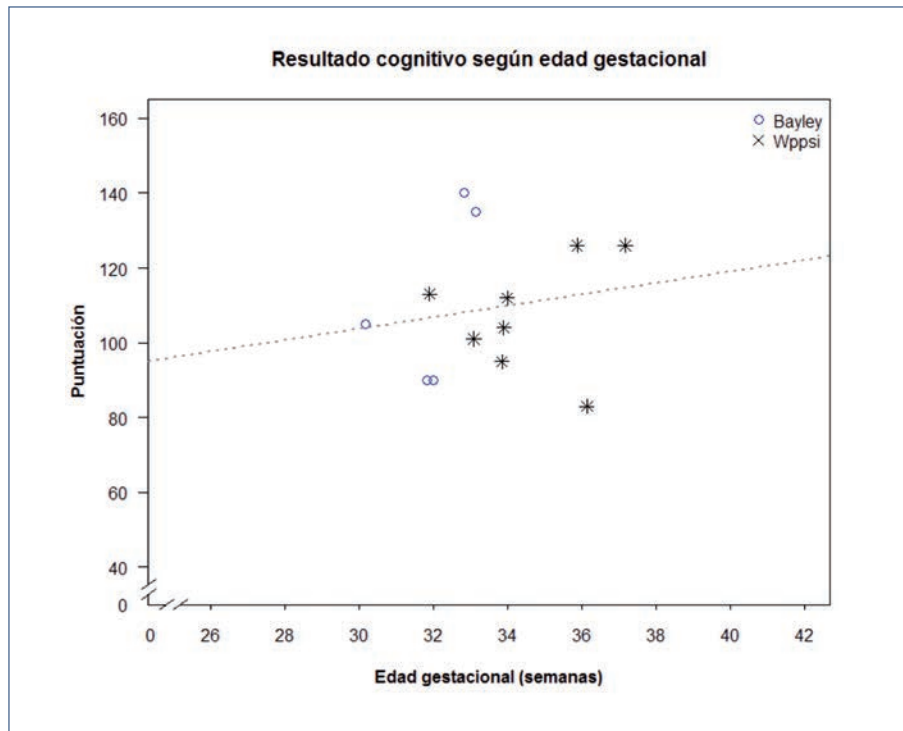
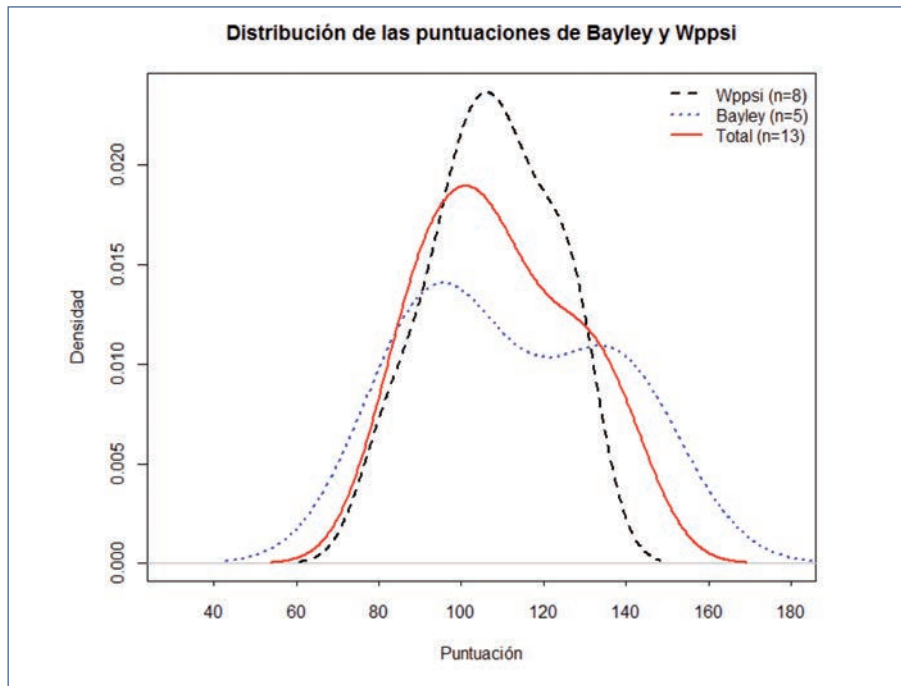


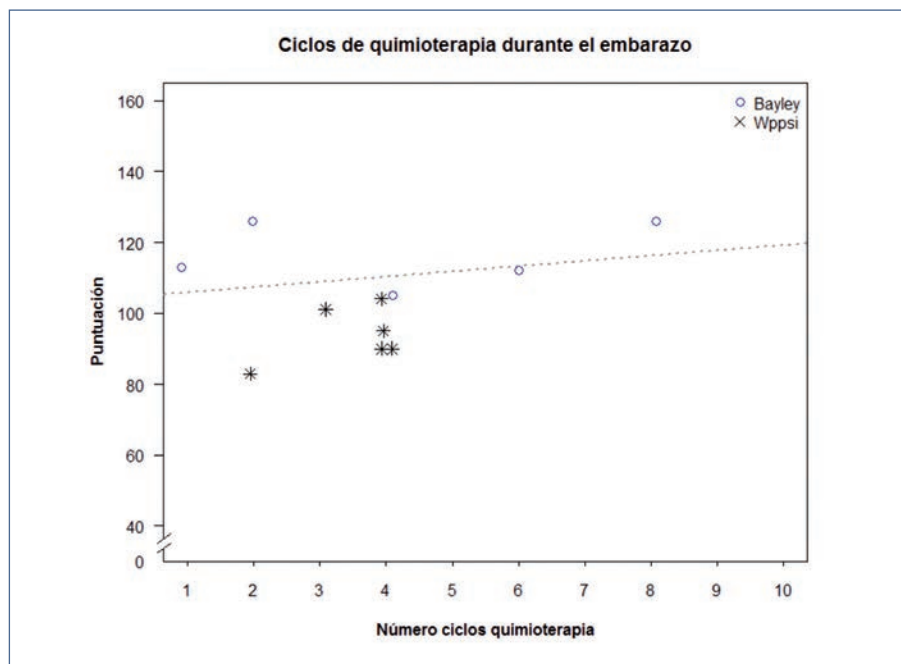
Figura 23. Puntuaciones del resultado cognitivo en las escalas Bayley o WPPSI de desarrollo infantil (según el momento de valoración del niño), según la EG al nacer para los trece niños con exposición a QT prenatal.

La mediana de puntuación en los test fue de 109,2 (83-140). Únicamente un niño estuvo < 85<sup>83</sup> en la escala de WPPSI, con una EG de 36 semanas y evaluado a los 4 años. En cuatro de los niños, la puntuación del índice cognitivo global total se encontraba por encima de 115. También se calculó el índice de comprensión verbal total con una mediana de 109,4 (74-150) para la población evaluada y con solo dos niños con puntuación < 85. La distribución de la puntuación para las evaluaciones neuropsicológicas se centra alrededor de 100 como se puede ver en la figura 24.



**Figura 24.** Distribución de los resultados del test de Bayley (azul) y WPPSI (negro) para los trece niños con exposición prenatal a QT. En rojo se representa la puntuación global realizada por cualquiera de los dos test. Por definición, el área bajo la curva de una función de densidad de probabilidad suma 1.

Como se puede ver en la figura 25, el número de ciclos de QT recibidos por la madre no impactan en las puntuaciones en el test de Bayley o WPPSI de sus hijos.



**Figura 25.** Puntuaciones de Bayley o WPPSI para los trece niños con exposición prenatal en relación con el número de ciclos de QT administrados durante el embarazo a la madre.



## 5.8 PRONÓSTICO DE LAS PACIENTES DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER DE MAMA DURANTE EL EMBARAZO

En cuanto al pronóstico de las pacientes incluidas en esta serie, como ya se ha mencionado anteriormente, el seguimiento mediano de las pacientes fue de 4,04 años (0,45-13,25). En el momento del cierre de la base de datos, doce pacientes habían fallecido, cinco estaban vivas con enfermedad y 30 estaban vivas sin evidencia de recidiva. La edad media de las pacientes fue de 37,04 años (23,87-47,87). Se calculó en las pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico (n = 43) la SLE a distancia y de cualquier tipo, y para toda la población la SG. La SLE a distancia fue del 76% a tres años (IC 95%: 63-91%) y la SLE incluyendo recidivas locales fue del 66% a tres años (IC 95%: 52-83%). La SG para la población global incluida en el estudio fue del 83% a cuatro años (IC 95%: 72-96%). En la siguiente tabla se resumen estos datos (tabla 22):

Tabla 22. Pronóstico de las mujeres diagnosticadas de CM durante el embarazo

	n	Mediana	IC 95% inferior	IC 95% superior
SLE (solo recaída a distancia), años	43	NA (76% libre enfermedad 3a)	5,95 (63%)	NA (91%)
SLE (recaída local o a distancia), años	43	NA (66% libre enfermedad 3a)	3,47 (52%)	NA (83%)
Supervivencia global	49	NA (83% vivas a 4a)	7,38 (72%)	NA (96%)

Las características de las recidivas se recogen en la siguiente tabla (tabla 23):

**Tabla 23.** Características de las pacientes con recidiva

Variable	N (%)
<b>Recidiva local</b>	
Sí	7 (14,3)
No	35 (71,4)
NA	1 (2)
<b>Localización recidiva local</b>	
Axila	1
Mama ipsilateral	4
Mama contralateral	1
Supraclavicular	1
<b>Recidiva a distancia (N = 43)*</b>	
Sí	11 (25,6)
No	30 (65,2)
NA	2 (4,6)
<b>Localización recidiva a distancia**</b>	
M1 óseas	12
M1 hepáticas	9
M1 SNC	5
M1 pulmonares	5
Otros	4

\* La recidiva a distancia se reporta en 43 pacientes ya que 6 tenían ya un tumor estadio IV al diagnóstico.

\*\* Cuatro de las pacientes con recidiva a distancia tenían además recidiva local de su enfermedad.

Hubo una paciente que tras su diagnóstico de CM durante el embarazo fue diagnosticada de un condrosarcoma de escápula, tratado con cirugía de forma radical, que no requirió tratamiento adyuvante. Esta paciente actualmente está en controles y sin evidencia de enfermedad. Esta paciente no se ha incluido en la serie como recidiva.

Los resultados fueron los siguientes: en la tabla 24 se incluyen los resultados del análisis univariado y en la tabla 25, los resultados del análisis multivariado para SLE en cualquier localización (incluyendo recaída local o a distancia).

**Tabla 24.** Análisis univariado para SLE en cualquier localización, incluyendo recaída local o a distancia

Factor (comparación)	HR	IC 95%	P-value
Estadio: II – III (vs. estadio: 0-I)	3,4	(0,76 – 15,1)	0,09
HER2 (vs. luminal)	2,58	(0,64 – 0,45)	0,18
TN (vs. luminal)	3,87	(1,09 – 13,82)	0,04
TN (vs. HER2)	1,5	(0,42 – 5,33)	0,53
Aborto (vs. no aborto)	0,65	(0,18 – 2,3)	0,51
QT durante embarazo (vs. no QT)	2,57	(0,81 – 8,15)	0,1
Reproducción asistida (vs. no RA)	1,17	(0,33 – 4,16)	0,81

**Tabla 25.** Análisis multivariabo para SLE en cualquier localización, incluyendo recaída local o a distancia

Factor (comparación)	HR	IC 5%	P-value
Estadio: II – III (vs. estadio: 0-I)	3,5	(0,29 – 16,53)	0,11
HER2 (vs. luminal)	2,4	(0,55 – 10,54)	0,25
TN (vs. luminal)	3,84	(1,04 – 14,22)	0,04
TN (vs. HER2)	1,6	(0,44 – 5,79)	0,48
Aborto (vs. no aborto)	0,79	(0,19 – 3,26)	0,74
QT durante embarazo (vs. no QT)	2,26	(0,6 – 8,52)	0,23
Reproducción asistida (vs. no RA)	0,44	(0,11 – 1,88)	0,27

Únicamente el hecho de tener un tumor con histología TN aumentó el riesgo de tener una recaída local o a distancia con una HR de 3,84 (IC 95% 1,04-14,22)  $p = 0,04$ . Esto se mantenía en el análisis multivariado.

Se realizó el mismo tipo de análisis teniendo en cuenta la SLE a distancia, no tomando en consideración las recaídas locales. Los resultados para este análisis fueron los siguientes (tablas 26 y 27).

**Tabla 26.** Análisis univariado para SLE a distancia

Factor (comparación)	HR	IC 95%	P-value
Estadio: II – III (vs. estadio: 0-I)	–	–	–
HER2 (vs. luminal)	2,14	(0,43 – 10,68)	0,35
TN (vs. luminal)	2,92	(0,65 – 13,12)	0,16
TN (vs. HER2)	1,36	(0,3 – 6,1)	0,69
Aborto (vs. no aborto)	0,67	(0,14 – 3,12)	0,61
QT durante embarazo (vs. no QT)	2,21	(0,58 – 8,35)	0,24
Reproducción asistida (vs. no RA)	1,64	(0,43 – 6,2)	0,46

**Tabla 27.** Análisis multivariado para SLE a distancia

Factor (comparación)	HR	IC 95%	P-value
Estadio: II – III (vs. estadio: 0-I)	–	–	–
HER2 (vs. luminal)	1,92	(0,35 – 10,46)	0,45
TN (vs. luminal)	2,7	(0,59 – 12,41)	0,2
TN (vs. HER2)	1,41	(0,3 – 6,56)	0,66
Aborto (vs. no aborto)	0,96	(0,15 – 6,21)	0,96
QT durante embarazo (vs. no QT)	1,49	(0,29 – 7,79)	0,64
Reproducción asistida (vs. no RA)	1,24	(0,26 – 6)	0,79

Al realizar este análisis, ninguno de los factores incluidos en el modelo alcanzó la significación estadística en el modelo univariado ni multivariado.

Para la SG de las pacientes, los resultados fueron los que se resumen en las tablas 28 y 29.

**Tabla 28.** Análisis univariado para SG

Factor (comparación)	HR	IC 95%	P-value
Enfermedad a distancia (vs. estadio localizado)	8,9	(27 – 29,2)	<0,001
HER2 (vs. luminal)	3,91	(0,75 – 20,39)	0,1
TN (vs. luminal)	4,82	(0,87 – 26,53)	0,07
TN (vs. HER2)	1,23	(0,33 – 4,6)	0,76
Aborto (vs. no aborto)	0,65	(0,14 – 2,98)	0,58
QT durante embarazo (vs. no QT)	1,93	(0,58 – 6,37)	0,28
Reproducción asistida (vs. no RA)	1,79	(0,47 – 6,79)	0,39

**Tabla 29.** Análisis multivariado para SG

Factor (comparación)	HR	IC 95%	P-value
Enfermedad a distancia (vs. estadio localizado)	31,4	(5,37 – 183,83)	<0,001
HER2 (vs. luminal)	7,47	(0,81 – 68,87)	0,07
TN (vs. luminal)	12,78	(1,57 – 104,17)	0,02
TN (vs. HER2)	1,71	(0,29 – 10,21)	0,56
Aborto (vs. no aborto)	0,37	(0,04 – 2,83)	0,34
QT durante embarazo (vs. no QT)	5,46	(0,55 – 54,25)	0,15
Reproducción asistida (vs. no RA)	0,8	(0,11 – 5,67)	0,82

Para la SG, el hecho de tener enfermedad a distancia en el momento del diagnóstico aumentaba el riesgo de muerte en el modelo univariado y multivariado, con una HR de 31,4 (IC 95% 5,37-183,83),  $p < 0,001$ . Asimismo, el hecho de tener un tumor con una histología TN en comparación con un tumor luminal al diagnóstico aumentaba el riesgo de muerte con una HR de 12,78 (IC 95% 1,57-104,17),  $p = 0,02$ .

## 5.9 RELACIÓN ENTRE LA INSUFICIENCIA PLACENTARIA Y RESULTADOS PERINATALES

Entre octubre de 2012 y septiembre de 2015 se recogieron muestras de sangre a doce mujeres con CM diagnosticadas durante un embarazo único y tratadas con QT en el HUVH para estu-

dio de factores angiogénicos. Los casos (N = 220) fueron emparejados por EG con los controles libres de complicaciones, embarazadas que dieron a luz neonatos fenotípicamente normales. La edad materna en las mujeres embarazadas afectas de CM (CM-QT) fue de  $37 \pm 4,14$  años, mientras que en la población control la edad media fue de  $32,5 \pm 5,03$  años, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. No hubo diferencias en el índice de masa corporal (índice de masa corporal,  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) entre las dos poblaciones ( $24,0 \pm 4,28$  para pacientes que recibieron QT y  $24,7 \pm 4,33$  para las pacientes correspondientes a la población control,  $p = 0,49$ ).

En la tabla 30 se resumen las características basales al diagnóstico de CM de estas doce pacientes en las que se determinaron los factores angiogénicos.

**Tabla 30.** Características basales al diagnóstico de CM de las pacientes en las que se determinaron los factores angiogénicos

Variable	N.º (%)
Edad, años, mediana rango)	37 (34-43)
Trimestre de embarazo	
Primero	6 (50)
Segundo	4 (33)
Tercero	2 (17)
Mamografía, categoría BI-RADS	
0	1 (8)
1,2,3	2 (17)
4,5,6	9 (75)
Ecografía	
Hallazgos sospechoso	12 (100)
Estadio clínico	
I	4 (33)
II	7 (58)
III	0
IV	1 (8)
Grado histológico	
1	0
2	3 (25)
3	9 (75)
Ki67 (%) mediana (rango)	75 (8-90)
Tipo histológico	
CDI	11 (92)
CLI	1 (8)
IHC	
RH positivos*	5 (42)
HER2 <sup>y</sup>	5 (42)
TN	4 (34)

\*RE y/o RP > 1 o 10%. Considerado positivo según se consideró en la clínica con base en las guías vigentes en el momento del tratamiento de la paciente. <sup>y</sup>HercepTest positivo (+++) o FISH o ISH positivo según se consideró en la clínica con base en las guías vigentes en el momento del tratamiento de la paciente.

La edad mediana de las pacientes incluidas fue de 37 años, y el diagnóstico de CM se realizó en el 50% de los casos durante el primer trimestre del embarazo (< 13 semanas), con una EG media al diagnóstico de 16 semanas (rango 4-29). Todas las pacientes tenían hallazgos sospechosos en la ecografía y en todas ellas se llevó a cabo una MX. En una paciente, la MX se clasificó como no informativa (BI-RADS 0), dos pacientes (17%) fueron clasificadas como BI-RADS 1 y 2 y tres pacientes (25%) como BI-RADS categoría 4-5. En seis pacientes la MX se realizó tras el diagnóstico histológico de CM y por tanto se informó como BI-RADS 6 (50%).

A pesar de que el 92% de las pacientes incluidas fueron diagnosticadas de un CM en estadio localizado (estadio I-II) y solo una paciente (8%) lo fue de un CM estadio IV, estos tumores tenían características biológicas agresivas: ningún tumor era de bajo grado, el 75% eran tumores grado histológico 3, con una mediana de Ki67 del 75% (rango 8-90%), y el 75% de los tumores eran tumores HER2-positivos o TN. El 92% correspondían a la histología más frecuente de CM que es el CDI.

Los resultados perinatales de la población en la que se determinaron los factores angiogénicos se recogen en la siguiente tabla (tabla 31).

**Tabla 31.** Resultados perinatales de la población de estudio expuesta a QT durante el embarazo comparado con los controles

	CTRL (N = 220)	CM-QT (N = 12)	p-value
EG al parto (semanas)	38,9 ± 2,08	35,8 ± 2,00	< 0,0001
Peso al nacer (gr)	3.232 ± 464	2.512 ± 655	< 0,0001
Peso al nacer (percentil)	54,1 ± 27,99	40,2 ± 29,61	0,0447
PEG	5 (2,3)	2 (16)	0,0447

Valores expresados como media ± SD o número (porcentaje). Las comparaciones entre mujeres embarazadas con CM y tratadas con QT (CM-QT) y el grupo control (CTRL) se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, y para las variables continuas mediante la t de Student o la U de Mann-Whitney, según fuera lo apropiado para la comparación realizada.

EG: edad gestacional; PEG: pequeño por edad gestacional

Podemos ver que todas las variables recogidas resultaron estadísticamente diferentes en la población de estudio y la de control. Hubo una diferencia de tres semanas en la EG al parto, siendo la media de semanas de gestación para la población control de 38,9 semanas y de 35,8 semanas en la población que recibió QT durante el embarazo. El peso al nacer de los neonatos también fue significativamente inferior en el caso de las madres expuestas a QT durante el embarazo, con una media de 3.232 g en la población control y de 2.512 g en la población expuesta a QT. Las pacientes que recibieron QT presentaron un percentil de peso al nacer significativamente más bajo, es decir, estos niños no solo fueron más prematuros, sino que además, fueron más pequeños.

En la tabla 32 se resumen los tratamientos que recibieron estas pacientes durante el embarazo:

**Tabla 32.** Tipo de QT recibida durante el embarazo en las pacientes en las que se determinaron los factores angiogénicos

	Número pacientes (%)
Indicación QT recibida durante el embarazo	
QT adyuvante tras CIR	6 (50%)
Qt neoadyuvante	5 (41,7%)
QT para enfermedad metastásica	1 (8,3%)
Tipo de QT	
Antraciclina	12 (100%)
Taxanos	7 (58,3%)
Progresión a la QT durante el embarazo	
No	10 (83,3%)
Sí	2 (16,7%)
Trimestre de gestación al inicio de la QT	
Primero	0
Segundo	8 (66,7%)
Tercero	4 (33,3%)

La mitad de las pacientes incluidas en este análisis recibieron el tratamiento de QT con indicación adyuvante, el 41,7% la recibieron con indicación neoadyuvante y una paciente siendo metastásica. Todas recibieron tratamiento con antraciclina y el 58,3% también lo recibieron con taxanos. Dos pacientes presentaron progresión al tratamiento de QT durante el embarazo. En el primer caso, estaba recibiendo el tratamiento de QT en indicación neoadyuvante y se objetivó la progresión tras tres ciclos de AC estando en ese momento embarazada de 35 semanas, con lo que se decidió inducción del parto mediante cesárea. En el caso de la segunda paciente, esta tenía la enfermedad en estadio IV (hepática y ósea, TN, grado III, Ki67 90%). La paciente había iniciado tratamiento con paclitaxel semanal, pero tras siete ciclos se objetivó progresión hepática de la enfermedad. Por la EG (en ese momento, 23 semanas de gestación) se decidió proseguir tratamiento con QT y recibió dos ciclos de QT esquema FAC y por sospecha de anemia fetal (posteriormente no confirmada tras el parto), RCIU e indicación de nuevo cambio de QT para la madre, se decidió inducción del parto a las 30 semanas de gestación tras maduración pulmonar.

La mediana de tiempo que pasó desde la administración de la última dosis de QT y la fecha de parto fue de 2,07 semanas con un rango de 0,7 a 5,71 semanas.

En cuanto a las complicaciones clínicas que presentaron estas pacientes durante el tratamiento de QT se resumen en la tabla 33:

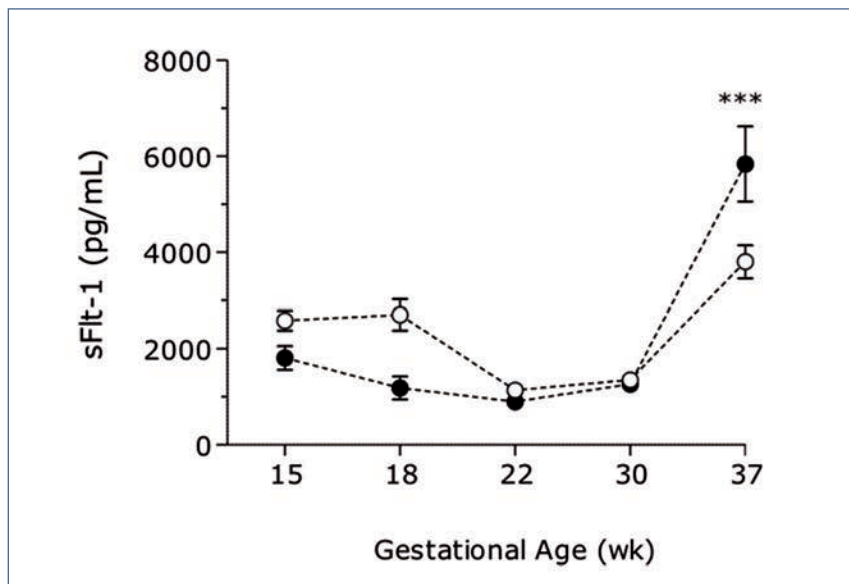
**Tabla 33.** Efectos secundarios de las pacientes durante el tratamiento con QT en las pacientes en las que se determinaron los factores angiogénicos

Efectos secundarios	G1	G2	G3
Anemia	2	1	0
Neutropenia	0	0	1
Estreñimiento	5	0	0
Mucositis	1	1	0
Naúseas	3	0	0
Dispépsia	2	0	0
Astenia	4	1	0
Dermatitis	2	0	0

Además de las complicaciones oncológicas derivadas del tratamiento con QT que se describen en la tabla anterior, en estas pacientes se presentaron también algunas complicaciones obstétricas. Cabe mencionar que en tres pacientes se sospechó una anemia fetal por velocidad de ACM elevada que llevó a la inducción del parto en las semanas 30, 35 y 36. En ninguno de los tres casos esta anemia fetal se confirmó posteriormente en la analítica realizada en el neonato. En otra paciente se sospechó una pérdida de bienestar fetal durante el parto por lo que se procedió a realizar una cesárea y siendo el pH posnatal normal, se consiguió con esta maniobra evitar que progresara el sufrimiento fetal. Dos pacientes sufrieron amenaza de parto prematuro. La primera de ellas en la semana 35, con episodio previo a la semana 32 que no prosperó a parto. En la otra paciente, el parto tuvo lugar en la semana 33 ya que a pesar de tratamiento tocolítico y tras maduración pulmonar fetal, progresó el trabajo de parto. Otra paciente en la semana 30 ingresó por longitud cervical al límite que llevó a realizar tratamiento tocolítico, maduración pulmonar y neuroprotección, consiguiéndose finalmente seguir adelante con el embarazo hasta la semana 35.

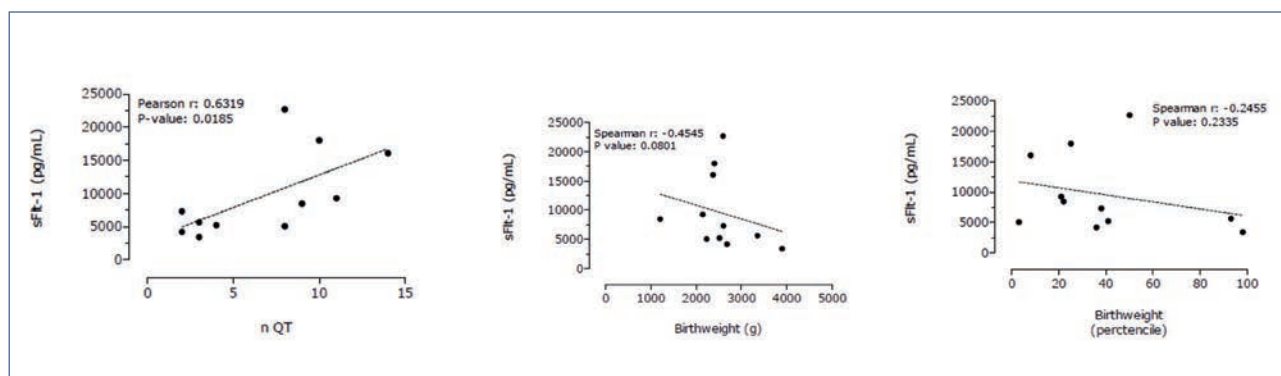
No se encontraron diferencias en los niveles circulantes de sFlt-1 plasmática (fig. 26) durante el segundo y principios del tercer trimestre de embarazo entre los grupos de estudio. Sin embargo, al final del tercer trimestre los valores de sFlt-1 fueron significativamente más altos en mujeres embarazadas afectadas por CM que en el grupo control ( $5,792 \pm 794$  vs.  $3,801 \pm 344$  pg/mL, respectivamente).





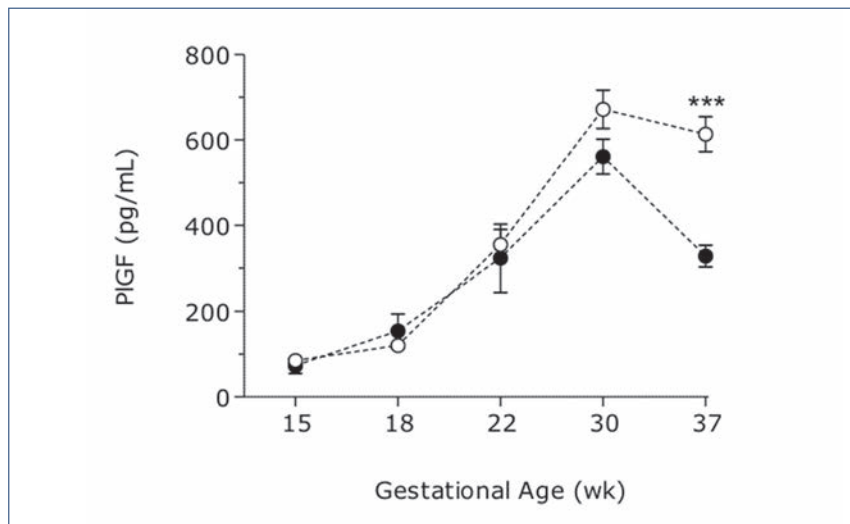
**Figura 26.** Concentraciones plasmáticas maternas de tirosina quinasa soluble (sFlt-1) en el grupo control (puntos blancos) y en mujeres embarazadas afectadas por CM y tratadas con QT (puntos negros). Las diferencias se analizaron mediante un análisis de varianza de dos vías. Los datos se presentan como media con SEM (*standard error of the mean*) \*\*\*p < 0,001.

Cuando este factor se analiza en relación con peso del RN o los ciclos de QT realizados por la madre estos fueron los resultados obtenidos, se objetivó una correlación positiva con el aumento de ciclos de QT, y negativa con el peso del neonato (fig. 27):



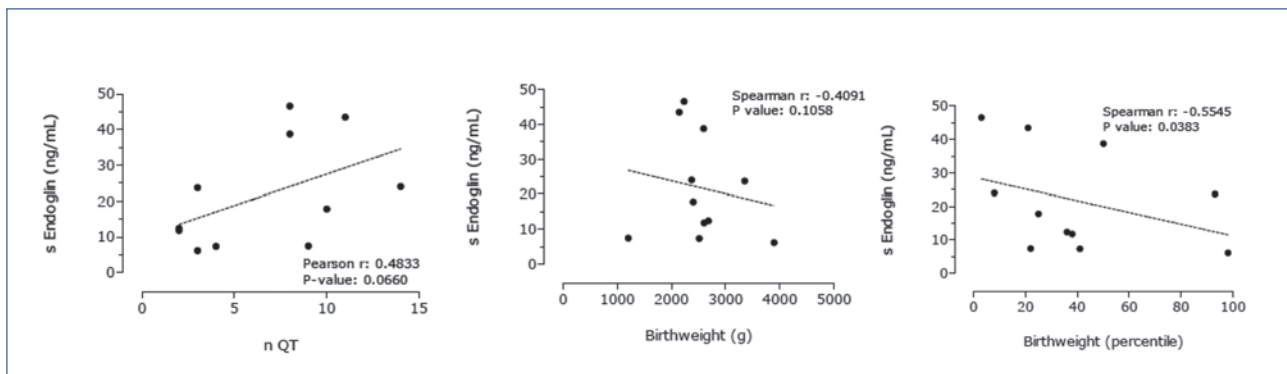
**Figura 27.** Correlación de sFlt-1 con el número de ciclos de QT recibidos por la madre (izquierda), peso del neonato en gramos (centro) y peso del neonato (percentil) (derecha).

El mismo patrón se observó para las concentraciones del PlGF (fig. 28). Los niveles de PlGF fueron similares durante la gestación entre los dos grupos hasta la semana 30 de gestación. Después de ese momento, las concentraciones plasmáticas de PlGF disminuyeron más rápido en las mujeres embarazadas afectadas por CM y en tratamiento con QT ( $334 \pm 25$  pg/mL) que en el grupo control ( $613 \pm 41$  pg/mL).



**Figura 28.** Concentraciones plasmáticas maternas del factor de crecimiento placentario (PIGF) en el grupo control (puntos blancos) y mujeres embarazadas afectadas por CM en tratamiento QT (puntos negros). Las diferencias se analizaron mediante un análisis de varianza de dos vías. Los datos se presentan como media con SEM.  
\*\*\*,  $p < 0,001$ .

Y cuando estos se correlacionaron con el número de ciclos de QT recibidos por la madre o el peso de RN, estos fueron los resultados obtenidos, objetivándose una ligera correlación positiva con el aumento de ciclos de QT, así como con el peso del neonato (fig. 29):



**Figura 29.** Correlación de PIGF con el número de ciclos de QT recibidos por la madre (izquierda), peso del neonato en gramos (centro) y peso del neonato (percentil) (derecha).

El cálculo del cociente entre de sFlt-1 y PIGF se muestra en la figura 30. No se detectaron diferencias durante el segundo y el principio del tercer trimestre. Sin embargo, al final del tercer trimestre los valores de esta proporción fueron significativamente más bajos en el grupo control que en las mujeres embarazadas afectadas por CM y tratadas con QT ( $10,3 \pm 1,7$  vs.  $37,5 \pm 11,3$ , respectivamente).

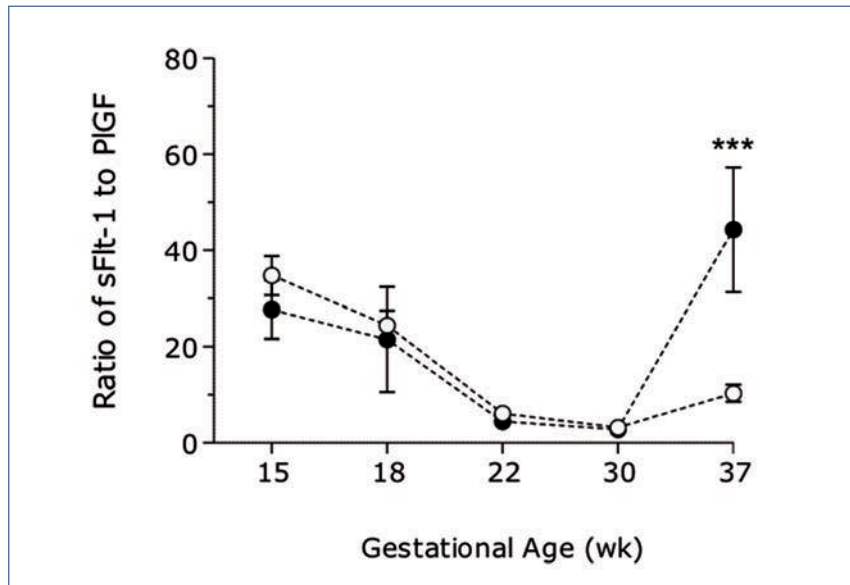


Figura 30. Relación entre sFlt-1 y PlGF en el grupo control (puntos blancos) y mujeres embarazadas afectadas por CM y tratadas con QT (puntos negros). Las diferencias se analizaron mediante un análisis de varianza de dos vías. Los datos se presentan como media con SEM.

\*\*\* p < 0,001.

Y cuando estos se correlacionaron con el número de ciclos de QT recibidos por la madre o el peso de RN estos fueron los resultados obtenidos, observándose de nuevo una correlación positiva con el aumento de ciclos de QT y negativa con el peso del neonato (fig. 31):

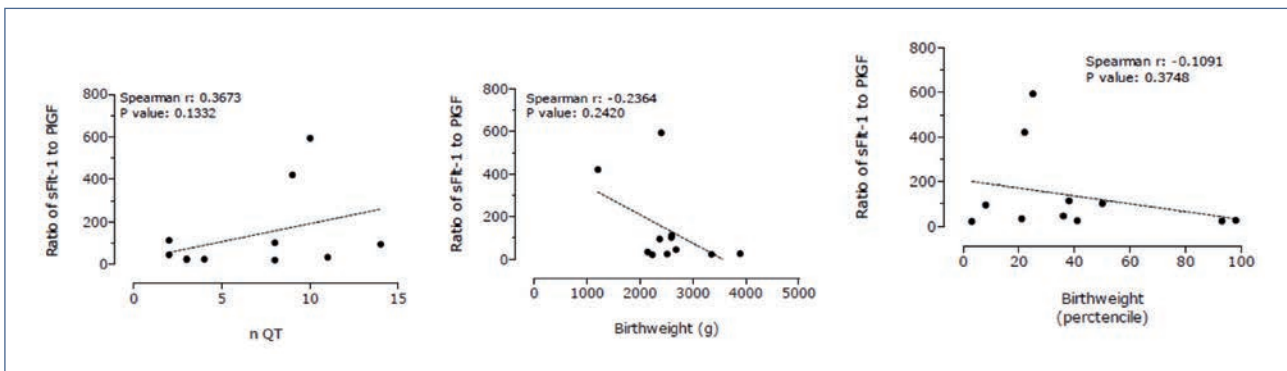
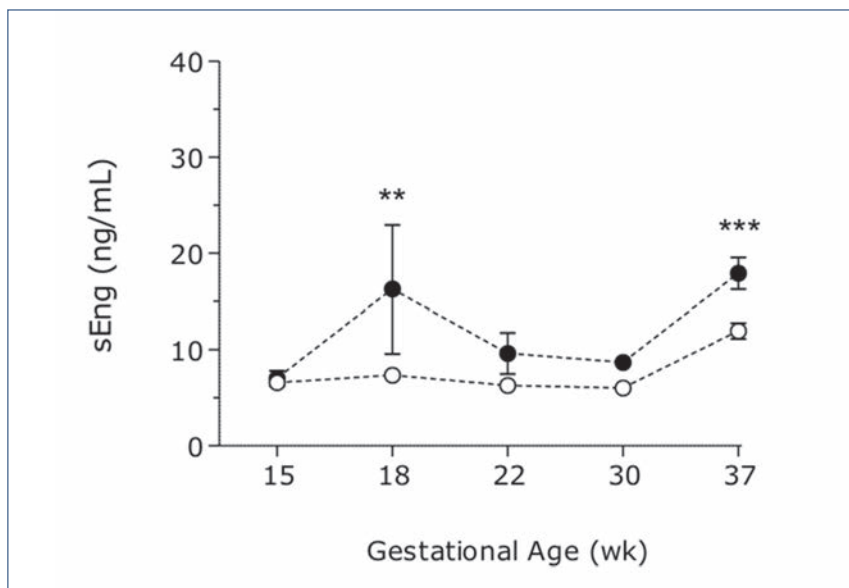


Figura 31. Correlación de ratio sFlt1/PlGF con el número de ciclos de QT recibidos por la madre (izquierda), peso del neonato en gramos (centro) y peso del neonato (percentil) (derecha).

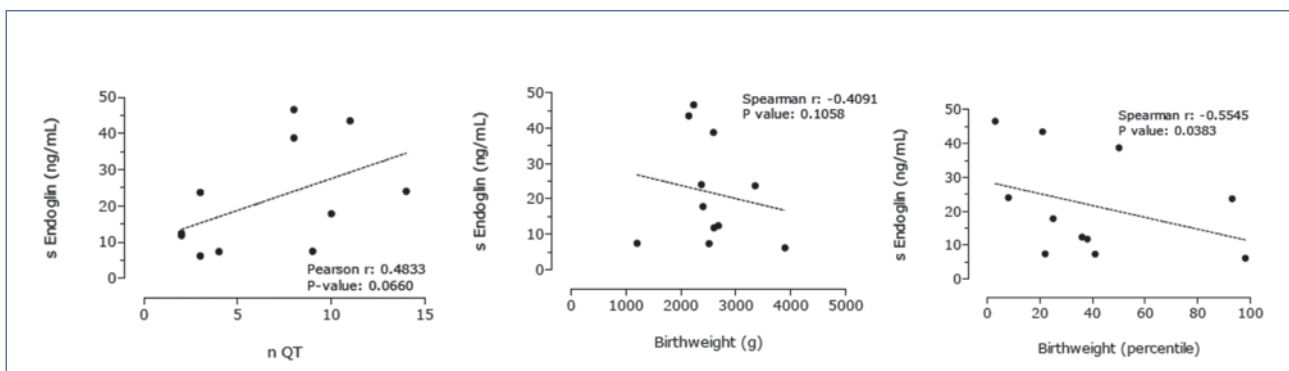
También se midieron las concentraciones de sEng en plasma. Los niveles de sEng fueron más altos a lo largo de la gestación en las mujeres afectadas de CM y tratadas con QT (fig. 32):



**Figura 32.** Concentraciones plasmáticas maternas de sEng en el grupo control (puntos blancos) y mujeres embarazadas afectadas por CM y en tratamiento QT (puntos negros). Las diferencias se analizaron mediante un análisis de varianza de dos vías. Los datos se presentan como media con SEM.

\*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001.

Y cuando estos se correlacionaron con el número de ciclos de QT recibidos por la madre o el peso de RN, de nuevo se objetivó una correlación positiva con el aumento de ciclos de QT y negativa con el peso del neonato (fig. 33):



**Figura 33.** Correlación de s endogлина con el número de ciclos de QT recibidos por la madre (izquierda), peso del neonato en gramos (centro) y peso del neonato (percentil) (derecha).

Por último, se pudo establecer una clara correlación entre los ciclos de QT administrados a la madre y el peso del RN (en g o en percentil) tal y como se ilustra en las siguientes figuras (figs. 34 y 35):

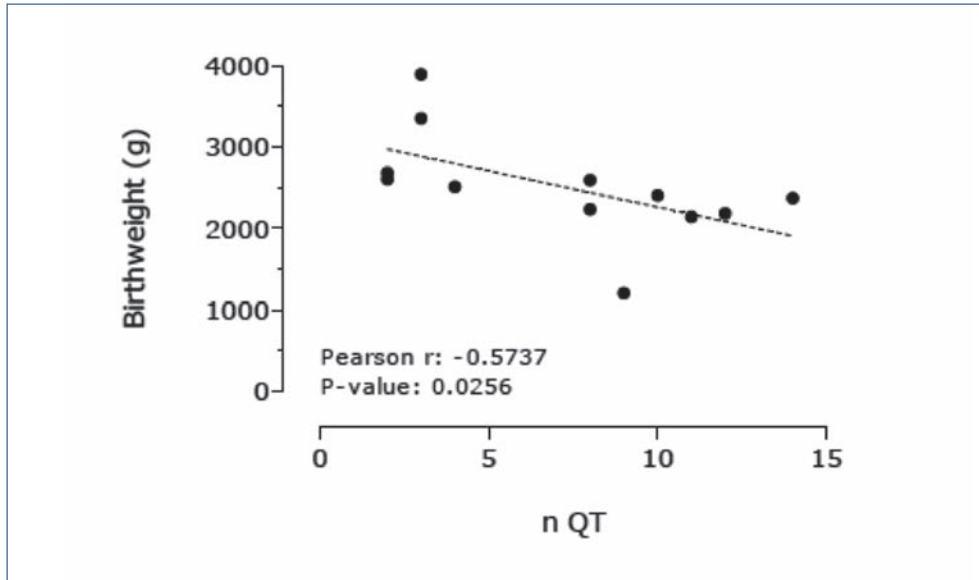


Figura 34. Correlación entre los ciclos de QT recibidos por cada paciente (nQT) y el peso del recién nacido (g).

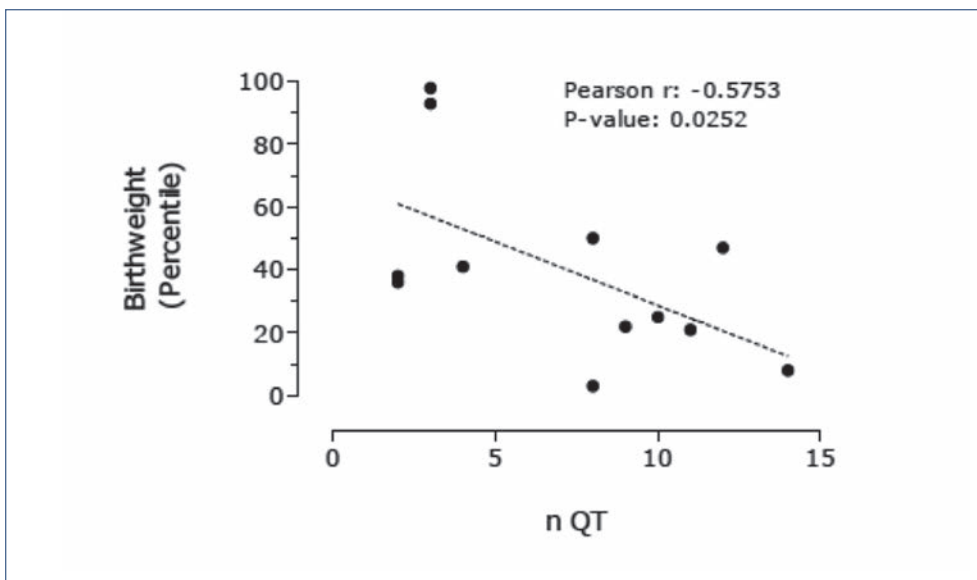


Figura 35. Correlación entre los ciclos de QT recibidos por cada paciente (nQT) y el peso indicado en forma de percentil del RN.

---

## 6. DISCUSIÓN



El objetivo de este trabajo de tesis doctoral es describir la incidencia de CM diagnosticado durante el embarazo, así como el tratamiento realizado en estas pacientes. Como objetivos secundarios, además, se describen las características de estos tumores, su pronóstico, la tolerancia al tratamiento y las complicaciones derivadas del mismo tanto a corto como a largo plazo. Se presentan los resultados de 49 mujeres diagnosticadas de CM durante su embarazo. De estas, 38 decidieron tirar adelante con su embarazo a la vez que con el tratamiento para su CM, y fruto de ello nacieron 43 niños que a día de hoy crecen sin secuelas del tratamiento al que fueron expuestos intraútero.

El CM diagnosticado durante el embarazo es poco frecuente, y con un manejo extremadamente complejo, ya que se requiere en todo momento del tratamiento y el manejo de las complicaciones que aparezcan, la búsqueda de la mejor opción terapéutica para la madre, teniendo en cuenta las potenciales consecuencias que dicho tratamiento pueda tener sobre el feto.

Para conseguir resultados óptimos del manejo de estas pacientes, en primer lugar, la comunidad científica debe conocer que es posible el tratamiento del CM durante el embarazo, y que tal y como se describe detalladamente en la introducción puede realizarse el tratamiento con cirugía en cualquier momento del embarazo, QT a partir del segundo trimestre, y que deben evitarse preferentemente el tratamiento con RT, los tratamientos hormonales y las terapias biológicas o con fármacos de los que no se disponen datos durante el embarazo. Tal y como se ha descrito previamente, estas afirmaciones vienen avaladas no solo por publicaciones internacionales de alto nivel y por diferentes grupos independientes, sino por las recomendaciones emitidas en guías de las más reconocidas sociedades de oncología<sup>73,84</sup>. En todas ellas se especifica que estas pacientes deben tratarse en centros que dispongan de un equipo multidisciplinar dedicado a ello, y este es el caso del HUVH, donde se ha llevado a cabo este trabajo.

Nuestra investigación recoge datos de pacientes tratadas durante quince años (2001-2016) en el HUVH. Gracias a la creación del equipo multidisciplinar recomendado por guías interna-



cionales<sup>73,84</sup>, los circuitos asistenciales establecidos para atender a estas pacientes, el esfuerzo por comunicar a otros centros la posibilidad del tratamiento del CM durante el embarazo en reuniones científicas y medios de comunicación, los buenos resultados obtenidos en nuestra población publicados en 2013<sup>83</sup>, y la obtención de fondos para investigar específicamente en esta población (beca FIS y financiación a través del *Paseíco de la Mama*), el número de pacientes tratadas anualmente ha crecido de forma exponencial. Durante los primeros cinco años (entre 2001-2005), se trataba una paciente/año de media, mientras que en los últimos cinco años (2012-2016), se ha tratado una media de 3,4 pacientes/año, y esta media sigue en aumento. Una de las claves del éxito de este equipo multidisciplinar fue desde el inicio la implicación de todos y cada uno de sus miembros. La mayoría de estas pacientes llegaron a nosotros mediante canales no estándar de derivación de pacientes y de forma muy personalizada. Desde el inicio, una de nuestras prioridades ha sido la rapidez en visitar a estas pacientes por primera vez, ya sea por uno o todos los miembros del equipo multidisciplinar, entendiendo la dificultad de afrontar el diagnóstico de un CM durante el embarazo y la imperiosa necesidad de las pacientes de recibir información ante una situación tan complicada para afrontar de manera adecuada la toma de decisiones trascendentales de forma correcta y ágil para el tratamiento del CM y la continuación o no del embarazo. Gracias a la acogida de las pacientes en el Centro por las diferentes especialidades implicadas y el establecimiento de un plan terapéutico personalizado para cada paciente con base en el estadio de su tumor y el momento del embarazo al diagnóstico, las pacientes pudieron tomar sus decisiones informadas de las opciones que tenían. No se ha recogido información sobre el tiempo transcurrido desde el primer contacto con alguno de los miembros del equipo hasta la valoración de las pacientes en nuestro centro, pero esta se ha llevado a cabo en ocasiones el mismo día del contacto con nuestro equipo o en la mayoría de los casos al día siguiente, y siempre en la misma semana del contacto. Tampoco se ha medido hasta ahora el impacto emocional de las pacientes al recibir el diagnóstico de un CM durante el embarazo. Nuestra experiencia es que recibimos a las pacientes y sus familias en una situación muy compleja a nivel emocional dada la incertidumbre del diagnóstico y el desconocimiento de las opciones de tratamiento del mismo, pero solo con la valoración y la información proporcionada por cada uno de los miembros del equipo multidisciplinar, este estrés emocional se controla en gran medida con base en nuestra percepción hasta ahora. En la actualidad se está elaborando un cuestionario en colaboración con el equipo de psicólogos del hospital que sea capaz de medir estas variables, y tras su validación y aprobación por el CEIC de nuestro centro, se evaluará en el futuro a las pacientes mediante este test para poder cuantificar este impacto emocional. La otra clave para el buen funcionamiento del equipo multidisciplinar del HUVH ha sido el establecimiento de un circuito eficaz para la valoración de las pacientes durante el tratamiento y la continua comunicación para la toma de decisiones de forma dinámica ante cualquier eventualidad acontecida. Durante el periodo en el que se trató a estas pacientes, dado que seguíamos recibiendo pacientes que habían recibido la recomendación de abortar como única opción ante el desconocimiento de los profesionales a su cargo, nos vimos en la obligación de hacer una intensa campaña de difusión

de nuestra experiencia en los medios de comunicación, dirigida tanto a profesionales médicos como al público en general. Fruto de esta intensa campaña mediática, de las 49 pacientes incluidas en el trabajo de esta tesis doctoral, 35 (71,4%) fueron remitidas de otros centros no solo de territorio catalán, sino de cualquier parte de España (se trataron pacientes activamente en nuestro centro residentes en Galicia o en Islas Baleares), siendo referidas tanto de centros de la sanidad pública como privada. Esta campaña de difusión sigue muy activa, dirigida a profesionales médicos del campo de la ginecología y la obstetricia, así como de la oncología, y al público en general para seguir dando a conocer las posibilidades que tienen las pacientes de seguir adelante con su embarazo y compaginarlo con el tratamiento de su CM si esta es su decisión.

En cuanto a las características al diagnóstico de los tumores de las pacientes de nuestra serie, como en el resto de publicaciones sobre CM durante el embarazo<sup>69,70</sup>, el primer síntoma de la enfermedad es la aparición de una alteración en la exploración física, ya sea la aparición de una tumoración, dolor local o sangrado, hecho congruente con la realidad de que no se realizan pruebas para detección precoz del CM durante el embarazo. En nuestra serie, el primer síntoma que lleva al diagnóstico de CM en el 73,5% de las pacientes es la aparición de una tumoración, y en el 10,2% el dolor o la aparición de una lesión cutánea. El momento del embarazo en el que se lleva a cabo el diagnóstico de CM en cambio, es más precoz en nuestra serie que en otras descritas en la literatura: en nuestro caso, el 40,8% de los diagnósticos de CM se producen durante el primer trimestre del embarazo, el 30,6% durante el segundo y el 28,6% durante el tercero. En la serie reportada por Loibl et al.<sup>70</sup>, el diagnóstico de CM se produce en el primer trimestre del embarazo solo en el 19% de los casos, en el 42% en el segundo y en el 40% en el tercer trimestre. Este hecho podría reflejar una mayor vigilancia de las pacientes embarazadas en nuestro entorno y/o un mayor conocimiento por los profesionales de las guías de actuación ante la aparición de una alteración en la mama de cualquier paciente embarazada<sup>73,84</sup>. El resto de las características de nuestra serie resultan muy similares con lo observado en otras series reportadas: en nuestra serie la histología más habitual fue el CDI (89,8%), así como en la serie de Loibl et al.<sup>70</sup> en la que el CDI corresponde al 97% de los tumores diagnosticados. En todas las series también se reporta de forma consistente el diagnóstico de tumores agresivos. En la mayoría de pacientes se informa un grado histológico alto en los tumores diagnosticados durante el embarazo (22% grado 2 y 75% grado 3 en la serie de Loibl et al.<sup>70</sup>) igual que hemos objetivado en nuestra serie con un 40,4% de tumores grado 2 y un 52,3% de tumores con grado histológico 3. En nuestra serie, además, el 28,2% de las pacientes diagnosticadas se clasificaron dentro del subtipo HER2 positivo, y el 22,4% como TN, siendo estos porcentajes en la serie de Loibl et al.<sup>70</sup> del 36 y 31%, respectivamente. En cuanto al estadio al diagnóstico, llama la atención que un porcentaje no despreciable de las pacientes diagnosticadas de CM durante el embarazo, ya lo hacen en un estadio avanzado (estadio IV): 12,2% (n = 6) en nuestra serie y 7,6% en la serie de Loibl et al.<sup>70</sup>. Estas características de agresividad, además del diagnóstico en un estadio más avanzado que en la

población general, se reproducen en todas las series de mujeres diagnosticadas de CM durante el embarazo<sup>63,70</sup>, pero uno debe preguntarse si esto se produce por el hecho del embarazo en sí o simplemente por el diagnóstico del CM a una edad joven. En la literatura se han informado múltiples series de pacientes diagnosticadas de CM a edad joven y se han analizado las características de estas, así como su pronóstico. En 2016, Patridge et al.<sup>168</sup> publicaron en *J Clin Oncol* una serie muy extensa en la que se abordaba adecuadamente este tema. En este trabajo se examinaron los datos de mujeres con CM recién diagnosticado de estadio I a III, en uno de los ocho centros de la Red Nacional de Cáncer Integral de EU entre enero de 2000 y diciembre de 2007. Un total de 17.575 mujeres con CM fueron elegibles para el análisis, entre las cuales, 1.916 eran  $\leq 40$  años en el momento del diagnóstico. Centrándonos en estas pacientes, podemos ver que el 63% tenían tumores grado histológico III y solo el 25% eran clasificados como tumores luminales A (36% luminal B, 24% HER2+, 24,9% TN). Así pues, las características de agresividad de los tumores diagnosticados en esta serie de pacientes jóvenes es muy similar a las características de nuestra población, pudiendo por tanto concluir que las características de agresividad de los tumores diagnosticados en nuestra población de estudio vienen dados por el hecho del diagnóstico a una edad joven del CM, más que por el hecho de que el diagnóstico se produzca durante el embarazo. El hecho de que nuestras pacientes se encuentren embarazadas en el momento del diagnóstico hace que a estas características biológicas de agresividad se una un diagnóstico tardío de la enfermedad.

En cuanto a la edad al diagnóstico de las pacientes incluidas en nuestro trabajo, la edad mediana al diagnóstico de las pacientes fue de 37 años, mientras que en otras series la edad mediana fue menor, 33 años<sup>70,89</sup>. No obstante, el número limitado de pacientes en nuestra serie hace que esta observación sea meramente descriptiva. Quizás, los hábitos de vida en España, con la incorporación cada vez mayor de la mujer al mercado laboral, hace que la edad del primer embarazo haya aumentado considerablemente en los últimos años.

En esta tesis doctoral se ha llevado a cabo un análisis exhaustivo de los tratamientos recibidos por las pacientes durante su embarazo. En la figura 17 del apartado de resultados se hace una representación muy gráfica del tratamiento recibido por cada paciente desde el momento de su diagnóstico. De esta serie, cabe destacar el elevado porcentaje de pacientes diagnosticadas en el primer trimestre del embarazo (40,8%) de la población, dada la especial dificultad del manejo en este momento, no pudiendo iniciar tratamiento sistémico de las pacientes con QT por los potenciales daños al feto. El diagnóstico al inicio del embarazo requiere diseñar muy bien la estrategia terapéutica para que esta sea la mejor para la madre así como para el feto, ya que va a ser la que se llevará a cabo durante más de 28 semanas. Estas van a ser cruciales para el pronóstico vital del feto al nacer, así como para la madre y el pronóstico de su CM en la parte que este depende del tratamiento recibido. Es remarcable el hecho de que en nuestra serie los tres abortos espontáneos se produjeron durante el primer trimestre del embarazo: en un caso, en una paciente que inició tratamiento de QT sin saber que estaba embarazada, y

en dos pacientes, sin haber recibido ningún tratamiento específico para su CM. De las ocho pacientes que decidieron interrumpir voluntariamente su embarazo, siete lo hicieron durante el primer trimestre y únicamente una IVE se llevó a cabo en una paciente en la semana 16 de gestación que corresponde ya al segundo trimestre del embarazo. Ninguna de las veinte pacientes en las que el diagnóstico de CM ocurrió en el embarazo de su primer hijo sufrieron un aborto espontáneo ni decidieron llevar a cabo una IVE. Tampoco ninguna de las nueve pacientes que habían conseguido el embarazo mediante el uso de técnicas de reproducción asistida (nueve pacientes con cinco embarazos gemelares) sufrieron un aborto espontáneo ni decidieron llevar a cabo una IVE.

De las 49 pacientes incluidas en nuestro trabajo, 32 (65,3%) no se consideraron candidatas a realizarse un estudio genético y 17 (34,7%) fueron remitidas para la realización de un estudio genético con base en su historia personal y/o familiar de cáncer. Se identificó entre ellas una mutación deletérea en el gen *BRCA 1* o *2* en cuatro pacientes (8% de la población global). Esta frecuencia es la esperada en la población general de CM seleccionada por historia personal y familiar de cáncer para realizar un estudio genético, ya que se estima que alrededor del 10% de los casos de CM pueden explicarse por una alteración en la línea germinal<sup>169</sup>. Hay poca información en la literatura en relación con el embarazo en pacientes portadoras de mutación en *BRCA*. De un estudio multicéntrico internacional de cohortes en el que se incluyeron 12.084 mujeres con una mutación *BRCA1* o *BRCA2*, se identificaron 75 mujeres diagnosticadas de CM relacionado con el embarazo (CM diagnosticado durante el embarazo o en el año posterior) y 53 pacientes que quedaron embarazadas tras el diagnóstico de CM, constituyendo un total de 128 mujeres que en esta serie se consideraron casos<sup>170</sup>. Estas mujeres fueron emparejadas por edad a 269 portadoras de mutación con CM que no quedaron embarazadas (controles). Las mujeres fueron seguidas desde la fecha del diagnóstico de CM hasta la fecha del último seguimiento o la muerte por CM. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la tasa de supervivencia a quince años y la HR para la supervivencia asociada con el embarazo se calculó utilizando un modelo de riesgo proporcional de Cox, ajustándose a otros factores pronósticos. Entre las mujeres a las que se diagnosticó un CM relacionado con el embarazo o que quedaron embarazadas después del diagnóstico de CM, la supervivencia a los quince años fue del 91,5%, comparada con una supervivencia del 88,6% para las mujeres que no quedaron embarazadas (coeficiente de riesgo ajustado = 0,76; IC 95% 0,31-1,91,  $p = 0,56$ ). El embarazo simultáneo con o después de un diagnóstico de CM no parece, pues, con base en los resultados de este estudio, afectar negativamente a la supervivencia entre las portadoras de la mutación en *BRCA1* o *BRCA2*.

Un total de 26 recibieron tratamiento con QT, todas ellas con antraciclinas, y nueve también con taxanos. El uso de tratamiento con antraciclinas en todas las pacientes es lo esperable en esta población, mayoritariamente diagnosticada de tumores en estadios curables en los que las antraciclinas son un pilar para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante y se disponía de

evidencia de la seguridad en su uso en pacientes embarazadas desde los años 90<sup>101</sup>. El esquema de tratamiento que usamos inicialmente en el HUVH fue el esquema FAC<sub>50</sub>, reproduciendo el esquema utilizado en MD Anderson<sup>101,122</sup>. Las características de exposición a antraciclinas en nuestra serie de pacientes tratadas con QT fue similar a esta. Las pacientes recibieron en la serie de Hahn et al.<sup>122</sup> una mediana de cuatro ciclos de FAC<sub>50</sub> (rango 1-6) y en nuestra serie, una mediana de tres ciclos (rango 1-3). La EG en el momento del parto en cambio, en la serie del MD Anderson<sup>122</sup> fue de 37 semanas (rango 29-42) y en la nuestra de 33,9 semanas con un rango de 27 a 37 semanas. Cabe recordar que en nuestra serie el 40,8% de las pacientes se diagnosticaron en el primer trimestre del embarazo y además de recibir antraciclinas, nueve pacientes recibieron también taxanos. No disponemos de este dato en la serie del MD Anderson, pero sí sabemos que la EG media al diagnóstico de CM era de diecisiete semanas con un rango entre 2 y 33 semanas de gestación. Un diagnóstico más precoz en nuestra serie con la consecuente exposición a más tratamiento de QT durante el embarazo podría explicar una mayor tasa de prematuridad en nuestra serie, teniendo en cuenta la potencial insuficiencia placentaria a la que contribuiría el tratamiento con QT durante el embarazo.

Con la introducción de estos en los esquemas de tratamiento, pasamos a utilizar el esquema AC, reproduciendo también la práctica clínica habitual en pacientes no embarazadas y los esquemas de QT publicados con mayor eficacia para pacientes con CM<sup>135</sup>. El uso de los taxanos en nuestra serie es, sin embargo, destacable debido a la poca experiencia que aún existe sobre ello en muchas instituciones. En el HUVH decidimos incorporarlos en el tratamiento de las pacientes embarazadas a partir de la publicación en 2010 de la actualización del consenso para el tratamiento de pacientes embarazadas<sup>93</sup> en el que ya se consideraba con base en los casos reportados en la literatura y la opinión de expertos, que el uso de estos fármacos no provocaba complicaciones derivadas del tratamiento y se consideraba adecuado su uso tras equilibrar riesgos y beneficios con la paciente. Tratamos a nuestra primera paciente con paclitaxel semanal en 2011 con la voluntad de que el tratamiento de las pacientes embarazadas fuera lo más parecido posible al de las pacientes no embarazadas, en las que en ese momento el uso de los taxanos ya era un estándar. Esta recomendación se reafirmó posteriormente con la publicación de Cardonick et al.<sup>134</sup>, en 2012, de una serie de casos y revisión de la literatura en la que se describía la seguridad en su uso. Esta serie reportaba el resultado de doce mujeres con CM expuestas a taxanos durante el embarazo y tres mujeres con cáncer de ovario que recibieron también tratamiento basado en un taxano durante el embarazo. Para estas pacientes, la EG en el momento del parto, el peso del RN, el porcentaje de RN con retraso de crecimiento, las anomalías congénitas y la incidencia de neutropenia materna y neonatal no fueron estadísticamente diferentes a las pacientes tratadas de su cáncer sin el uso de taxanos. Así pues, la QT basada en taxanos no parecía aumentar el riesgo de complicaciones fetales o maternas cuando se comparaba con el tratamiento convencional sin el uso de taxanos en este trabajo. Poco después de esta y otras publicaciones<sup>70,125</sup>, el uso de los taxanos en el tratamiento de las pacientes embarazadas con CM se incluyó en las recomendaciones de ESMO en 2013<sup>73</sup> de forma definitiva.



El hecho de conseguir en nuestra serie una EG media en el momento del parto de 33,9 semanas (27-37) es muy importante, ya que como han reportado otros grupos, la prematuridad es el factor que más influye en el desarrollo de complicaciones en el neonato, y en el posterior desarrollo psicomotor de los fetos expuestos a QT intraútero<sup>146,147</sup>. En estas series, la EG media en el momento del parto fue de 35,7 (28,3-41) semanas y 36 (27-41), respectivamente. Para nuestro grupo, la experiencia en el manejo de estas pacientes y sus complicaciones ha sido crucial, así como la curva de aprendizaje del equipo a lo largo de los años para mejorar los resultados (por ejemplo, tanto el neonato considerado extremadamente prematuro — 27 semanas, nacido en 2003— como el muy prematuro —30 semanas, nacido en 2012—) nacieron antes de que el equipo hubiera podido adquirir el manejo que tiene actualmente de las potenciales complicaciones de las pacientes. El hecho de que nuestra EG media sea ligeramente inferior a la de las otras series podría explicarse por el tamaño muestral limitado en el que el peso de cada caso es muy elevado, y con casos de prematuros graves en las primeras pacientes tratadas, esto penalizaría a la media de toda la serie. Dada la complejidad del manejo del CM durante el embarazo, en la mayoría de las pacientes (n = 32, 84,2%), el parto no se desencadena de forma natural, sino que se induce de forma intencionada en el momento considerado más oportuno por parte del equipo médico teniendo en cuenta la seguridad para la madre y el feto. Haciendo referencia a la modalidad de parto que se llevó a cabo en estas pacientes, cabe destacar que en más del 50% de las pacientes (n = 20) fue un parto vaginal que facilita enormemente la continuación del tratamiento con QT en la madre tras el parto por la rápida recuperación de esta. En la mayoría de las pacientes, tras una revisión obstétrica que descarte complicaciones posparto, se puede reiniciar el tratamiento tan solo una semana después del parto<sup>73</sup> y por tanto, siempre que por motivos ginecológicos esto sea posible, se intenta la inducción de un parto por vía vaginal. En el caso de las cinco pacientes con embarazo gemelar, los resultados fueron especialmente buenos consiguiendo que los cinco fetos fueran prematuros tardíos nacidos entre la semana 32 y 36 de gestación. En estas pacientes en cambio solo se consiguió el objetivo de un parto vaginal entre las cinco pacientes.

Los resultados de los RN fueron muy satisfactorios ya que en ningún caso se detectó una malformación. Es importante destacar, además, que en estos RN expuestos a QT intraútero, no se detectó anemia en ninguno de ellos, ni siquiera en los tres casos en que esta se había sospechado por aumento de velocidad en las arterias uterinas y que había motivado la inducción del parto por este motivo a la semana 30, 35 y 36, respectivamente. Estos casos fueron clasificados, por tanto, como falsos positivos y de cara al futuro, conociendo esta información, y teniendo la posibilidad de determinar la ratio sFlt-1/PIGF, podremos valorar de forma más precisa la indicación de inducir el parto en pacientes en tratamiento con QT durante el embarazo por este motivo. Otro de los efectos secundarios bien conocidos y más frecuentes en la población general derivados del tratamiento con QT es la neutropenia. Sin embargo, de los 28 fetos nacidos expuestos a QT intraútero, solo se detectaron cinco neutropenias (1 G1, 3 G2 y 1 G3) en las analíticas realizadas sin que estas tuvieran ninguna repercusión clínica en

la evolución de los RN. Hubo cinco reingresos tras el alta de estos RN y ninguno tuvo que ver con la exposición a QT intraútero (tos ferina al mes de vida, contacto con tos ferina en hermano gemelo al mes de vida, síndrome febril sin foco a los tres meses, apendicitis aguda a los tres meses y pielonefritis aguda a los cuatro meses).

En cuanto a la tolerancia al tratamiento de QT, seis pacientes presentaron toxicidades G3: anemia en tres pacientes y neutropenia, estreñimiento y cefalea en las otras tres, respectivamente. Llama la atención la baja frecuencia de náuseas y vómitos que presentaron las pacientes durante el tratamiento con QT durante el embarazo: al contrario de lo que cabría esperar, teniendo en cuenta la emesis asociada a la condición fisiológica del embarazo, no hubo pacientes que reportaran vómitos durante el tratamiento y únicamente once presentaron náuseas G1 (42,3%) y dos, náuseas G2 (7,7%). Curiosamente, no se reportan datos en cuanto a frecuencia a náuseas ni vómitos en series de referencia para el tratamiento de CM durante el embarazo como la de Hahn et al.<sup>122</sup> ni en la de Loibl et al.<sup>70</sup> y por tanto los datos de nuestra serie serían novedosos en este sentido. Tal y como se ha descrito en el apartado de métodos, la medicación antiemética utilizada en esta población fue únicamente ondansetrón y dexametasona. La recomendación sobre el uso de corticoides permanece sin cambios desde hace años para pacientes embarazadas: se aconsejan como corticoides preferidos durante el embarazo el uso de la metilprednisolona o la hidrocortisona, por encima del uso de la dexametasona (contraindicada durante el primer trimestre por riesgo de provocar paladar hendido, y más adelante junto con la betametasona por aumentar la probabilidad de problemas de atención en los niños)<sup>141</sup>. Aún así, el uso de corticoides al final del embarazo, lejos de estar contraindicado, se utiliza para la prevención de complicaciones respiratorias administrándolos para la maduración fetal en caso de prematuridad<sup>171</sup>. Sabemos que la población joven es especialmente sensible a sufrir náuseas y vómitos relacionados con la QT y en especial con las antraciclinas, ya que se trata de una de las QT considerada altamente emetógena, y las recomendaciones actuales para profilaxis primaria de náuseas y vómitos relacionadas con la QT ya usan fármacos mucho más potentes y que no utilizamos en población de mujeres embarazadas por ausencia de datos de seguridad en este subgrupo<sup>164</sup> como son los tripletes añadiendo a la dexametasona y ondansetrón (antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub>) un antagonista del receptor NK<sub>1</sub>, o el doblete usando la combinación oral de netupitant y palonosetron con dexametasona. Es por esto que podemos concluir que en la población de pacientes embarazadas, incluso con el uso de menos fármacos profilácticos que en la población joven general, la frecuencia y gravedad de náuseas y vómitos relacionados con la QT, especialmente antraciclinas, es menor. En cuanto a la frecuencia de otros EA, cabe destacar la elevada frecuencia de estreñimiento en la población estudiada, ya que el 96,1% presentan estreñimiento G1, el 50% G2 y una paciente, G3. En pacientes embarazadas (no diagnosticadas de CM), el estreñimiento se reporta en la literatura con una prevalencia entre el 11 y el 44%<sup>172</sup>, con una variación tan significativa según las series, debido a la variación en las definiciones de estreñimiento utilizadas por los distintos autores. Se cree que la elevada frecuencia de estreñimiento durante el embarazo es el

resultado de una combinación de factores, incluyendo el efecto de la alteración de los niveles hormonales en el tracto gastrointestinal, los efectos mecánicos del feto durante su crecimiento, la disminución de la actividad física y los cambios en los hábitos alimenticios<sup>172</sup>. Además, el tiempo de tránsito gastrointestinal se prolonga significativamente en el segundo y tercer trimestre del embarazo (de 125 a 137 minutos) cuando se compara con el primer trimestre o el período posparto<sup>173</sup> (de 75 a 99 minutos). En relación con las hormonas, un aumento de la progesterona reduce la contractilidad del músculo liso, prolongando el tiempo de tránsito intestinal<sup>173</sup>. Otras causas que contribuyen al estreñimiento durante el embarazo incluyen la disminución de la actividad materna, la ansiedad, la suplementación con hierro y la ingesta deficiente de líquidos. Comúnmente, muchos de estos factores se combinan a lo largo del curso del embarazo. Aún así, la frecuencia de estreñimiento reportado en nuestra serie es claramente superior a la reportada en las pacientes embarazadas que no reciben tratamiento para su CM. Por tanto, es muy probable que el tratamiento con QT contribuya a agravar los desencadenantes del estreñimiento que se produce durante el embarazo y esto debe ser tenido en cuenta a la hora de informar a las pacientes sobre el tratamiento y sus potenciales efectos secundarios.

El número de ingresos (21 hospitalizaciones en dieciséis pacientes) durante el embarazo no fue despreciable pero en la mayoría de los casos estuvieron motivados por causas obstétricas más que oncológicas igual que se reporta en otras series<sup>70</sup>. Además, en el caso de los ingresos por causa oncológica, algunos de ellos fueron motivados por la voluntad de agilizar procesos diagnósticos en una situación estresante (estudio de lesiones hepáticas), así como para administrar el tratamiento de QT en una paciente.

En cuanto al tratamiento quirúrgico realizado a las pacientes en la axila, nuestro grupo ha sido innovador desde hace tiempo. En esta serie se presentan doce pacientes tratadas con exéresis de GC sobre la axila, habiéndoseles ahorrado una linfadenectomía con las potenciales complicaciones de esta a largo plazo. Este hecho podría ser controvertido porque aún a día de hoy, las últimas guías publicadas por la ASCO para el manejo de la axila en pacientes con CM no recomiendan la realización de esta técnica<sup>106</sup> en pacientes embarazadas, pero en nuestra institución, igual que en otras con experiencia en el manejo de pacientes embarazadas, y con base en los datos de seguridad y eficacia publicados<sup>104,105,107-111</sup>, tomamos la decisión hace años de ofrecer a las pacientes esta técnica quirúrgica con base en la evidencia disponible y tras un proceso de consentimiento informado a las pacientes sobre este tema utilizando radiofármaco <sup>99m</sup>Tc inyectado la mañana misma de la intervención para minimizar la exposición de la irradiación al feto. En los trabajos mencionados se reportaba con el uso de este protocolo una irradiación en pelvis (estudiado en pacientes no embarazadas) en el 88,5% de las pacientes < 10 mGy<sup>104</sup>, así como la seguridad en su uso en pacientes embarazadas<sup>110,111</sup>. La primera paciente en la que se realizó tratamiento quirúrgico de la axila mediante la técnica del ganglio centinela en el HUVH fue tratada en 2008. El tratamiento quirúrgico llevado a



cabo en la mama, con once pacientes tratadas mediante cirugía conservadora y ocho pacientes sometidas a una mastectomía, refleja la práctica clínica habitual en pacientes diagnosticadas de CM en estadios avanzados.

En cuanto al seguimiento cardiológico específico realizado en los niños expuestos a QT intraútero mediante ecocardiograma, a pesar de tratarse de datos preliminares, los valoramos de forma muy positiva, ya que los valores medidos en esta población no presenta diferencias con población de referencia no expuesta a QT de la misma EG<sup>144,161</sup>. El hecho de que solo un feto de los 28 expuestos a QT intraútero presentara una FEVI por debajo de lo que se considera un valor normal en la población general de RN (FEVI > 60%), y que este caso se recuperase además de forma espontánea en el seguimiento sin intervención específica, hace que la seguridad cardiaca derivada de la exposición a QT intraútero no parezca un problema para seguir tratando a las mujeres que así lo requieran, en espera de estudios con seguimiento a más largo plazo de esta población. El trabajo realizado para medir los valores de TAPSE y MAPSE en esta población, en colaboración con el servicio de cardiología pediátrica, aportan datos muy relevantes para la comunidad científica ya que nunca antes se habían reportado. Dado que se dispone de un número limitado de evaluaciones cardiológicas en esta tesis, no se ha considerado oportuno realizar un análisis estadístico formal. Se recogen en las siguientes figuras (figs. 36 y 37) los valores observados en los fetos expuestos a QT intraútero y a continuación, y únicamente con el objetivo de poder realizar una comparación visual, se ha dispuesto la gráfica con los valores de normalidad por EG en una población no expuesta a QT<sup>161</sup>. Todos los resultados reportados fueron considerados normales.

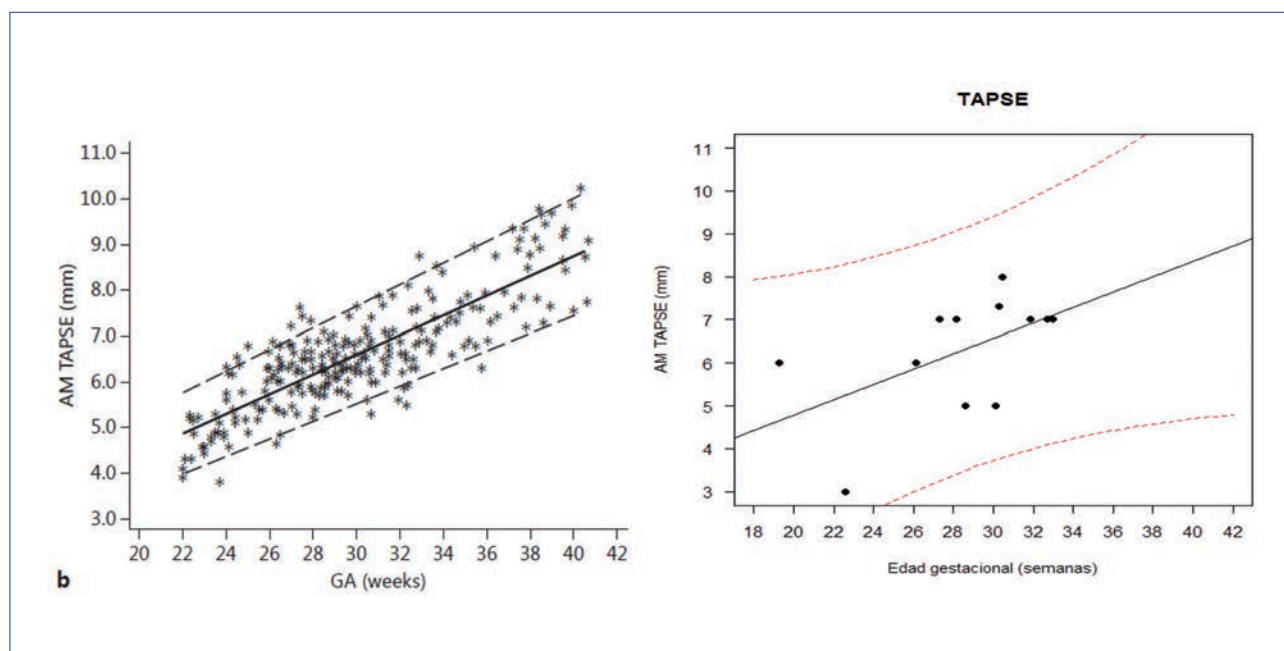


Figura 36. Izquierda: valor de TAPSE en población control de fetos no expuestos a QT<sup>161</sup>. Derecha: valor de TAPSE en fetos expuestos a QT intraútero.

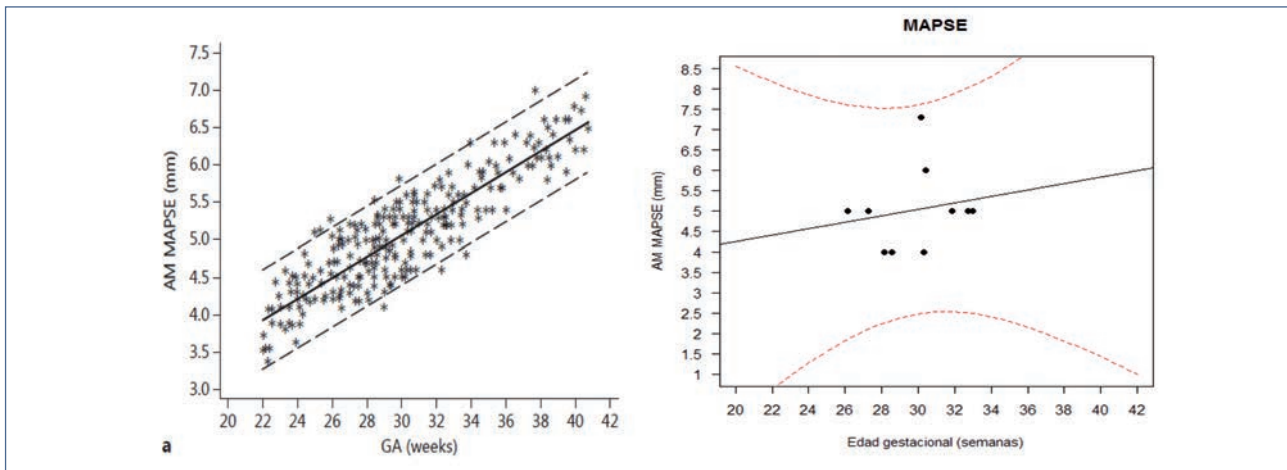


Figura 37. Izquierda: valor de MAPSE en población control de fetos no expuestos a QT<sup>161</sup>. Derecha: valor de MAPSE en fetos expuestos a QT intraútero.

Por último, en cuanto a la valoración cardíaca fetal se refiere, se presentan datos en nuestra población evaluada mediante imagen con TDI, y que como se puede observar en la siguiente comparación gráfica (figs. 38 y 39), no se detectan diferencias significativas con una población no expuesta a QT.

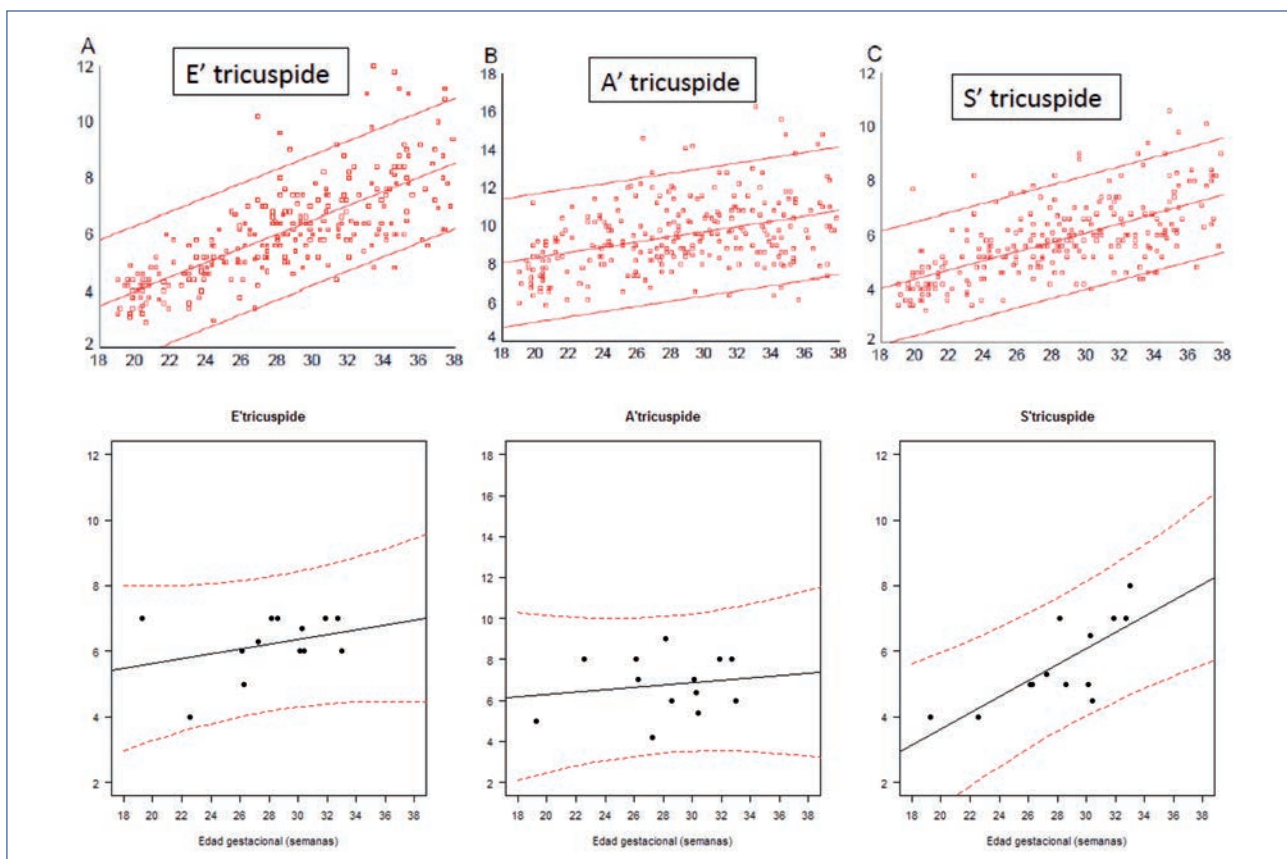
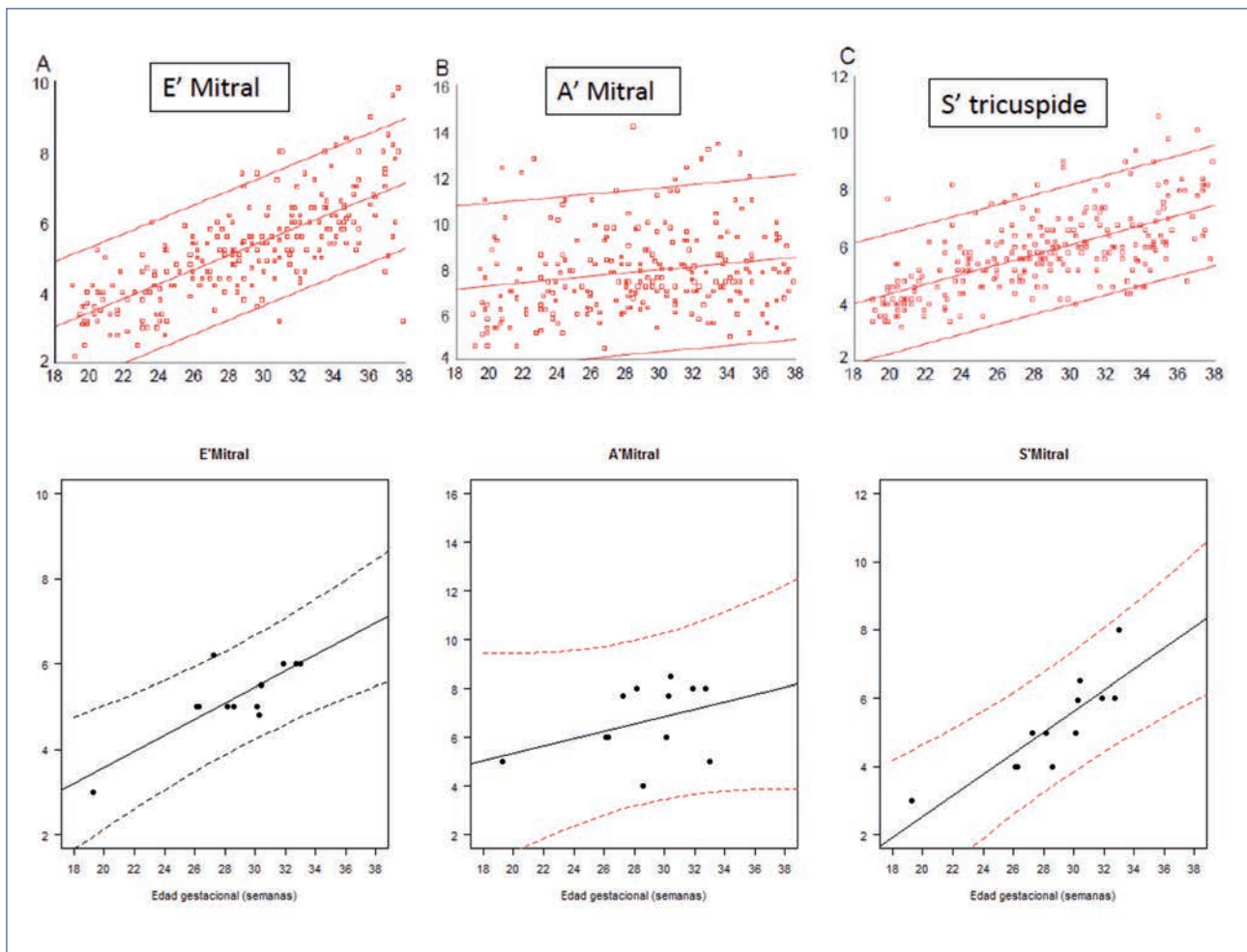


Figura 38. Arriba: valores de referencia para valoración del corazón derecho. E' tricúspide: velocidad máxima del miocardio durante la primera diástole. A' tricúspide: velocidad máxima del miocardio durante la contracción auricular, y S' tricúspide: velocidad máxima del miocardio durante la sístole<sup>144</sup>. Abajo: valores en niños expuestos a QT intraútero para valoración de corazón derecho. E' tricúspide: velocidad máxima del miocardio durante la primera diástole. A' tricúspide: velocidad máxima del miocardio durante la contracción auricular, y S' tricúspide: velocidad máxima del miocardio durante la sístole.



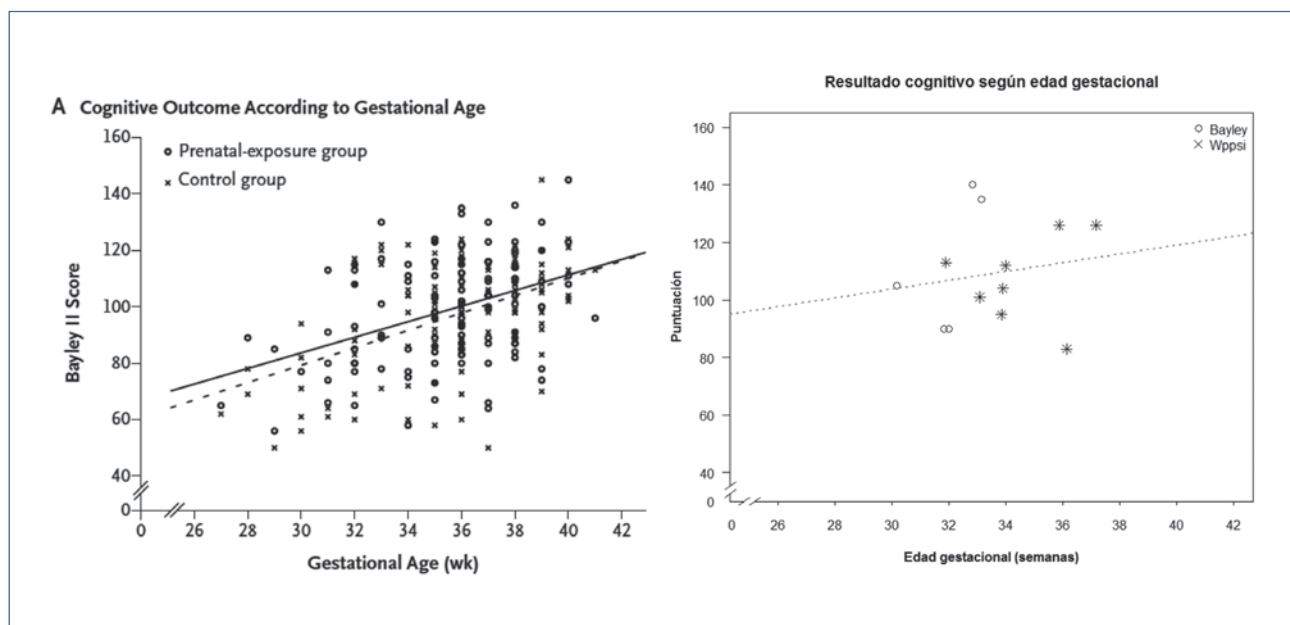
**Figura 39.** Arriba: valores de referencia para valoración del corazón izquierdo. E' mitral: velocidad máxima del miocardio durante la primera diástole. A' mitral: velocidad máxima del miocardio durante la contracción auricular, y S' mitral: velocidad máxima del miocardio durante la sístole<sup>144</sup>. Abajo: valores en niños expuestos a QT intraútero para valoración de corazón izquierdo. E' mitral: velocidad máxima del miocardio durante la primera diástole. A' mitral: velocidad máxima del miocardio durante la contracción auricular, y S' mitral: velocidad máxima del miocardio durante la sístole.

En resumen, y de forma global, no se han objetivado valores fuera de la normalidad en la población fetal evaluada a nivel cardiológico al comparar los datos obtenidos de los fetos expuestos en QT intraútero al ser cotejados con una población de fetos normales por su EG.

Por nuestra parte, todos estos fetos expuestos a QT intraútero van a seguir controles con ecocardiogramas periódicos para poder aportar datos en el futuro sobre su evolución a largo plazo.

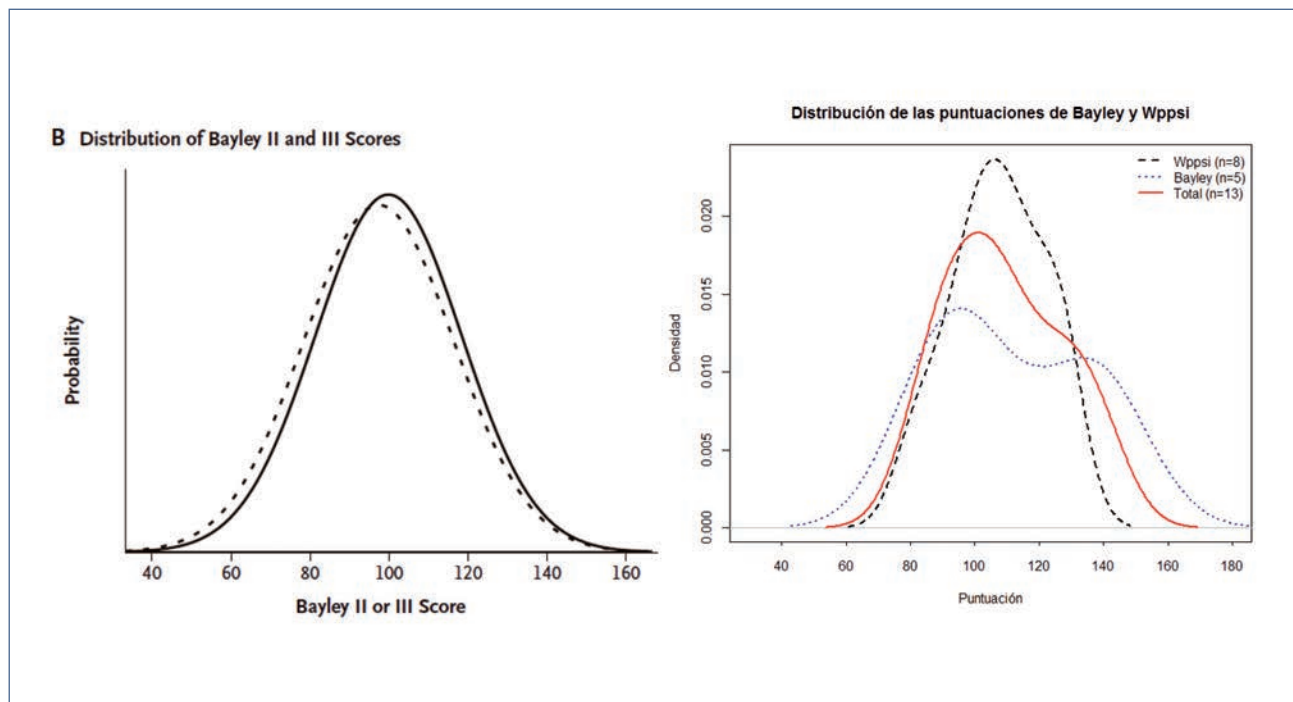
El seguimiento neuropsicológico realizado en nuestra población mediante test específicos, Bayley y WPPSI según el momento de la evaluación del niño, detectaron puntuaciones en el rango de la normalidad en todos los niños excepto en uno que puntuó por debajo de 85 y que podría indicar un retraso en el desarrollo sin ninguna implicación práctica en su vida en el momento en el que se estudió (puntuación 83). Aunque en nuestra investigación solo re-

portamos datos de la evolución de trece niños expuestos a QT intraútero en edad preescolar (2-6,6 años), estos datos tienen un inestimable valor, ya que incluso siendo preliminares, nos permiten informar a las familias en el momento de la toma de decisiones sobre la potencial implicación en el desarrollo de sus hijos tras el nacimiento. Dado que por la limitación de la muestra estudiada no se podía realizar un análisis estadístico formal con solo trece pacientes, se han comparado estos datos con los informados recientemente en la literatura de la serie más extensa y con mayor seguimiento publicada en *New England Journal of Medicine* en 2015 por Amant et al.<sup>147</sup>. En este estudio multicéntrico de casos y controles, se compararon los niños cuyas madres recibieron un diagnóstico de cáncer durante el embarazo con hijos emparejados de mujeres sin un diagnóstico de cáncer. Todos los niños fueron evaluados prospectivamente (mediante un examen neurológico y las escalas Bayley de desarrollo infantil) a los 18 meses, 36 meses, o ambos. Se analizaron un total de 129 niños (mediana de edad de 22 meses, rango 12-42 meses) para el grupo de madres diagnosticadas de cáncer durante el embarazo (grupo de exposición prenatal) con un número igual de madres sin diagnóstico de cáncer durante el embarazo en el grupo control. Durante el embarazo, 96 niños (74,4%) estuvieron expuestos a QT (sola o en combinación con otros tratamientos), 11 (8,5%) a RT (sola o en combinación), 13 (10,1%) a cirugía únicamente, 2 (1,6%) a otros fármacos y 14 (10,9%) a ningún tratamiento. Los datos de los trece niños a los que se realizó esta evaluación neuropsicológica en nuestro trabajo se comparan con los de esta serie a continuación (fig. 40):



**Figura 40.** Izquierda: puntuaciones del resultado cognitivo en la escala Bayley de desarrollo Infantil, según la EG al nacer para 119 niños en el grupo de exposición prenatal y un número de niños en el grupo de control. Valores medios (calculados por regresión lineal) se indican mediante la línea continua para el grupo de exposición prenatal y la línea discontinua para el grupo de control<sup>147</sup>. Derecha: puntuaciones del resultado cognitivo en las escalas Bayley o WPPSI de desarrollo Infantil (según el momento de valoración del niño), según la EG al nacer para trece niños en el grupo de exposición a QT prenatal valorados en este trabajo.

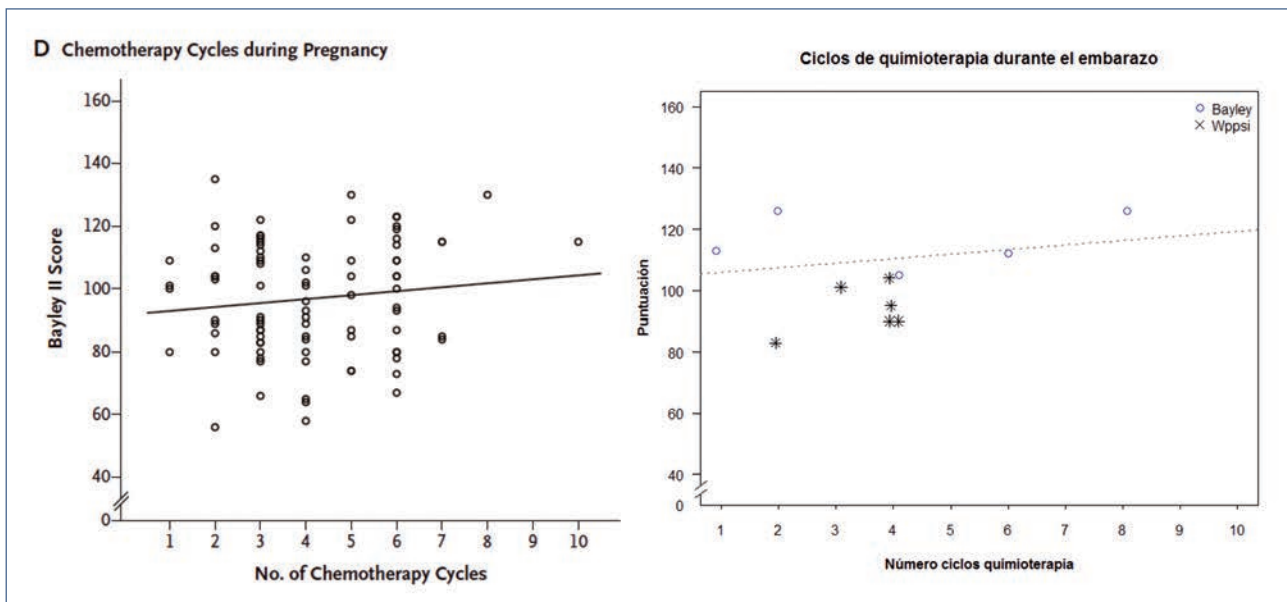
Como se puede ver en esta gráfica, la mediana de puntuación en los test fue de 109,2 (83-140). Únicamente un niño estuvo < 85 (83) en la escala de WPPSI, con una EG de 36 semanas y evaluado a los 4 años. En cuatro de los niños, la puntuación del índice cognitivo global total se encontraba por encima de 115. La distribución de la puntuación para las evaluaciones neuropsicológicas, a pesar de tratarse de una n muy limitada, se centra también alrededor de 100 como se puede ver en la figura 41.



**Figura 41.** Izquierda: distribución de los resultados del test de Bayley para 129 niños con exposición prenatal a QT (línea continua) macheado con un número de niños en el grupo control (línea punteada). Por definición, el área bajo la curva de una función de densidad de probabilidad suma 1<sup>147</sup>. Derecha: distribución de los resultados del test de Bayley (azul) y WPPSI (negro) para trece niños con exposición prenatal a QT. En rojo se representa la puntuación global realizada por cualquiera de los dos test. Por definición, el área bajo la curva de una función de densidad de probabilidad suma 1.

Además, como se puede ver la siguiente gráfica (fig. 42), el número de ciclos de QT recibidos por la madre no impactan en las puntuaciones en el test de Bayley o WPPSI de sus hijos.





**Figura 42.** Izquierda: puntuaciones de Bayley para 87 niños en el grupo de exposición prenatal en relación con el número de ciclos de QT administrados durante el embarazo<sup>147</sup>. Derecha: puntuaciones de Bayley o WPPSI para trece niños en el grupo de exposición prenatal en relación con el número de ciclos de QT administrados durante el embarazo.

De forma global se objetiva claramente, sobre todo en la población extensa evaluada en el artículo de NEJM<sup>147</sup>, una clara relación entre la EG y la puntuación en el test de Bayley (fig. 42, izquierda) que llevó a los autores de este trabajo a concluir que la exposición prenatal al cáncer materno con o sin tratamiento no perjudicó el desarrollo cognitivo de los niños en su primera infancia, pero que la prematuridad se correlacionó con un peor resultado cognitivo, con independencia del tratamiento del cáncer recibido por la madre. El hecho de que el número de ciclos de QT recibidos por la madre no impacte en el resultado neuropsicológico de los RN y que el factor que más lo haga en su desarrollo cognitivo sea la EG en el momento del parto, se traduce para nuestra práctica clínica habitual en la necesidad de focalizar los esfuerzos del equipo que atendemos a estas pacientes en intentar prolongar el embarazo al máximo, siempre que esto se considere seguro para la madre y el feto.

En cuanto al pronóstico de las pacientes tratadas en nuestra serie con una SLE local o a distancia del 66% a tres años y una SG del 83% a cuatro años, podemos decir que el pronóstico parece un poco peor en comparación con el reportado por otros grupos independientes. En la serie publicada por Amant et al.<sup>89</sup>, se reportaba una SLE a cinco años del 78% y una SG a los cinco años del 87%. En la serie publicada por Loibl et al.<sup>70</sup> se reportaba una SLE media de 76,3 meses (IC 95% 64,8-101,3 meses) con una mediana de SG no alcanzada en el momento de la publicación del trabajo y con un seguimiento de 31,5 meses (IC 95% 21,5-42,3). A este hecho podría contribuir la limitación del tamaño muestral de nuestra serie, así como el hecho de contar con seis pacientes metastásicas (12,2%) cuando en la serie de Loibl et al.<sup>70</sup> este porcentaje es del 7,6% únicamente.

La localización de las recidivas locales son las esperables para esta población: axila, mama ipsilateral o contralateral y supraclavicular. En el patrón de diseminación de la enfermedad a distancia tampoco se observa ninguna diferencia en comparación con la localización de las metástasis en pacientes diagnosticadas de CM a edad joven no estando embarazadas<sup>175</sup>: óseas (n = 12), hepáticas (n = 9), sistema nervioso central (n = 5), pulmonares (n = 5) y otras (n = 4).

Los factores incluidos en el análisis univariado para SLE fueron el estadio al diagnóstico, el subtipo histológico, el hecho de seguir adelante con el embarazo o abortar, el uso de técnicas de reproducción asistida para conseguir el embarazo y el uso de QT durante el embarazo. Únicamente el subtipo histológico TN comparado con el subtipo luminal presentaba un mayor riesgo de recidiva con una HR para SLE de 3,87 (IC 95%: 1,09-13,82), P = 0,04. En el análisis multivariado para SLE, el hecho de tener un tumor TN vs. luminal mantenía la significación estadística con una HR de 3,84 (IC 95%: 1,04-14,22), p = 0,04. Para el análisis de SG los factores incluidos en el análisis univariado fueron los mismos que para SLE. En este caso, el estadio al diagnóstico de CM fue el único asociado a una mayor probabilidad de muerte con una HR de 8,9 (IC 95%: 2,7-29,2), p < 0,001 en el caso de las pacientes diagnosticadas con enfermedad a distancia. En el análisis multivariado, sin embargo, en el que se decidió mantener los mismos factores por su relevancia clínica, tanto la presencia de enfermedad a distancia al diagnóstico —HR 31,4 (IC 95%: 5,37-183,83), p > 0,001— como el hecho de tratarse de un tumor TN vs. luminal —HR 12,78 (IC 95%: 1,57-104,17), p = 0,02 se asociaron de forma estadísticamente significativa con un mayor riesgo de muerte.

Ni el hecho de abortar, ya sea de forma espontánea o mediante una IVE, ni someterse a tratamientos de fertilidad previos al embarazo en el que se diagnostica en CM impactan en el pronóstico de las pacientes incluidas en nuestra serie ni en SLE ni en SG. Este dato es especialmente importante para la información que se da a las pacientes al recibir el diagnóstico, en el momento de plantear la estrategia terapéutica que se ha va a seguir. Haber podido confirmar en nuestra serie, como ya habían hecho previamente otras, que el hecho de abortar no hace que el pronóstico de las pacientes sea diferente<sup>87,95,96</sup> hace que el hecho de interrumpir el embarazo se convierta en una decisión únicamente de la paciente, sin que en ningún caso esto deba ser una recomendación médica tal y como se recoge en las guías de manejo de CM durante el embarazo<sup>73,84</sup>. También ha sido especialmente relevante poder estudiar en nuestra serie el potencial papel de los tratamientos de fertilidad recibidos por las pacientes antes del embarazo en el que se diagnostican de un CM. El hecho de no identificar un aumento de riesgo para SLE ni SG al analizar este factor es una información significativa para poder transmitir a las pacientes que están preocupadas por esta potencial asociación. Como se ha descrito, además, en la introducción, grandes estudios con seguimiento a largo plazo de pacientes sometidas a tratamiento de fertilidad no han objetivado un incremento de riesgo de padecer CM<sup>67,68</sup>. El estudio recientemente publicado en JAMA<sup>67</sup> desmiente la relación entre tratamientos de fertilidad y aumento de riesgo de CM. En este estudio en el que se incluyó una cohorte de

19.158 pacientes que iniciaron un tratamiento de FIV entre 1983 y 1995 (grupo de FIV) y 5.950 mujeres que comenzaron otros tratamientos de fertilidad entre 1980 y 1995 (grupo no FIV) se realizó seguimiento hasta diciembre de 2013 para el 96% de la población estudiada. El riesgo de CM en las mujeres tratadas con FIV no fue significativamente diferente al de la población general (SIR: 1,01; [IC 95%: 0,93-1,09]) ni del grupo no FIV (HR: 1,01 [IC 95%: 0,86-1,19]). La incidencia acumulada de CM a los 55 años fue del 3,0% en el grupo de FIV y del 2,9% en el grupo de no FIV ( $p = 0,85$ ).

En cuanto al estudio de los factores angiogénicos placentarios, es muy importante entender el papel que estos juegan en la insuficiencia placentaria ya que cuando esta se produce, se liberan a la circulación materna una serie de factores como son citocinas inflamatorias, productos de la oxidación de lípidos, factores antiangiogénicos (sFlt1, endoglina) y partículas del trofoblasto (ARN fetal) que, en aquellas pacientes con una predisposición al daño endotelial, producen una microangiopatía generalizada, que desemboca en los signos y síntomas clínicos de la PE<sup>157</sup>. Los estudios publicados hasta ahora demuestran que la evaluación de la circulación útero-placentaria y la identificación de determinados marcadores en sangre materna podrían ayudarnos a determinar a aquellas pacientes en las que este proceso de placentación se produce de modo anómalo en estadios muy iniciales y antes de que estas patologías se hayan expresado clínicamente<sup>158,159</sup>, y con base en esto se han propuesto modelos que combinan la valoración de la perfusión uterina y los factores angiogénicos simultáneamente en el segundo trimestre con la intención de mejorar la predicción de PE y RCIU. En 2016 se publicó en *New England Journal of Medicine*<sup>160</sup> el artículo que reproduce las medidas realizadas en las pacientes de nuestra serie y en el que a partir del hecho de conocer que la proporción de sFlt-1 soluble/PIGF se eleva en mujeres embarazadas antes del inicio clínico de la PE, se evaluaba su valor predictivo en mujeres con sospecha de PE. Los autores de este trabajo concluyeron que se puede utilizar una relación de sFlt-1/PIGF de 38 o inferior para predecir la ausencia a corto plazo de PE en mujeres en las que se sospecha clínicamente el síndrome con la relevancia en el manejo de las pacientes que este hecho puede tener. En nuestra investigación aportamos por primera vez estos valores medidos en pacientes tratadas con QT durante el embarazo con la importancia especial que tiene este hecho ya que el hecho de poder predecir o descartar complicaciones como una PE es de especial interés para poder programar de manera adecuada los tratamientos alrededor del momento del parto y poder evitar en la medida de lo posible que el parto se produzca en el momento que la madre pueda estar neutropénica por efecto de la QT administrada. En esta tesis se presentan los datos evaluados en doce pacientes con embarazos únicos en las que por primera vez se ha medido durante el tratamiento de QT sFlt-1, PIGF, la ratio entre los valores anteriores y la endoglina. La edad de las pacientes incluidas en nuestra muestra era estadísticamente superior a la de la población control (37,1 vs. 32,5, respectivamente), sin presentar diferencias en la paridad ni el índice de masa corporal de las pacientes. Incluso con la limitación de haber realizado el estudio de los factores angiogénicos solo en doce pacientes, las características de estas eran las mismas que para la población



general. La indicación del tratamiento de QT fue adyuvante en seis pacientes, neoadyuvante en cinco, y solo en el caso de una paciente fue para enfermedad metastásica. En la evaluación de estas doce pacientes se incluyen pacientes tratadas todas ellas con antraciclinas, y siete también con taxanos a partir del segundo trimestre del embarazo. La ratio sFlt-1/PIGF llegaba a su mínimo en las pacientes evaluadas en la semana 30 de gestación, aumentando con posterioridad hasta valores de  $> 40$  y siendo este valor estadísticamente significativo diferente a la población control no expuesta a QT. Cuando esta ratio se correlacionó con los ciclos de QT recibidos por las pacientes se vio una correlación positiva (Spearman 0,36,  $p = 0,13$ ) y una correlación negativa con el peso del neonato en el momento del parto (Spearman -0,24,  $p = 0,24$  en relación con el peso del neonato en gramos o Spearman -0,11,  $p = 0,37$  en relación con el peso del neonato en percentil). Los datos obtenidos en relación con los factores angiogénicos en las gestantes que recibieron QT durante el embarazo demuestran, por primera vez, que dicho tratamiento afecta a la función placentaria. Así, hemos observado una correlación entre el desequilibrio de estos factores, es decir, una ratio de sFlt-1/PIGF alta y la aparición de complicaciones al final de la gestación y su relación con el peso fetal. Los resultados de nuestro estudio son muy importantes en la práctica clínica ya que desde ahora podemos utilizar estos marcadores en las pacientes en tratamiento con QT durante el embarazo para monitorizar la afectación placentaria y prevenir complicaciones. Sabemos que una ratio de sFlt-1/PIGF  $> 38$  implica alto riesgo de dificultades como PE, RCIR o bien riesgo de parto prematuro y, por tanto, podemos incrementar el seguimiento obstétrico y en caso de encontrar estos marcadores elevados a partir de la semana 34, valor el riesgo/beneficio entre un nuevo tratamiento de QT o indicar el parto en ese momento. Por otro lado, esta nueva aproximación permitirá también evitar la precipitación en la decisión de adelantar el parto si estos marcadores son normales, ya que el valor predictivo negativo es del 95% en las siguientes cuatro semanas para el desarrollo de un acontecimiento adverso y, por tanto, en cuanto al riesgo de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria se refiere, se podrá reafirmar la actitud de continuar con el tratamiento de QT antes del parto. Sin embargo, reconocemos que se trata aún de una serie con pocas pacientes y que se requieren más estudios para valorar la repercusión de estos marcadores según el tipo de QT y su validez según la EG. Por el momento, no se están tomando decisiones clínicas con base en la determinación de estos parámetros, ya que no se analizan a tiempo real dentro de este proyecto de investigación. Aún así, para estas pacientes en tratamiento con QT para su CM durante el embarazo, igual que en la población de pacientes embarazadas con otros factores de riesgo para presentar una insuficiencia placentaria, estos valores se pueden determinar ya en el catálogo general del hospital y tomarlos en consideración para complementar la toma de decisiones clínicas con base en los datos de los que disponemos en población general<sup>160</sup> y los que aportamos en esta tesis para las pacientes embarazadas. Para el futuro, queda la determinación de estos factores en pacientes no embarazadas y sometidas a tratamiento con QT, ya que desconocemos si este en sí mismo, por su potencial efecto antiangiogénico, podría ser suficiente para alterar estos valores en comparación con una población no expuesta a QT.

---

## 7. CONCLUSIONES



1. El tratamiento del CM diagnosticado durante el embarazo debe realizarse en centros en los que se pueda llevar a cabo un manejo multidisciplinar de las pacientes con el objetivo de minimizar las complicaciones durante el tratamiento, así como para la obtención de los mejores resultados oncológicos para la madre y pediátricos para el neonato.
2. El CM diagnosticado durante el embarazo tiene unas características de agresividad tal y como corresponde a una población de mujeres diagnosticadas a edad joven.
3. El tratamiento de las pacientes embarazadas con un CM debe ser lo más parecido posible a una mujer no embarazada, incluyendo cirugía en cualquier momento del embarazo, QT con antraciclinas y/o taxanos a partir del segundo trimestre, y evitando el uso de RT y fármacos biológicos o de los que no se disponga de información de su uso durante el embarazo.
4. La tolerancia al tratamiento con QT durante el embarazo presenta un perfil de toxicidad muy razonable, especialmente en caso de náuseas y vómitos, a pesar del uso de fármacos menos potentes en comparación con los utilizados en población general joven.
5. Evitar la prematuridad en la medida de lo posible en el manejo de las pacientes tratadas de un CM durante el embarazo reduce las complicaciones posparto y mejora los resultados neuropsicológicos de los neonatos a largo plazo.
6. El seguimiento cardiológico mediante ecocardiograma de los fetos expuestos a antraciclinas intraútero para el tratamiento del CM de sus madres no provoca alteraciones en los mismos al ajustar los valores medidos por EG y al compararlos con una población no expuesta a QT.
7. El seguimiento neuropsicológico de los niños expuestos a QT intraútero mediante test específicos con este objetivo no detectó alteraciones significativas en la población estudiada expuesta a QT intraútero. Las puntuaciones en los test mejoraban a medida que la EG en el momento del parto aumentaba.

8. El pronóstico de las pacientes tratadas en nuestra serie tienen una SLE local o a distancia del 66% a tres años y una SG del 83% a cuatro años. Tener un tumor TN posee una HR de 4,05 de presentar una recidiva local o a distancia, y el hecho de un diagnóstico de CM con enfermedad a distancia, y tener un tumor TN representan una HR para riesgo de muerte de 31,4 y 12,78, respectivamente.
9. La decisión de abortar ante el diagnóstico de un CM durante el embarazo no mejora el pronóstico de las pacientes y estas deben ser informadas sobre este hecho en el momento de tomar la decisión de seguir adelante o no con su embarazo durante el tratamiento para el CM.
10. La determinación de una ratio de sFlt-1/PIGF  $> 38$  debería sugerir en la práctica clínica aumentar el seguimiento obstétrico de estas pacientes por la potencial aparición de complicaciones relacionadas con la insuficiencia placentaria, así como a valorar a partir de la semana 34 la posibilidad de indicar el parto. De igual manera, un valor normal en la ratio sFlt-1/PIGF debería evitar la precipitación en la decisión de adelantar el parto en esta población.

---

## 8. BIBLIOGRAFÍA



1. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SE, Ward JW, Jemal A, Sherman RL, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer*. 2016;122(9):1312-37.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2016. 2016.
3. Borràs J. El Càncer a Catalunya. Registre del Càncer de Catalunya. Pla Director d'Oncologia, 2016.
4. Iwase H, Omoto Y, Iwata H, Hara Y, Ando Y, Kobayashi S. Genetic and epigenetic alterations of the estrogen receptor gene and hormone independence in human breast cancer. *Oncology*. 1998;55 Suppl 1:11-6.
5. Fucito A, Lucchetti C, Giordano A, Romano G. Genetic and epigenetic alterations in breast cancer: what are the perspectives for clinical practice? *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(4):565-75.
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
7. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA*. 2001;286(17):2143-51.
8. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87(11):1234-45.
9. Majed B, Moreau T, Senouci K, Salmon RJ, Fourquet A, Asselain B. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(2):329-42.
10. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med*. 2008;42(8):636-47.
11. Monninkhof EM, Elias SG, Viems FA, van der Tweel I, Shuit AJ, Voskuil DW, et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology*. 2007;18(1):137-57.
12. Dossus L, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Ferrers B, et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014;134(8):1871-88.
13. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky Friedman D, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2217-23.
14. Said SM, Visscher DW, Nassar A, Frank RD, Vierekant RA, Frost MH, et al. Flat epithelial atypia and risk of breast cancer: A Mayo cohort study. *Cancer*. 2015;121(10):1548-55.
15. Pollan M, Ascunce N, Ederra M, Murillo A, Erdozain N, Alés-Martínez J, et al. Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study. *Breast Cancer Res*. 2013;15(1):R9.
16. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 1994;139(8):819-35.
17. Giudici F, Scaggiante B, Scomersi S, Bortul M, Tonutti M, Zancanati F. Breastfeeding: a reproductive factor able to reduce the risk of luminal B breast cancer in premenopausal White women. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(3):217-24.
18. Scheele F, Burger CW, Kenemans P. Postmenopausal hormone replacement in the woman with a reproductive risk factor for breast cancer. *Maturitas*. 1999;33(3):191-6.
19. Butt S, Borquist S, Anagnostaki L, Landberg G, Manjer J. Parity and age at first childbirth in relation to the risk of different breast cancer subgroups. *Int J Cancer*. 2009;125(8):1926-34.
20. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvale G, Lund E, Meirik O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer*. 1990;46(4):597-603.
21. Hsieh C, Pavia M, Lambe M, Lan SJ, Colditz GA, Ekblom A, et al. Dual effect of parity on breast cancer risk. *Eur J Cancer*. 1994;30A(7):969-73.
22. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PH, Biessy C, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(4):1071-82.
23. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*. 2010;304(15):1684-92.
24. Skol AD, Sasaki MM, Onel K. The genetics of breast cancer risk in the post-genome era: thoughts on study design to move past BRCA and towards clinical relevance. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):99.
25. Balmana J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6:vi31-4.
26. Thompson ER, Rowley SM, Li N, McNerny S, Devereux L, Wong-Brown MW, et al. Panel Testing for Familial Breast Cancer: Calibrating the Tension Between Research and Clinical Care. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1455-9.
27. Lebeau A, Kriegsmann M, Burandt E, Sinn HP. Invasive breast cancer: the current WHO classification. *Pathologe*. 2014;35(1):7-17.



28. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(3):170-8.
29. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol.* 2015;8:23-31.
30. Zengel B, Yararbas U, Duran A, Uslu A, Eliyatkin N, Demirkiran MA, et al. Comparison of the clinicopathological features of invasive ductal, invasive lobular, and mixed (invasive ductal + invasive lobular) carcinoma of the breast. *Breast Cancer.* 2015;22(4):374-81.
31. O'Malley FP. Lobular neoplasia: morphology, biological potential and management in core biopsies. *Mod Pathol.* 2010;23 Suppl 2:S14-25.
32. Du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW. Invasive lobular carcinomas of the breast--the prognosis of histopathological subtypes. *Br J Cancer.* 1989;60(4):605-9.
33. Johnson H Jr, Massod S, Belluco C, Abou-Azama AM, Dee S, Kahn L, et al. Prognostic factors in node-negative breast cancer. *Arch Surg.* 1992;127(12):1386-91.
34. Rowlings PA, Williams SF, Antman KH, Fields KK, Fay JW, Reed E, et al. Factors correlated with progression-free survival after high-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer. *JAMA.* 1999;282(14):1335-43.
35. Stewart JF, King RJ, Sexton SA, Millis RR, Rubens RD, Hayward JL. Oestrogen receptors, sites of metastatic disease and survival in recurrent breast cancer. *Eur J Cancer.* 1981;17(4):449-53.
36. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):1973-9.
37. Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, Pugliano L, Fumagalli D, de Azambuja E, et al. Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2794-803.
38. Menard S, Casalini P, Campiglio M, Pupa S, Agresti R, Tagliabue E. HER2 overexpression in various tumor types, focussing on its relationship to the development of invasive breast cancer. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 1:S15-9.
39. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobaqi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009;14(4):320-68.
40. Siziopikou KP, Anderson SJ, Cobleigh MA, Julian TB, Arthur DW, Zheng P, et al. Preliminary results of centralized HER2 testing in ductal carcinoma in situ (DCIS): NSABP B-43. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(2):415-21.
41. Borgquist S, Zhou W, Jirström K, Amini RM, Sollie T, Sorlie T, et al. The prognostic role of HER2 expression in ductal breast carcinoma in situ (DCIS); a population-based cohort study. *BMC Cancer.* 2015;15:468.
42. Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(12):906-20.
43. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177-82.
44. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997-4013.
45. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
46. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2784-95.
47. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):736-50.
48. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(19):10869-74.
49. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(14):8418-23.
50. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717-29.
51. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2005-14.
52. AJCC Cancer Staging Handbook. En: Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* Seventh Edition. 2010.
53. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer.* 1991;67(4):869-72.
54. Klotz. *Ueber mastitis carcinomatosa gravidarum et lactatum.* Diss Halle-Wittenberg, 1869.
55. Balasch J, Gratacos E. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24(3):187-93.
56. Registries and Statistics: The Medical Birth Registry: Annual Reports: Maternal age. Disponible en: <http://www.fhi.no/mfr>
57. Ventura SJ, Curtin SC, Abma JC, Henshaw SK. Estimated pregnancy rates and rates of pregnancy outcomes for the United States, 1990-2008. *Natl Vital Stat Rep.* 2012;60(7):1-21.
58. Instituto Nacional de Estadística. Indicadores de fecundidad. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1579>
59. Cancer in Norway 2009. Special issue: Cancer screening in Norway. (Haldorsen T, ed). *Cancer Registry of Norway, Oslo, 2011.* Disponible en: [https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/special-issue/special\\_issue\\_cancer\\_in\\_norway\\_2009.pdf](https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/special-issue/special_issue_cancer_in_norway_2009.pdf)
60. Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3):568-72.
61. Eibye S, Kjaer SK, Mellekjaer L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol.* 2013;122(3):608-17.
62. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer.* 2006;42(2):126-40.
63. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):45-51.
64. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, Stavrou E, Black K, Morris J, et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in

- Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG*. 2012;119(13):1572-82.
65. Gennari A, Costa M, Puntoni M, Paleari L, De Censi A, Sormani MP, et al. Breast cancer incidence after hormonal treatments for infertility: systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(2):405-13.
66. Stewart LM, Holman CD, Hart R, Bulsara MK, Preen DB, Finn JC. In vitro fertilization and breast cancer: is there cause for concern? *Fertil Steril*. 2012;98(2):334-40.
67. van den Belt-Dusebout AW, Spaan M, Lambalk CB, Kortman M, Laven JS, van Santbrink EJ, et al. Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization and Long-term Risk of Breast Cancer. *JAMA*. 2016;316(3):300-12.
68. Tanday S. IVF treatment not linked to breast cancer. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):e375.
69. Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;108(3):333-8.
70. Loibl S, Han SN, van Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):887-96.
71. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(2):321-8.
72. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: physiologic changes and common benign entities. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(2):329-36.
73. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra JH, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi160-70.
74. Wang PI, Chong ST, Kiehl AZ, Kelly AM, Knoepf UD, Mazza MB, et al. Imaging of pregnant and lactating patients: part 1, evidence-based review and recommendations. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(4):778-84.
75. Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, D'Orsi CJ, Karellos A. Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. *Radiology*. 2008;246(2):434-43.
76. Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, Novack DH, Palta JR, Wagner LK, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med Phys*. 1995;22(1):63-82.
77. Colletti PM, Lee KH, Elkayam U. Cardiovascular imaging of the pregnant patient. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(3):515-21.
78. Han SN, Lotgerink A, Gziri MM, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Med*. 2012;10:86.
79. Collins JC, Liao S, Wile AG. Surgical management of breast masses in pregnant women. *J Reprod Med*. 1995;40(11):785-8.
80. Taylor D, Lazberger J, Ives A, Wylie E, Saunders C. Reducing delay in the diagnosis of pregnancy-associated breast cancer: how imaging can help us. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2011;55(1):33-42.
81. Azim HA Jr, Brohée S, Peccatori FA, Desmedt C, Loi S, Lambrechts D, et al. Biology of breast cancer during pregnancy using genomic profiling. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(4):545-54.
82. De la Haba J, Ruiz A, Pollan M, Prat A, Rojo F, Martin M, et al. Gestational breast cancer: distinctive molecular and clinico-epidemiological features. GEICAM/2012-03 study. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 6): 154PD.
83. Cordoba O, Llorba E, Saura C, Rubio I, Ferrer Q, Cortés J, et al. Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *Breast*. 2013;22(4):515-9.
84. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B, Kuhl C, Denkeert C, et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. *JAMA Oncol*. 2015;1(8):1145-53.
85. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet*. 2012;379(9815):570-9.
86. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev*. 2005;31(6):439-47.
87. Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg*. 1985;120(11):1221-4.
88. Litton JK, Warneke CL, Hahn KM, Palla SL, Kuerer HM, Perkins GH, et al. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. *Oncologist*. 2013;18(4):369-76.
89. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Giermek J, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol*. 2013;31(20): 2532-9.
90. Azim HA Jr, Botteri E, Renne G, Dell'orto P, Rotmensz N, Gentilini O, et al. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: a case-control study. *Acta Oncol*. 2012;51(5):653-61.
91. Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W, Pentheroudakis G, Pavlidis N, Peccatori FA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(7): 834-42.
92. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer*. 2006;106(2):237-46.
93. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3158-68.
94. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2008;178:183-94.
95. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Burke B, Sutcliffe SB, et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(3):781-7.
96. Raphael J, Trudeau ME, Chan K. Outcome of patients with pregnancy during or after breast cancer: a review of the recent literature. *Curr Oncol*. 2015;22(Suppl 1):S8-S18.
97. Ni Mhuireachtaigh R, O'Gorman DA. Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery. *J Clin Anesth*. 2006;18(1):60-6.
98. Toesca A, Gentilini O, Peccatori F, Azim HA Jr, Amant F. Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. *Gynecol Surg*. 2014;11(4):279-84.
99. Lohsiriwat V, Peccatori FA, Martella S, Azim HA Jr, Sarno MA, Galimberti V, et al. Immediate breast reconstruction with expander in pregnant breast cancer patients. *Breast*. 2013;22(5):657-60.
100. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G, Smeets A, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31(3):232-6.
101. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):855-61.

102. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery*. 2002;131(1):108-10.
103. Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol*. 2008;87(1):3-16.
104. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, Ferrari M, Baio SM, Cacciolo M, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol*. 2004;15(9):1348-51.
105. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):78-83.
106. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):561-4.
107. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol*. 2000;27(6):623-32.
108. Morita ET, Chang J, Leong SP. Principles and controversies in lymphoscintigraphy with emphasis on breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2000;80(6):1721-39.
109. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J*. 2008;14(3):250-4.
110. Han SN, A.F., Sangalli C, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer treatment during pregnancy-on behalf of the International Network of Cancer, Infertility and Pregnancy (INICIP) and the German Breast Group (GBG). *Ann Oncol*. 2014;25 (Suppl 4):26PD.
111. Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L, Troyan S, Rhei E, Economy KE, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(8):2506-11.
112. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):555-63.
113. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):328-33.
114. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Pregnancy and medical radiation. ICRP Publication 84. *Ann ICRP*. 2000. 30: p. 1-43.
115. Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N, Halaska M, Heyns L, Van Bree R, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(10):1338-45.
116. van Hasselt JG, van Calsteren K, Heyns L, Han S, Mhallem Gziri M, Schellens JH, et al. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2059-65.
117. Isoherranen N, Thummel KE. Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metab Dispos*. 2013;41(2):256-62.
118. Loibl SH, Mayer K, MacMillan K, Gyapong S, Luebbe K, Weiss C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for patients with breast cancer during pregnancy (BCP). *J Clin Oncol*. 2014;32(5 Suppl): abs 1071.
119. Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, et al. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a baboon model. *Gynecol Oncol*. 2010;119(3):594-600.
120. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):683-9.
121. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J*. 2010;16(1):76-82.
122. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006;107(6):1219-26.
123. Peccatori FA, Azim HA Jr, Scarfone G, Gadducci A, Bonazzi C, Gentilini O, et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(3):591-4.
124. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4192-7.
125. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer JM, Serreau R, Goldwasser F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol*. 2010;21(2):425-6.
126. Van Calsteren K, Berteloot P, Hanssens M, Vergote I, Amant F, Ganame J, et al. In utero exposure to chemotherapy: effect on cardiac and neurologic outcome. *J Clin Oncol*. 2006; 24(12):e16-7.
127. Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, Pina L, Alcazar JL, López G. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(2):215-8.
128. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. *Cancer*. 1999;86(11):2266-72.
129. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther*. 1997;74(2):207-20.
130. D'Incalci M, Sessa C, Colombo N, de Palo G, Semprini AE, Pardi G. Transplacental passage of cyclophosphamide. *Cancer Treat Rep*. 1982;66(8):1681-2.
131. Services, U.d.o.h.a.h. NTP Monograph: Developmental effects and pregnancy outcomes associated with cancer chemotherapy use during pregnancy. NTP Monograph. 2013(2):i-214.
132. Van Calsteren K, Verbesselt R, Van Bree R, Heyns L, de Bruijn E, de Hoon J, et al. Substantial variation in transplacental transfer of chemotherapeutic agents in a mouse model. *Reprod Sci*. 2011;18(1):57-63.
133. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Dimitrakakis C, Tsiginou A, Zografos CG, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Clin Breast Cancer*. 2013;13(1):16-23.
134. Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, Somer R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3016-23.
135. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(16):1663-71.
136. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):747-56.
137. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33(1):13-21.



138. Cardonick E, Gilmandyar D, Somer RA. Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(6):1267-72.
139. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v232-43.
140. Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med.* 2013;368(9):814-23.
141. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS, et al. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007;357(12):1179-89.
142. Cardonick E, Irfan F, Torres N. The use of Neupogen (filgrastim) or Neulasta (pegfilgrastim) during pregnancy during pregnancy when chemotherapy is indicated for maternal cancer treatment. *J Cancer Ther.* 2012;3(2):157-61.
143. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004;5(5):283-91.
144. Chan LY, Fok WY, Wong JT, Yu CM, Leung TN, Lau TK. Reference charts of gestation-specific tissue Doppler imaging indices of systolic and diastolic functions in the normal fetal heart. *Am Heart J.* 2005;150(4):750-5.
145. Gardiner HM, Pasquini L, Wolfenden J, Barlow A, Li W, Kulinskaya E, et al. Myocardial tissue Doppler and long axis function in the fetal heart. *Int J Cardiol.* 2006;113(1):39-47.
146. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):256-64.
147. Amant F, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1824-34
148. Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2009;86(4):328-44.
149. Azim HA Jr, Azim H, Peccatori FA. Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6(6):821-6.
150. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(2):349-57.
151. Press MF, Cordon-Cardo C, Slamon DJ. Expression of the HER-2/neu proto-oncogene in normal human adult and fetal tissues. *Oncogene.* 1990;5(7):953-62.
152. Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist.* 2011;16(11):1547-51.
153. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-99.
154. Llorba E, Carreras E, Gratacós E, Juan M, Astor J, Vives A, et al. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int.* 2009;2009:275613.
155. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2005;46(5):1077-85.
156. Papageorgiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaidis KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002; 12(2):78-88.
157. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(5):1359-75.
158. Diab AE, ElBehery MM, Ebrahiem MA, Shehata AE. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;102(2):146-51.
159. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Gonçalves LF, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):326.e1-13.
160. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13-22.
161. Mao Y K, Zhao BW, Wang B. Z-Score Reference Ranges for Angular M-Mode Displacement at 22-40 Weeks' Gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2017;41(2):115-26.
162. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. 2010.
163. Ficha técnica de Herceptin®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf)
164. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4189-98.
165. Russell JR, Stabin MG, Sparks RB. Placental transfer of radiopharmaceuticals and dosimetry in pregnancy. *Health Phys.* 1997;73(5):747-55.
166. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3.ª ed. San Antonio: N Pearson; 2006.
167. Wechsler D. WPPSI-IV, Escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria. Madrid: NCS Pearson; 2012.
168. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3308-14.
169. Balmaña J, Díez O, Castiglione M, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations. *Ann Oncol.* 2009;20 (Suppl 4):iv19-iv20.
170. Valentini A, Lubinski J, Byrski T, Ghadirian P, Moller P, Lynch HT, et al. The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(1):175-85.
171. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita ATN, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med.* 2016;374:1311-20.
172. Rugsiprakam P, Laopaiboon M, Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Pratt JJ. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Sys Rev.* 2015;(9):CD011448.
173. Lawson M, Kern F Jr, Everson GT. Gastrointestinal transit time in human pregnancy: prolongation in the second and third trimesters followed by postpartum normalization. *Gastroenterology.* 1985;89(5):996-9.
174. Prather CM. Pregnancy-related constipation. *Current Gastroenterology Reports.* 2004;6(5):402-4.
175. Tjokrowidjaja A, Lee CK, Houssami N, Lord S. Metastatic breast cancer in young women: a population-based cohort study to describe risk and prognosis. *Intern Med J.* 2014;44(8):764-70.



---

## 9. ANEXOS



## ANEXO 1.

Versión vigente de proyecto presentado y aprobado por el CEIC del HUVH, incluyendo hoja de información al paciente y consentimiento informado

Proyecto de investigación titulado

*“Estudi càncer de mama diagnosticat durant la gestació”*

V09-E

Investigador principal: Dr. O. Córdoba

Servicio de ginecología promotor: **Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad**

### Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento de factores pronósticos, diagnósticos y terapéuticos que puedan influir en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama durante la gestación y a los fetos de las mismas.



## Beneficios:

Es posible que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la identificación de posibles factores relacionados con *el cáncer de mama diagnosticado durante la gestación* podría beneficiar en un futuro a otras pacientes que la sufren y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

## Procedimientos del estudio:

Si usted lo autoriza, se recogerán los datos de su historia clínica y se incluirán en una base de datos en la que su identidad estará codificada y que se utilizará solo para los fines del estudio. Se le realizarán cuestionarios sobre la tolerancia a los efectos secundarios de la quimioterapia.

Si usted decide participar en este estudio, se le realizarán extracciones de sangre durante el embarazo. Para ello se le extraerán dos tubos adicionales de sangre (16 ml aprox.) después de cada ciclo de quimioterapia y/o antes de la cirugía. Las muestras obtenidas se almacenarán, si usted lo autoriza, para estudios posteriores que se detallan en el apartado de uso de muestras.

De la misma manera, si usted lo autoriza, se recogerá una muestra de sangre del cordón umbilical de su recién nacido que se almacenará para los estudios posteriores que se detallan en el apartado de uso de muestras.

En el caso de que fuera necesario extraer líquido amniótico o sangre por algún motivo clínico (es decir, por la evolución del embarazo, no por motivos de investigación), le pedimos autorización para guardar una parte de la muestra extraída para investigación. Las muestras obtenidas se almacenarán, si usted lo autoriza, para estudios posteriores que se detallan en el apartado de uso de muestras.

A las 35 semanas se realizará una RM cerebral que nos informará del desarrollo neurológico prenatal.

Después del nacimiento se le propondrá realizar un test de desarrollo neuroconductual a su hijo.

## Molestias y posibles riesgos:

En el caso de que acceda a la toma de sangre, la extracción de la misma le puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y ocasionar un

pequeño hematoma o una leve infección que desaparece en pocos días. Más raramente, puede aparecer mareo en el momento de la extracción de sangre.

La RM cerebral fetal se considera segura a las 35 semanas de gestación. No se han observado hasta la fecha efectos nocivos sobre el feto.

En el caso de que acceda a la recogida de sangre de cordón umbilical, dicha extracción de la muestra no implica ningún riesgo para su recién nacido. La extracción se hace después de pinzar y cortar el cordón umbilical. Solo se recoge la sangre que queda en el cordón umbilical, con lo que el recién nacido no se ve afectado en absoluto. En caso de no participar, se desechará la sangre que quede en el cordón después de pinzar y cortarlo.

### **Protección de datos personales:**

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por el Dr. O. Córdoba. El acceso a dicha información quedará restringido al Dr. O. Córdoba y su equipo de investigación autorizado, que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al Dr. O. Córdoba.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informada, su decisión se respetará.

### **Uso futuro de las muestras:**

Además, le pedimos su consentimiento para que autorice al investigador a almacenar su muestra para realizar otros estudios relacionados con el cáncer de mama diagnosticado durante la

gestación. Las muestras se almacenarán como colección de muestras (Registro Nacional de Biobancos C0003722) en el Vall d'Hebron Institut de Recerca i el responsable de los datos será el Dr. O. Córdoba del servicio de ginecología. Sus datos se mantendrán codificados a fin de garantizar la confidencialidad en su utilización cuando el material biológico obtenido se utilice en estas investigaciones, tal como prevé la legislación vigente.

Su muestra solo se utilizará en proyectos de investigación aprobados por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital. Dichos estudios consistirán en:

- Muestras maternas: presencia de factores predictores de respuesta al tratamiento y de factores pronósticos de evolución del cáncer de mama. Presencia de células circulantes fetales. También se realizarán estudios de factores angiogénicos y de estrés oxidativo que esperamos serán útiles en el pronóstico de evolución de la gestación y en la decisión de dar o no dar más quimioterapia.
- Muestras fetales: presencia de células circulantes cancerosas maternas, presencia de factores predictores de daño cardíaco, factores angiogénicos y de estrés oxidativo, concentración de los fármacos administrados y de sus efectos sobre el organismo fetal.

Si necesita más información sobre este estudio, puede contactar con el investigador responsable, el Dr. O. Córdoba del Servicio de Ginecología i Obstetricia. Tel. 93 489 31 74.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite, y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

## **Contactos telefónicos posteriores:**

Finalmente, le pedimos su consentimiento para que en el futuro contactemos telefónicamente con usted con el objetivo de saber su evolución y la de su hijo/hija. A través de estas llamadas si usted ya no se controla en el hospital, podremos confirmar su estado de salud, el de su hijo y conocer el crecimiento y desarrollo de su hijo/hija.

## Derecho de revocación del consentimiento:

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Si cambia de opinión después de dar sangre para el almacenamiento y estudios posteriores, puede pedir que se destruya su muestra y la de su hijo; para ello puede contactar con el Dr. O. Córdoba del Servicio de Ginecología en el tel. 93 489 31 74.

### Consentimiento informado pacientes participantes en: **Estudi sobre càncer de mama diagnosticat durant la gestació**

Yo \_\_\_\_\_

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He hablado con el Dr. O. Córdoba.

Entiendo que mi participación es **voluntaria**.

Entiendo que me puedo **retirar** del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por eso decido (marque lo que proceda):

### Respecto a mi sangre:

- Autorizar su extracción, análisis y almacenamiento para uso futuro.
- No autorizar su extracción, análisis y almacenamiento para uso futuro.

### Respecto a la sangre de cordón de mi hijo/a:

- Autorizar su extracción, análisis y almacenamiento para uso futuro.
- No autorizar su extracción, análisis y almacenamiento para uso futuro.

### **Respecto a las muestras biológicas fetales extraídas por motivos clínicos (líquido amniótico o sangre fetal):**

- Autorizar su análisis y almacenamiento para uso futuro.
- No autorizar su análisis y almacenamiento para uso futuro.

### **Respecto a la resonancia magnética cerebral fetal al final de la gestación:**

- Autorizar su realización.
- No autorizar su realización.

### **Respecto a los contactos telefónicos posteriores para información surgida de mis muestras:**

- Autorizar contactos telefónicos futuros en caso de que aparezca información que se considere oportuno informarme.
- No autorizar contactos telefónicos futuros en caso de que aparezca información que se considere oportuno informarme.

### **Respecto a los contactos telefónicos posteriores para obtener información de mi seguimiento y de mi hijo/a:**

- Autorizar contactos telefónicos futuros con el objetivo de recabar información de mi evolución y de mi hijo/a.
- No autorizar contactos telefónicos futuros con el objetivo de recabar información de mi evolución y de mi hijo/a.

### **Respecto a los controles de evaluación neuroconductual de mi hijo/a:**

- Autorizar su realización.
- No autorizar su realización.

Fecha y firma de la participante

Fecha y firma del investigador









