

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de mama en el embarazo: Artículo
de Revisión**

AUTOR: Silva Azabache, Diana Lucía

ASESOR: Rodríguez Barboza, Héctor

Trujillo-Perú

2020

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN EL EMBARAZO: ARTÍCULO DE REVISIÓN

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BREAST CANCER IN PREGNANCY: A REVIEW ARTICLE

Diana Silva Azabache, Héctor Rodríguez Barboza.

RESUMEN

El cáncer de mama asociado al embarazo (PABC) es una de las neoplasias más comunes durante el periodo de gestación y un año después del parto. Se ha descrito la influencia de la edad como factor de riesgo para cáncer de mama y se reconoce el rol protector de la lactancia. Ambas condiciones afectadas por la profesionalización y la reivindicación profesional y laboral de la mujer, retrasan la maternidad y la lactancia. Lo que produce un incremento constante en la incidencia de PABC. Ante una patología tan frecuente como compleja se requieren de protocolos estandarizados que faciliten el diagnóstico y tratamiento oportuno.

Existen múltiples experiencias con diferentes recomendaciones diagnósticas y terapéuticas. Con el objetivo de determinar cuál es el tratamiento actual del cáncer de mama durante el embarazo; Se realizó la búsqueda de información con las palabras clave “cáncer de mama asociado al embarazo”, en 2 motores de búsqueda como Pubmed y ScienceDirect, en castellano e inglés. Seleccionando 38 artículos de interés, correspondientes a 30 ensayos clínicos, 02 protocolos y 06 guías terapéuticas.

Se concluye que el diagnóstico y el tratamiento del cáncer durante el embarazo, debe incluir pautas de manejo integral individualizado para cada paciente, buscando la máxima efectividad del tratamiento con el menor daño al feto. El cual debe ser realizado por un equipo multidisciplinario en el cual no debiera faltar un oncólogo clínico.

Palabras clave: Cáncer de mama, Embarazo.

ABSTRACT

Pregnancy-related breast cancer (PABC) is one of the most common neoplasms during the gestation period and one year after delivery. The influence of age as a risk factor for breast cancer has been described and the protective role of breastfeeding is recognized. Both conditions affected by the professionalization and professional and labor demands of women, delay motherhood and breastfeeding. Which produces a constant increase in the incidence of PABC. Faced with a pathology as frequent as it is complex, standardized protocols are required to facilitate timely diagnosis and treatment.

There are multiple experiences with different diagnostic and therapeutic recommendations. In order to determine what is the current treatment for breast cancer during pregnancy; The information search was carried out with the keywords "breast cancer associated with pregnancy", in 2 search engines such as Pubmed and ScienceDirect, in Spanish and English. Selecting 38 articles of interest, corresponding to clinical trials, protocols and therapeutic guides. It is concluded that the diagnosis and treatment of cancer during pregnancy should include individualized comprehensive management guidelines for each patient, seeking the maximum effectiveness of the treatment with the least damage to the fetus. Which should be performed by a multidisciplinary team in which a clinical oncologist should not be missing.

Keywords: Breast cancer, Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las neoplasias que se asocian con mayor frecuencia al embarazo. El cáncer de mama asociado al embarazo (PABC) es aquel que se diagnostica durante la gestación o en el año siguiente al parto; aunque es de aparición poco común y se diagnostica en 1 de cada 3000 embarazos ^[1]. Esta problemática se ve cada vez con un mayor incremento de su prevalencia, relacionada con el aplazamiento de la maternidad hasta casi el final de la edad reproductiva ^{[2][3]}. Debido a los cambios producidos por el embarazo, los síntomas con frecuencia se confunden y esto puede causar un retraso en el diagnóstico; lo que se refleja en un peor pronóstico materno ^[4]. El tratamiento de la PABC pone en evaluación una serie de aspectos éticos y psicológicos que compromete a la madre y al feto ^[5]. Por tanto, es indispensable tener en cuenta el manejo integral de la PABC.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de información en Pubmed y ScienceDirect de todos los artículos publicados desde el año 2015 hasta agosto del año 2020. Empleándose como términos de búsqueda: EMBARAZO, CANCER DE MAMA. Se seleccionaron los artículos que contenían información relacionada con los métodos diagnósticos, tratamiento y enfoques actuales de la PABC, escritos en español o en inglés. Se recopilaron 54 artículos de los cuales se revisaron el resumen, introducción y resultados; de los cuales 12 artículos se descartaron por no tener relación directa con el tema y 04 artículos por no tener acceso. Finalmente, se consideraron 38 artículos entre 06 guías clínicas, 02 protocolos, 22 investigaciones originales y 08 revisiones narrativas.

RESULTADOS

CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO

El cáncer de mama es uno de los tipos de cáncer que más afectan a la población femenina, presentando una incidencia de 1,7 millones al año y son la cuarta parte de todos los casos de cáncer a nivel mundial ^[6]. En Perú, la incidencia de cáncer de mama es de 28 casos por 100,000 habitantes, con una tasa de mortalidad de 8.5 casos por 100, 000 habitantes al año ^{[7][8]}. El cáncer de mama asociado al embarazo (PABC), es aquel que se diagnostica durante el periodo de gestación o en el año siguiente al parto. Aunque es una de las neoplasias más comunes detectadas en el embarazo, sigue siendo de aparición poco común; presentándose 1 caso de cáncer por cada 1.000 embarazos y en aproximadamente 1 de cada 3000 embarazos se diagnostica PABC, presentando una incidencia del 0,2%-0,4% de los casos de cáncer de mama ^[9]. Así mismo, Murgia y col. en una cohorte obtuvieron una incidencia bruta de 127,1 por 100.000 embarazos; de los cuales 19,2 fueron diagnosticados de cáncer durante el embarazo y 107,9 por 100.000 embarazos en el posparto; siendo el cáncer de mama el más frecuente, con una incidencia de 37,7 casos por 100.000 embarazos ^[10].

Las neoplasias malignas que coexisten con el embarazo a menudo representan un gran reto para el sistema de salud, debido a la falta de estudios aleatorizados; todos los datos obtenidos derivan de informes de casos, estudios observacionales y registros de población. La PABC, a pesar de ser rara, se espera que la incidencia vaya en aumento; conforme las mujeres retrasan la primera gestación ^[11]. Diversos estudios han dado a conocer que las mujeres diagnosticadas con PABC, presentan con frecuencia ciertas características relacionadas con el tumor; como

receptor de estrógeno negativo, gran tamaño tumoral, mayor grado y afectación de ganglios linfáticos con metástasis a distancia. Todo esto se relaciona con un pobre pronóstico en comparación con las mujeres sin PABC, sobre todo en los casos diagnosticados en el posparto [12] [13].

FACTORES ASOCIADOS A PABC

Últimamente, se está poniendo atención en los factores asociados con la mayor tendencia a desarrollar cáncer de mama en el embarazo, como la historia reproductiva de la mujer relacionada con el menor número de hijos y el inicio de la gestación a edades más tardías. Se ha asociado a la PABC con un mayor tamaño del tumor, debido a la influencia de las hormonas estimuladas durante la gestación, como la progesterona y el estrógeno. Algunos estudios han expresado la asociación existente en los genes que son regulados por hormonas, presentes en el epitelio tumoral y que están implicados en la proliferación de las células, las funciones metabólicas, la agresividad de la enfermedad y la recurrencia del tumor [14]. Los diferentes tipos de cáncer de mama se originan por daño celular de los conductos mamarios (50 a 70% de los tumores) o lobulillos (10 a 15%), clasificándolos como carcinomas. [15]

El embarazo cuando se da en edades tempranas o antes de los 20 años, ofrece una protección contra el cáncer de mama disminuyendo el riesgo en un 50% a diferencia de las mujeres nulíparas, y esta protección aumenta en un 10% por cada embarazo adicional. Se observa todo lo contrario en mujeres que tienen su primer embarazo después de los 35 años, presentando un riesgo incrementado para el desarrollo de cáncer mamario. [15]

El cáncer de mama posparto, relaciona el incremento de su incidencia con la influencia de antecedentes familiares de cáncer de mama y este riesgo se triplica en mujeres mayores de 30 años en su primer embarazo, comparado a mujeres sin antecedentes de la enfermedad. Además, aquellas con mutaciones de los genes de susceptibilidad al cáncer de mama BRCA1/BRCA2, también presentan un incremento del riesgo de cáncer de mama en el posparto. Se ha relacionado estos efectos del embarazo sobre el cáncer de mama en mujeres jóvenes, a un efecto cruzado donde la incidencia de cáncer de mama se incrementa en los primeros meses después del embarazo, pero ofrece posteriormente una protección a largo plazo; ocurre todo lo contrario en mujeres mayores de 35 años donde se pierde este efecto cruzado y se produce un incremento constante de riesgo de cáncer de mama. Se ha planteado que la ocurrencia de estos eventos en el posparto asociado a las mayores tasas de desarrollo de metástasis en estas mujeres, está relacionada con la involución de la glándula mamaria; este es un proceso de regresión de la glándula diferenciada que se desarrolla posterior al cese de la lactancia hasta llegar a un estado previo al embarazo con una serie de mecanismos de apoptosis y remodelación celular. [16]

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE PABC

En el embarazo se llevan a cabo procesos de crecimiento y diferenciación epitelial de la glándula mamaria, encargados de prepararla para la futura lactancia. Todos estos cambios fisiológicos producen el aumento de la densidad y el volumen mamario generando dolor a la palpación, lo que hace más difícil la realización de una adecuada evaluación clínica; evitando o retrasando con frecuencia la oportuna identificación de alguna masa sospechosa. La mayoría de las masas que se identifican en mujeres gestantes son benignas, y entre los principales diagnósticos diferenciales de las masas en mamas de mujeres gestantes se encuentra el fibroadenoma, lipoma, galactocele, absceso y cáncer de mama. ^[17]

El cáncer de mama en el embarazo comúnmente se presenta mediante un bulto indoloro, que casi siempre se percibe a través del autoexamen o en una de las primeras visitas obstétricas. Este hallazgo no debe ser atribuido a los cambios normales del embarazo, de lo contrario puede conducir a una demora en el diagnóstico y todo examen de mama debe incluir siempre la evaluación de las axilas. Los procedimientos para descartar el cáncer de mama en mujeres embarazadas cuando se encuentra alguna anormalidad mamaria, son el examen físico, estudio de imágenes y el análisis histológico. ^[18]

DIAGNÓSTICO DE PABC

La PABC con frecuencia presenta un retraso en el diagnóstico y continúa siendo un desafío, debido a los cambios morfofisiológicos producidos en mamas de gestantes y mujeres en periodo posparto. Todo esto sumado a la falta de conocimiento y a una menor solicitud de pruebas de imagen o pruebas histológicas oportunas, trae como consecuencia neoplasias malignas más avanzadas con tumores de mayor tamaño en el momento del diagnóstico comparados con casos sin PABC. Es importante mencionar que aproximadamente los dos tercios de los casos de PABC se diagnostican en el posparto, mayormente en los primeros seis meses. ^[19]

ULTRASONIDO

El estudio de imagen más usado en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, cuando se trata de un problema de mamas, es la ecografía; la cual sirve para diferenciar si se trata de tejido mamario normal o de una masa sospechosa de malignidad. La ecografía tiene una sensibilidad de 100% para el diagnóstico de PABC. Algunas características ecográficas, según los descriptores del Sistema de datos e informes de imágenes de mama ecográficas (BI-RADS), como la forma irregular, orientación antiparalela y bordes espiculados son altamente sugerentes de malignidad en mujeres sin PABC; al contrario de las lesiones benignas que presentan el margen circunscrito,

forma ovalada y orientación paralela. Aunque se han observado algunas alteraciones en las características ecográficas del cáncer de mama debido a los cambios típicos de la mama en el embarazo y la lactancia, como orientación paralela y realce acústico posterior en el 58% y 63% de los casos de PABC, respectivamente. ^[19]

MAMOGRAFÍA

En el embarazo se produce un aumento del tamaño de las glándulas mamarias y su peso se duplica a 400mg, produciendo un aumento en la dureza y espesor de la mama, haciendo más difícil la interpretación de las imágenes mamográficas en mujeres embarazadas. La mamografía es una prueba de imagen que puede hacerse en mujeres embarazadas, con el uso de protección abdominal; aunque no es aconsejable por su difícil interpretación en gestantes, puede revelar características bastante útiles para el diagnóstico del cáncer de mama, como la asimetría en la densidad, algunas calcificaciones, engrosamiento de la piel y linfadenopatías axilares; bastante útiles para el diagnóstico de PABC. ^[20]

HISTOPATOLOGÍA

Ante cualquier caso sospechoso de malignidad, es necesario llevar a cabo una biopsia central guiada por ecografía, ya que el Gold estándar para el diagnóstico de PABC, es el análisis histopatológico. El tipo histológico más común presente en la PABC es el carcinoma ductal invasivo, abarcando un 80-90% de todos los casos registrados. Además, presentan una mayor prevalencia de receptores hormonales negativos, HER2 positivos y Ki67 positivos (Ki67 > 14%). Todo esto genera mayor prevalencia de subtipo de cáncer de mama triple negativo en mujeres con PABC. ^[21]

ESTADIFICACIÓN

Los estudios de imagen útiles para evaluar el estadio de la enfermedad, solo se deben usar durante el embarazo cuando la sospecha de metástasis es alta y puede cambiar la opción terapéutica. Entonces, para la búsqueda de metástasis en pacientes con PABC, se utiliza imágenes como la radiografía de tórax, ecografía hepática y resonancia magnética (RM) ósea, ninguna con exposición fetal; sólo cuando los resultados de la RM no son definitivos se puede usar la gammagrafía ósea. ^[21]

TRATAMIENTO DE LA PABC

Las mujeres con PABC debido a una demora en el diagnóstico, con mayor frecuencia son diagnosticadas en estadios avanzados y en comparación con las mujeres no gestantes tienen

más probabilidad de desarrollar metástasis; complicando su pronóstico. Es por esto que el tratamiento de PABC es un reto que implica la seguridad para el feto, pero con menos resultados para la madre; aumentando el riesgo de metástasis a nivel de los ganglios con solo 1 a 2 meses de retraso en el tratamiento^[22] ^[23]. Debido a que cada vez más mujeres postergan la maternidad y aumenta el riesgo de PABC, se evalúan una serie de aspectos éticos y psicológicos con riesgos y beneficios tanto para la madre como para el feto; donde la madre habitualmente se niega a iniciar el tratamiento con la prioridad de no afectar el desarrollo fetal, complicando cualquier tratamiento^[24]. El cáncer de mama tiene tres opciones de tratamiento: cirugía, terapia sistémica (quimioterapia y terapias dirigidas) y radiación; aunque esta última no es recomendada durante el embarazo. El tratamiento de la PABC plantea la necesidad de trabajar con un equipo multidisciplinario que busque igualdad en la salud de la madre y el feto. ^[25] ^[26]

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es la base terapéutica para el cáncer de mama, genera una exposición mínima del feto, y anteriormente se consideraba como tratamiento ideal a la mastectomía más linfadenectomía axilar según el estadio de la enfermedad. Pero hoy en día, la opción de conservar la mama (tumorectomía) se presenta como una buena alternativa de tratamiento para mujeres que presentan la enfermedad en estadios tempranos ^[26]. Destacando que este procedimiento se indica mayormente en el segundo y tercer trimestre, debido a la necesidad de continuar posteriormente con la radioterapia; la cual se debe aplazar hasta el periodo posparto. ^[27]

La biopsia de ganglio linfático centinela (BSGC) en el embarazo no cuenta con grandes estudios que apoyen su seguridad. Pero en un estudio realizado en 12 gestantes se respaldó su seguridad usando linfogammagrafía con nanocoloides de ^{99m}Tc, en el cual los recién nacidos no presentaron malformaciones ni bajo peso. Contrariamente al uso del tinte azul, relacionado con reacciones de anafilaxia materna. ^[27]

Terapia sistémica

Si bien el tratamiento quirúrgico se puede llevar a cabo en cualquier etapa durante el embarazo sin generar daño en el desarrollo fetal, la quimioterapia administrada en mujeres gestantes presenta diferentes efectos sobre el desarrollo del embrión o feto dependiendo la etapa del embarazo. Por tanto, la exposición a quimioterapia está contraindicada en el primer trimestre debido al riesgo de malformaciones fetales, aunque es más segura la administración durante el segundo y tercer trimestre de gestación, presenta un riesgo de malformación equiparable con mujeres no expuestas al tratamiento ^[28]. Las tasas de malformaciones congénitas reportadas

por la exposición a la quimioterapia a través de los tres trimestres son del 16%, 8%, y 6% respectivamente, donde los principales efectos reportados durante los dos últimos trimestres de gestación, son la prematuridad, la restricción del crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer. Además de los efectos tóxicos que afectan a la madre y también se pueden presentar en el feto, como la mielosupresión y la caída de cabello. ^[29]

El tratamiento de PABC es difícil ya que se debe tener en cuenta la seguridad para la madre y el feto, y el manejo adecuado considerando el pronóstico de la enfermedad. El principal tratamiento sistémico empleado en mujeres gestantes con diagnóstico de cáncer de mama son la quimioterapia basada en antraciclinas. El mecanismo de acción de las antraciclinas es a nivel del ADN, mediante la actividad citotóxica inhibiendo la topoisomerasa II, produciendo una reparación alterada del ADN y generando radicales hidroxilos (OH⁻), todo esto produce efectos antitumorales y tóxicos en tejido sano. Las antraciclinas generan cardiotoxicidad en el feto, esto se explica por las características tisulares del corazón fetal; donde los cardiomiocitos tienen una mínima tolerancia a los cambios oxidante-antioxidante lo que genera el daño debido a los radicales libres. ^{[30] [31] [32]}

Los fármacos anticancerosos tienen ciertas propiedades que impulsan la transferencia placentaria y la concentración en el feto, esto depende del peso molecular, la solubilidad, concentración en la madre, el pH y las proteínas de unión. Los compuestos que pueden atravesar la placenta son aquellos de bajo peso molecular (<500 Da) y lipófilicos. Este efecto se puede ver atenuado por la acción de la glicoproteína P(P-gp), una proteína de 170kDa de peso molecular encontrada en el sincitiotrofoblasto, esta actúa como bomba dependiente de ATP eliminando el fármaco e impidiendo que las moléculas tóxicas pasen de la madre a la placenta. Los efectos teratógenos de la quimioterapia sobre el desarrollo del embrión o feto, se da mayormente en el periodo de organogénesis (4-12semanas) donde los tejidos empiezan su diferenciación y el daño sufrido es irreversible. ^{[30] [33]}

El uso de taxanos se basa en diferentes estudios donde nacieron niños sanos en un 90% y según las guías de tratamiento actuales, se pueden usar durante la gestación solo en casos especiales como el cáncer de mama triple negativo o HER2 positivo, o en casos donde están contraindicadas las antraciclinas. Estos fármacos presentan una baja transferencia placentaria, debido a la gran expresión de glicoproteína P. ^{[34] [35]}

Según las directrices actuales para tratamiento de la PABC, el trastuzumab es un fármaco (anticuerpo monoclonal) contraindicado en mujeres embarazadas por presentar complicaciones como oligohidramnios y / o anhidramnios. Según algunos estudios realizados en monos y en un

grupo de gestantes, el trastuzumab presenta cierta seguridad cuando es administrado en el primer trimestre de gestación, donde todos los recién nacidos después del uso de este fármaco estaban sanos. Lo contrario al registro de su administración después del primer trimestre; donde muestra una alta manifestación de oligohidramnios y / o anhidramnios. [34] [36]

La prioridad del tratamiento actual en gestantes con cáncer de mama es llegar a las 37 semanas de gestación y evitar el parto prematuro, que trae consecuencias a nivel cognitivo y emocional en el recién nacido. La quimioterapia debe ser indicada hasta 3 semanas antes del parto, con la finalidad de disminuir la toxicidad hematológica en la madre y en el recién nacido. La modalidad del parto se decide por las condiciones obstétricas, aunque mayormente se elige la cesárea por la opción de controlar la fecha de parto. Además, se debe evaluar de manera cuidadosa la placenta en busca de focos metastásicos. [34]

Radioterapia

El tratamiento basado en radioterapia se recomienda después del parto, a menos que sea necesario en casos donde se compromete la vida, en estas circunstancias se tiene que considerar la seguridad del feto o la alternativa de adelantar el parto de manera electiva. Entre los efectos de la exposición a la radioterapia se consideran el aborto espontáneo, microcefalia, restricción del crecimiento, efectos teratógenos, generación de neoplasias y problemas hematológicos en la infancia. [37] [38]

CONCLUSIONES

- ✓ El cáncer de mama en el embarazo (PABC) tiene una relación directa con la postergación de la maternidad y de la lactancia ambas asociadas a la profesionalización e incorporación al campo laboral de la mujer, mantendrán su tendencia creciente en los próximos años.
- ✓ Ante la sospecha de PABC, el diagnóstico es mandatorio. El Gold estándar es el estudio histopatológico de biopsia tumoral, central por aguja fina guiada por ecografía. se recomienda utilizar todos los métodos diagnósticos que se utilizan en una mujer no gestante. Incluso la mamografía con protección abdominal.
- ✓ El tratamiento para la PABC es principalmente quirúrgico. El cual puede ser realizado inmediatamente confirmado el diagnóstico en cualquier trimestre de gestación. Aunque se recomienda esperar a las 37 semanas y terminar el embarazo. La terapia sistémica con producto in útero es con antraciclinas, que han demostrado cierta seguridad para el feto cuando se administra en el segundo y tercer trimestre de gestación. Las demás opciones de terapia sistémica y la radioterapia están contraindicadas durante el embarazo.

- ✓ El tratamiento de la PABC requiere de un equipo multidisciplinario, que garantice un manejo integral e individualizado, buscando la máxima efectividad con el menor daño al feto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Sule E, Ewemade F. Management of pregnancy associated breast cancer with chemotherapy in a developing country. *Int J Surg Case Rep.* 2015; 17:117-20. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.10.008.
2. Pugh A, Giannini C, Pinney S, Hanseman D, Shaughnessy E, Lewis JD. Characteristics and diagnosis of pregnancy and lactation associated breast cancer: Analysis of a self-reported regional registry. *Am J Surg.* 2018;216(4):809-12. DOI:10.1016/j.amjsurg.2018.07.060.
3. Mitrou S, Zarkavelis G, Fotopoulos G, Petrakis D, Pavlidis N. A mini review on pregnant mothers with cancer: A paradoxical coexistence. *J Adv Res.* 2016;7(4):559-63. DOI: 10.1016/j.jare.2016.01.004.
4. Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):7-14. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.12.002.
5. Zubor P, Kubatka P, Kapustova I, Miloseva L, Dankova Z, Gondova A, et al. Current approaches in the clinical management of pregnancy-associated breast cancer—pros and cons. *EPMA J.* 2018; 9(3):257-70. DOI: 10.1007/s13167-018-0139-5.
6. Montaña-Serrano M, Rojo-Novo S, Albalat-Fernández R, Novo-Cabrera J, Calle-Marcos ML. Tratamiento del cáncer de mama en la mujer embarazada: caso clínico. *Ginecol Obstet Méx.* 2019; 87(5): 324-333. DOI: 10.24245/gom.v87i5.2811.
7. Boletín Epidemiológico del Perú N° 02 SE-7. Ministerio de Salud Hospital Cayetano Heredia. 2019
8. Plan Nacional para la prevención y control del cáncer de mama en el Perú 2017-2021. Ministerio de Salud. 1ª Edición. 2017.
9. Bae S, Kim K, Kim J-S, Lee S, Park B-W, Lee S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Prognosis of Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Time-Trends Study of the Korean Breast Cancer Registry Database. *J Breast Cancer.* 2018;21(4):425. DOI: 10.4048/jbc.2018.21.e58

10. Murgia F, Marinaccio M, Cormio G, Loizzi V, Cicinelli R, Bettocchi S, et al. Pregnancy related cancer in Apulia. A population based linkage study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 3:100025. DOI: 10.1016/j.eurox.2019.100025.
11. Skrzypczyk-Ostaszewicz A, Rubach M. Gynaecological cancers coexisting with pregnancy – a literature review. *Contemp Oncol (Pozn).* 2016; 20(3):193-8. DOI: 10.5114/wo.2016.61559.
12. O’Sullivan CC, Irshad S, Wang Z, Tang Z, Umbricht C, Rosner GL, et al. Clinico-pathologic features, treatment and outcomes of breast cancer during pregnancy or the post-partum period. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 180(3):695-706. DOI:10.1007/s10549-020-05585-7.
13. Johansson A, Weibull C, Fredriksson I, Lambe M. Diagnostic pathways and management in women with pregnancy-associated breast cancer (PABC): no evidence of treatment delays following a first healthcare contact. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(2):489-503. DOI: 10.1007/s10549-018-05083-x
14. Troisi R, Bjørge T, Gissler M, Grotmol T, Kitahara C, Myrtveit Sæther S, et al. The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. *J Intern Med.* 2018;283(5):430-45. DOI:10.1111/joim.12747.
15. Slepicka P, Cyrill S, Dos Santos C. Pregnancy and Breast Cancer: Pathways to Understand Risk and Prevention. *Trends Mol Med.* 2019;25(10):866-81. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.06.003.
16. Lyons T, Schedin P, Borges V. Pregnancy and Breast Cancer: when They Collide. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2009;14(2):87-98. DOI 10.1007/s10911-009-9119-7
17. Shachar S, Gallagher K, McGuire K, Zagar T, Faso A, Muss H, et al. Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. *The Oncologist.* 2017;22(3):324-34. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0208
18. Cardonick E. Pregnancy-associated breast cancer: optimal treatment options. *Int J Womens Health.* 2014; 6:935-943. DOI: 10.2147/IJWH.S52381.
19. Ayyappan A, Kulkarni S, Crystal P. Pregnancy-associated breast cancer: spectrum of imaging appearances. *Br J Radiol.* 2010;83(990):529-34. DOI: 10.1259/bjr/17982822.
20. Durrani S, Akbar S, Heena H. Breast Cancer During Pregnancy. *Cureus.*2018. 10(7): e2941. DOI: 10.7759/cureus.2941
21. Alfasi A, Ben-Aharon I. Breast Cancer during Pregnancy—Current Paradigms, Paths to Explore. *Cancers.* 2019;11(11):1669. DOI: 10.3390/cancers11111669
22. Dusengimana J, Hategekimana V, Borg R, Hedt-Gauthier B, Gupta N, Troyan S, et al. Pregnancy-associated breast cancer in rural Rwanda: the experience of the Butaro

- Cancer Center of Excellence. *BMC Cancer*. 2018;18(1):634. DOI: 10.1186/s12885-018-4535-y
23. Yang Y-L, Chan K, Hsieh F-J, Chang L-Y, Wang M-Y. Pregnancy-Associated Breast Cancer in Taiwanese Women: Potential Treatment Delay and Impact on Survival. *PLoS ONE*. 2014;9(11): e111934. DOI: 10.1371/journal.pone.0111934.
 24. Polivka J, Altun I, Golubnitschaja O. Pregnancy-associated breast cancer: the risky status quo and new concepts of predictive medicine. *EPMA J*. 2018;9(1):1-13. DOI: 10.1007/s13167-018-0129-7
 25. Cordeiro C, Gemignani M. Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary. *Breast J*. 2017;23(2):200-5. DOI: 10.1111/tbj.12780.
 26. Folsom S, Woodruff T. Good news on the active management of pregnant cancer patients. *F1000Research*. 2020; 9:487. DOI: 10.12688/f1000research.22472.1
 27. Zagouri F, Psaltopoulou T, Dimitrakakis C, Bartsch R. Challenges in managing breast cancer during pregnancy. *J Thorac Dis*. 2013; 5(S1):S62-S67. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.21.
 28. Bar-Joseph H, Peccatori F, Goshen-Lago T, Cribiù F, Scarfone G, Miller I, et al. Cancer During Pregnancy: The Role of Vascular Toxicity in Chemotherapy-Induced Placental Toxicity. *Cancers*. 2020;12(5):1277. DOI: 10.3390/cancers12051277.
 29. Cordeiro C, Gemignani M. Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks With Oncologic Safety. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(3):184-93. DOI:10.1097/OGX.0000000000000407.
 30. Framarino-dei-Malatesta M, Sammartino P, Napoli A. Does anthracycline-based chemotherapy in pregnant women with cancer offer safe cardiac and neurodevelopmental outcomes for the developing fetus? *BMC Cancer*. 2017;17(1):777. DOI 10.1186/s12885-017-3772-9
 31. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. 8ª Edición. 2019.
 32. Pregnancy and Breast Cancer. The University of Texas MD Anderson Cancer Center. 2019
 33. Pregnancy and Breast Cancer. Royal College Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No. 12. 2011.
 34. Zagouri F, Dimitrakakis C, Marinopoulos S, Tsigginou A, Dimopoulos M-A. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. *ESMO Open*. 2016; 1(3): e000016. DOI: 10.1136/esmoopen-2015- 000016.

35. Consenso costarricense sobre prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Consenso nacional de especialistas en cáncer en Costa Rica. 1° Edición. 2016.
36. Guía de práctica clínica Cáncer de mama. Ministerio de Salud INEN. 2011.
37. Yu H, Cheung P, Leung R, Leung T, Kwan W. Current management of pregnancy-associated breast cancer. *Hong Kong Med J* 2017; 23:387–94. DOI: 10.12809/hkmj166049.
38. Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. SEGO. 2017.