

Cáncer de Mama y Embarazo

COORDINADOR
DR. OCTAVIO PERALTA M.

INTEGRANTES
DR. OMAR RIVAS A,
DR. ALONSO URIBE O,
DR. MIGUEL ÁNGEL CELIS,
DR. EMIL SCHNEIDER B.

Recomendaciones

Diagnóstico

- El diagnóstico clínico es difícil y habitualmente tardío.
- La mamografía no afecta al feto pero se reportan 20% a 70% de resultados falsos negativos
- La ecotomografía mamaria es un buen método, pero hay pocos estudios que evalúen su eficacia. La citología aspirativa tiene bajo rendimiento debido a las modificaciones citohistológicas de la gestación
- Biopsia. Debe emplearse el método menos invasivo y de mayor rendimiento que variará según los recursos disponibles y la experiencia de cada grupo de trabajo
- Receptores hormonales. Se recomienda su estudio por inmunohistoquímica debido a que el método bioquímico reporta resultados falsos negativos

Etapificación en estadio III

- La ecotomografía abdominal es inocua para la gestación y la radiografía de tórax se sugiere efectuarla con protección fetal
- Si fuere indispensable el cintigrama óseo se sugiere realizarlo con protección fetal, sobrehidratación y cateterización vesical
- No se recomienda TAC abdominopélvico. Si fuere indispensable TAC cerebral, se sugiere realizarlo con protección fetal.
- El efecto de la Resonancia Magnética sobre el feto no ha sido suficientemente evaluada

Pronóstico

- Sombrío debido al diagnóstico de la enfermedad en etapas más avanzadas
- En estadios clínicos similares, la sobrevida es igual que en mujeres sin embarazo

Efectos sobre el feto de los tratamientos del cáncer de mama

- La anestesia general y la cirugía no parecen afectar al feto ni al desarrollo del embarazo
- La radioterapia no se recomienda durante el embarazo y su uso debiera postergarse hasta después del parto
- Si fuere necesario quimioterapia, se recomienda su uso a partir de las 18 semanas de gestación. Se sugiere el uso de Ciclofosfamida, Doxorubicina con Fluorouracilo
- No se recomienda Metotrexato y no hay evidencia para el empleo de taxanos.

Tratamiento del cáncer de mama durante el embarazo

Estadios I y II

- Primera mitad del embarazo. Se recomienda Mastectomía Radical Modificada sin radioterapia complementaria. Quimioterapia adyuvante a partir de las 18 semanas de gestación
- Segunda mitad del embarazo. Se agrega la opción de cirugía conservadora (Mastec. Parcial + Vac. axilar), quimioterapia adyuvante y la radioterapia se posterga para después del parto.
- No hay indicación de interrupción del embarazo. No hay estudios que evalúen la hormonoterapia adyuvante

Estadio III

- Se recomienda combinar cirugía más quimioterapia y postergar la radioterapia para el postparto. Podría considerarse la Quimioterapia Neoadyuvante en la segunda mitad de la gestación.

Estadio IV

- El manejo es paliativo según sintomatología y ubicación de las metástasis prevaleciendo la salud fetal

Lactancia

- La supresión de la lactancia no mejora el pronóstico de la enfermedad.
- No se recomienda durante la quimioterapia debido a que el recién nacido ingiere y metaboliza las drogas antineoplásicas

Embarazo posterior a cáncer de mama tratado

- No afecta el pronóstico de la enfermedad por lo que no existe evidencia para proscribirlo.

Definición

Cáncer de mama y embarazo se define como aquel cáncer que se presenta concomitante con el transcurso de un embarazo o que es diagnosticado hasta un año después de un parto o aborto. Un grupo especial lo constituyen aquellas mujeres que han sido tratadas por cáncer de mama y que se embarazan posteriormente^(1,2,3,4).

La asociación cáncer de mama y embarazo es infrecuente, constituyendo el 0,2% a 3,8% de los cánceres de mama; 0,03% a 0,001% de los embarazos o uno cada 3.000 a 12.000 embarazos⁽¹⁻⁹⁾ (Nivel de Evidencia III). En mujeres jóvenes de 30 años o menos, en que el cáncer de mama tiene baja incidencia, la asociación con embarazo es mayor, 9,7% a 25,6% de los cánceres de mama^(10,11) (Nivel de Evidencia III).

Diagnóstico

A. *Clinico*. Difícil y habitualmente tardío debido a los cambios morfológicos mamarrios como consecuencia de las modificaciones fisiológicas que ocurren durante el embarazo. Se reportan retrasos de 3 a 15 meses en el diagnóstico lo que conduce a que el tratamiento se realice en etapas más avanzadas^(3,4,12). La interpretación de los hallazgos del examen físico es más difícil a medida de que progresa el embarazo⁽³⁾ (Nivel de Evidencia III y IV).

B. *Mamografía*. Puede emplearse durante el embarazo porque no se han descrito efectos adversos sobre el feto⁽³⁾, sin embargo, su efectividad es controversial reportándose 20% a 70% de falsos negativos debido al aumento de la densidad mamaria lo que reduce la sensibilidad del examen. La ma-

yor densidad mamográfica es consecuencia del aumento del contenido hídrico de la mama, aumento de la vascularización, hipertrofia glandular y disminución relativa del tejido adiposo^(12,14,15) (Nivel de Evidencia III y V).

C. *Ecotomografía mamaria*. Representa un buen método diagnóstico durante el embarazo e inócuo para el feto, a pesar que hay escasos estudios publicados que evalúan su eficacia en estas circunstancias^(9,12,14-16,26) (Nivel de Evidencia III y IV) Es útil como guía para citopunciones con aguja fina o biopsias percutáneas con aguja gruesa de tumores sospechosos (Nivel de Evidencia V).

D. *Resonancia magnética*. Ha sido empleada durante el embarazo para estudio fetal y parece no tener efectos adversos sobre el feto pero aún falta seguimiento a largo plazo⁽¹⁷⁾ (Nivel de Evidencia IV). No hay estudios en tumores mamarrios de mujeres embarazadas.

E. *Citología mediante punción aspirativa con aguja fina*. Ha demostrado alguna utilidad en el diagnóstico de cáncer de mama asociado a embarazo y lactancia, en especial si es dirigida por ultrasonido^(18,19,20) (Nivel de Evidencia III). Requiere de un citólogo entrenado debido a la hiper celularidad y a las modificaciones del núcleo y nucléolo del tejido mamario gravídico, por ello, un informe negativo no descarta el diagnóstico de cáncer y requiere de mayor estudio.

F. *Biopsia*. Debe emplearse el método menos invasivo y de mayor rendimiento, el que variará según los recursos disponibles y la experiencia de cada grupo de trabajo^(4,16,21) (Nivel de Evidencia III y IV). Si

el tumor sospechoso es visible al ultrasonido, el método más adecuado es la biopsia percutánea con aguja gruesa (Biopsia *core*) bajo visión ecográfica. La biopsia mamaria, sea mediante aguja gruesa o biopsia incisional puede realizarse con anestesia local o anestesia general sin consecuencias para el feto. El procedimiento debe ser cuidadoso porque aumenta el riesgo de hemorragia intraoperatoria y de hematomas debido al aumento de la vascularización y de la microcirculación capilar propias del embarazo (Nivel de Evidencia V).

G. Receptores Hormonales. La mayoría de los estudios han utilizado el método bioquímico de unión al ligando que depende de la disponibilidad del receptor no ligado. Este método suele dar resultados falsos negativos porque los sitios activos del receptor se encuentran ocupados^(2,6,24) (Nivel de Evidencia III). Ello explica que se informe alrededor de 65% de receptores negativos en tumores de mujeres embarazadas, comparados con grupos controles sin embarazo^(25,26). Sin embargo, mediante métodos de inmunohistoquímica se tiñen todos los receptores, ocupados o libres. Existe un estudio que utiliza técnica de inmunohistoquímica que reporta que la mayoría de los casos en mujeres embarazadas tienen receptores estrogénicos positivos⁽²⁴⁾ (Nivel de Evidencia IV).

Factores genéticos

La presencia de las mutaciones BRCA1 y BRCA2 en mujeres con cáncer de mama y embarazo no está suficientemente estudiado. Existen dos publicaciones de baja casuística que señalan mayor frecuencia de mutaciones en mujeres con cáncer y embarazo^(27,28) (Nivel de Evidencia IV).

Etapificación en estadios III

Procedimientos durante el embarazo y riesgo fetal

Radiografía de tórax. El riesgo de radiación al feto es menor de 0,01 cGy por lo que puede realizarse, pero se recomienda protección abdominal^(3,6) (Nivel de Evidencia III).

Imagen de hígado. Ultrasonido abdominal, método seguro y sin contraindicaciones en el embarazo.

Cintigrama óseo. Se realiza con isótopos radiactivos (Tecnecio-99) por lo que no es recomendado su uso en el embarazo. Si fuere necesario utilizarlo para definir la estrategia de tratamiento, se sugiere su empleo con precaución como protección fetal, sobrehidratación para aumentar el lavado del radioisótopo y cateterización vesical al menos por 8 horas debido a que el radiofármaco se elimina a través de la orina y no debe acumularse en la vejiga. Con estas precauciones el riesgo de radiación fetal es menor de 0,02 cGy^(6,30) (Nivel de Evidencia IV).

Otros exámenes. La Tomografía Axial Computada (TAC) de abdomen y pelvis no se recomienda por la radiación que representa. Si hubiere signos neurológicos que sugieran metástasis cerebrales puede realizarse TAC de cerebro con protección abdominal⁽³⁾. La Resonancia Magnética para estudio de columna o de vísceras abdominales pudiere efectuarse si fuere muy necesario, aunque la seguridad para el feto de la exposición a Resonancia Magnética no ha sido completamente probada^(4,16,17,31) (Nivel de Evidencia IV y V).

Pronóstico

El pronóstico sombrío se debe al diagnóstico de la enfermedad en etapas más avanzadas. No es claro si ello ocurre debido a un crecimiento más agresivo del tumor por los efec-

tos biológicos del embarazo, a un retraso en el diagnóstico o a una combinación de ambos factores^(2-4,6,37) (Nivel de Evidencia III). En el momento del diagnóstico ya presentan 50% a 80% de metástasis en los linfonodos axilares^(1-3,5,6,10) (Nivel de Evidencia III). Se ha calculado matemáticamente que el aumento del riesgo de metástasis axilares por día a causa de retraso en el tratamiento es de 0,028% para tumores con moderado doblaje celular y de 0,057% para tumores de rápido doblaje celular de 65 días⁽¹⁰⁾ (Nivel de Evidencia IV).

Si se comparan grupos de mujeres en etapas similares de la enfermedad entre embarazadas y no embarazadas, la sobrevida es similar y el pronóstico desfavorable atribuido a esta asociación se debe al diagnóstico en etapas más tardías^(2,3,13,25,26,35,36) (Nivel de Evidencia III).

Efectos sobre el feto de los tratamientos del cáncer de mama durante el embarazo

Anestesia general

La posibilidad de efecto teratogénico de los anestésicos actuales es prácticamente inexistente⁽³⁸⁾ (Nivel de Evidencia IV).

Radiación

La dosis de radiación que recibiría el feto varía entre 10 cGy en el embarazo temprano hasta más de 200 cGy en el embarazo de término^(2,3,39) (Nivel de Evidencia III y V). En el período preimplantacional del embarazo, la dosis en la pelvis es 0,1 Gy lo que puede producir la muerte del embrión. Durante las semanas 4 a 15 de embarazo, la radiación sobre la pelvis es 0,10 a 0,19 Gy y puede provocar malformaciones congénitas principalmente microcefalia. En las semanas 16 a 25, la dosis de

radiación que recibe el feto se ha calculado en 0,50 Gy con riesgo de inducir microcefalia, retardo mental y retardo de crecimiento intrauterino. Durante las semanas 26 a 40, el feto recibe aún mayor dosis de radiación considerándose la posibilidad de daño futuro como infertilidad o cánceres postnatales o en el transcurso de la niñez^(2,3,6,40-42) (Nivel de Evidencia III). Los antecedentes expuestos sugieren que la radioterapia debe posponerse durante el embarazo hasta después del parto.

Quimioterapia

El efecto sobre el feto depende de la edad gestacional, dosis y sinergismo entre distintas drogas. Durante el primer trimestre del embarazo, la quimioterapia se asocia con algunas malformaciones fetales^(2,3,37,43) (Nivel de Evidencia III). En un estudio de 13 mujeres tratadas con quimioterapia en el primer trimestre, 4 terminaron en aborto espontáneo, 4 en aborto inducido y de los 5 partos restantes, 2 niños nacieron con malformaciones severas⁽⁴³⁾. Otro estudio con 217 embarazadas tratadas con quimioterapia por diversas neoplasias entre 1983 y 1995 reporta 6,9% de abortos espontáneos, 1,8% de muerte fetal *in utero* y 9,2% de malformaciones congénitas. La mayoría de los malos resultados ocurrieron en mujeres en que la quimioterapia se administró en el primer trimestre de gestación⁽⁴⁴⁾. La tasa de malformaciones fetales mayores debido a quimioterapia durante el primer trimestre de la gestación fluctúa entre 10% y 17%⁽⁴⁵⁾ (Nivel de Evidencia III).

Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo no se han observado efectos adversos importantes en los niños. Un estudio reporta 22 mujeres embarazadas con cáncer de mama y 11 de ellas reciben quimioterapia. Las mujeres con quimioterapia presentaron el parto a las 37 semanas (40

semanas en el grupo sin quimioterapia) y el peso de los niños al nacer fue significativamente inferior⁽⁴³⁾. Otro estudio francés realiza una revisión retrospectiva de 18 mujeres con cáncer de mama que recibieron quimioterapia durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, principalmente esquemas con Fluorouracilo, Epirrubicina y Ciclofosfamida. Los resultados reportan una muerte fetal *in útero* y los 17 embarazos restantes finalizaron con recién nacidos sanos, tres de ellos con bajo peso al nacer. El seguimiento postparto de 43 meses informa desarrollo normal de los infantes⁽⁴⁵⁾ (Nivel de Evidencia III). Un estudio de cohortes prospectivo de 24 mujeres embarazadas con cáncer de mama que reciben quimioterapia después del primer trimestre del embarazo con el esquema FEC por 4 ciclos, no reporta complicaciones del embarazo ni del parto, la edad gestacional promedio fue 38 semanas y los recién nacidos fueron sanos con peso adecuado para la edad gestacional⁽⁴⁶⁾ (Nivel de Evidencia III). No existen estudios con el uso de taxanos durante el embarazo. Por lo expuesto, si fuere necesario quimioterapia durante el transcurso de un embarazo, debiera efectuarse después del primer trimestre. No se recomienda el uso de Metotrexato por tratarse de un antagonista del ácido fólico, elemento indispensable en el desarrollo del sistema nervioso fetal. La última dosis de quimioterapia se recomienda administrarla alejada al menos dos semanas antes del parto para disminuir el riesgo de un recién nacido neutropénico hijo de una madre también neutropénica. Con ello se evita además la presencia de las drogas antineoplásicas en el niño que nace, las que pudieran permanecer por algún tiempo⁽⁴⁷⁾ (Nivel de Evidencia V). Con relación al seguimiento a largo plazo, la quimioterapia durante el embarazo parece no afectar el desarrollo futuro de los niños⁽⁴⁸⁾ (Nivel de Evidencia III).

Tratamiento del cáncer de mama durante el embarazo

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

Primera mitad del embarazo. Lo recomendado es Mastectomía Radical Modificada sin radioterapia complementaria, si existe indicación de quimioterapia adyuvante se sugiere realizarla durante la segunda mitad del embarazo^(2,3,4,5,6,36,51) (Nivel de Evidencia III)

Segunda mitad del embarazo. Se mantiene la recomendación de mastectomía, pero se agrega la opción de cirugía conservadora mediante Mastectomía Parcial con Vaciamiento Axilar⁽⁴⁶⁾. En este último caso, la radioterapia se postpone para después del parto⁽⁵²⁾. Si existe indicación de quimioterapia adyuvante puede realizarse en este período del embarazo^(2,4,6). El embarazo debe continuar y el riesgo de aborto o parto prematuro es mínimo. El aborto no influye en el pronóstico por lo que no se recomienda la interrupción del embarazo⁽⁴⁾ (Nivel de Evidencia III).

Cáncer de mama Estadio III (Cáncer localmente avanzado)

La radioterapia debe postponerse hasta después del parto por lo que se sugiere combinar cirugía y quimioterapia. En mujeres que deseen conservar la mama, si el caso clínico lo permite, pudiera intentarse comenzar el tratamiento con Quimioterapia Neoadyuvante, siempre durante la segunda mitad del embarazo. Si hubiere reducción importante del tamaño tumoral podría continuar el tratamiento con cirugía conservadora ya en el tercer trimestre del embarazo y dejar la radioterapia para después del parto. (Nivel de Evidencia V). De esta forma se logra obtener una edad

gestacional mayor al momento del parto con lo que disminuyen los riesgos neonatales relacionados con la prematuridad. En países en que el aborto no está penalizado, existen protocolos que incluyen la interrupción del embarazo para efectuar el tratamiento del cáncer al igual que en una mujer sin embarazo⁽²⁾ (Nivel de Evidencia V).

Cáncer de mama Estadio IV (Cáncer diseminado)

El tratamiento es paliativo de las molestias que ocasionan las metástasis en sus diferentes localizaciones y el tratamiento locorregional deja de ser urgente con excepción de la mastectomía de aseo frente a lesiones mamarias ulceradas y sangrantes. Puede emplearse quimioterapia paliativa si fuere necesario pero lo más importante es esperar la viabilidad fetal para extraer al niño.

Lactancia

La supresión de la lactancia en el período postparto no mejora el pronóstico del cáncer de mama y no existe evidencia que proscriba la lactancia en estas mujeres. Sin embargo, si es necesario quimioterapia, las drogas antineoplásicas alcanzan elevadas concentraciones en la leche materna y con el amamantamiento el niño las ingiere y las metaboliza por lo que se recomienda suprimir la lactancia natural en estos casos⁽⁵⁴⁾ (Nivel de Evidencia IV).

Embarazo posterior a un cáncer de mama

La evidencia, derivada de estudios retrospectivos, indica que estas mujeres tienen igual o mejor supervivencia y mayor tiempo libre de en-

fermedad que aquellas que no se embarazan^(2,55,56) (Nivel de Evidencia IV). Un estudio selecciona 91 mujeres que se embarazan posterior a un cáncer de mama y concluye que el grupo control sin embarazo presenta 4 veces más riesgo de morir por cáncer de mama (R. relativo 4.8 95% IC 2.2-10.3)⁽⁵⁷⁾. Gelber revisa la supervivencia de mujeres que se embarazan posterior al tratamiento de cáncer de mama temprano en instituciones asociadas al *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG) comparándolas con mujeres de similares características pero sin embarazo posterior, reportando un riesgo relativo de 0.44 para el grupo con embarazo posterior (IC 95% 0,21-0,96; p= 0,04)⁽⁵⁸⁾ (Nivel de Evidencia III). Dos estudios escandinavos de casos y controles señalan resultados similares^(59,60) (Nivel de Evidencia III). Otro estudio americano evalúa la supervivencia de mujeres que se embarazaron después de un cáncer de mama y la compara con un grupo control de características similares pero sin embarazo posterior. Los resultados sugieren nuevamente que el embarazo después del tratamiento de un cáncer de mama no tiene efectos adversos en la supervivencia⁽⁶¹⁾ (Nivel de Evidencia IV).

Aunque embarazos subsiguientes al tratamiento de cáncer de mama no parecen afectar el pronóstico de la enfermedad, se considera prudente no recomendar un embarazo durante los dos años posteriores al tratamiento para permitir que aquellos casos agresivos y de peor pronóstico se manifiesten previamente para que no ocurran recurrencias durante el embarazo o lactancia⁽³⁾ (Nivel de Evidencia V). Es necesario considerar que, en mujeres jóvenes después de tratamiento con quimioterapia, existe riesgo de falla prematura del ovario que fluctúa entre 63% y 85%, con la consecuente amenorrea e infertilidad. La probabilidad de falla ovárica definitiva es levemente inferior en mujeres menores de 40 años⁽⁶²⁾.

Bibliografía

1. Del Castillo R., Garello N., De Romedi M. Cáncer de mama y embarazo. Hernández G., Bernardello E., Pinotti J. (ed) en «Cáncer de mama». Caracas. McGraw-Hill Interamericana, 1998:487-496
2. Petrek J., Moore A. Breast cancer treatment in Pregnant or Postpartum women and subsequent Pregnancy in Breast Cancer Survivors. Harris J., Lippman M., Morrow M. and Osborne CK. (ed) in «Diseases of the Breast, 2nd ed». Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 691-701
3. Robinson D.S., Sundaram M., and Lakin G. Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation. Kirby I. (ed) in The Breast, 2nd edition. Bland and Edward Copeland III, 1998, 81: 1433-1445
4. Gwyn K., Theriault R. Breast Cancer During Pregnancy. *Oncology*, 2001; Vol 15; 1:09-24
5. Pabst Y y Ballesteros G. Cáncer de mama y embarazo. En *Patología Mamaria Maligna*. Ed: Pabst Yvonne, Fundación de Investigación y perfeccionamiento médico, 1992,92-100
6. Peralta O. Cáncer de mama y embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 2001; 66(1):68-73
7. San Martín R., Torres S., León A. et al. Cáncer de mama durante el embarazo y lactancia. *Rev Med Clin Condes*, 2001; 12 (4):124-131
8. Nettleton J., Long J., Kuban D. et al. Breast cancer during pregnancy: Quantifying the risk of treatment delay. *Obstetrics & Gynecology* 1996; 87 (3): 414-418
9. Woo JC, YU T, Hurd TC. Breast cancer in Pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138(1):91-8
10. Anderson B., Petrek J., Byrd D. et al. Pregnancy influences breast cancer stage at diagnosis in women 30 years of age and younger. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:204-211.
11. Noyes R., Spanos W., Montague E. Breast cancer in women aged 30 and under. *Cancer* 1982; 49:1302-1307
12. Keleher AJ, Thieault RL, Gwyn KM, Hunt KK, Stelling CB, Singletary E, et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg*; 2002, 194(1):54-64
13. Petrek J., Dukoff R., Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67:869
14. Liberman L., Giess C., Dershaw D. et al. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology* 1994; 191:245-248
15. Samuels T., Liu F., Yaffe M. et al. Gestacional breast cancer. *Can Assoc Radiol J*. 1998; 49:172-180
16. Kopans D. La mama alterada: embarazo, lactancia, biopsia, mastectomía, radiación y prótesis. La mama en imagen 2º edición. Lippincott-Raven Publisher. Philadelphia, 1999:445-496
17. Kirkinen P., Partanen K., Vainio P. et al. MRI in Obstetrics: A supplementary method for ultrasonography. *Ann Med* 1996; 28:131-136
18. Novotny D., Maygarden S., Shermer R. et al. Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. *Acta cytol* 1991;35:676
19. Gupta R. The diagnostic impact of aspiration cytodiagnosis of breast masses in association with pregnancy and lactation with an emphasis on clinical decision making. *The Breast Journal* 1997; 3:131-134
20. Gupta R., McHutchinson AGR., Dowe Cs, et al. Fine-needle aspiration cytodiagnosis of breast masses in pregnant and lactating women and its impact on management. *Diagn Cytopathol* 1993; 9:156-159
21. Schackmuth E., Harlow C., Norton L. Milk fistula: A complication after core breast biopsy. *Am J Roentgenol* 1993; 161:961-962
22. Collins J., Liao S., Wile A. Surgical management of breast masses in pregnant women. *J Reprod Med* 1995; 40:785-788
23. Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994; 74:518
24. Ellegde R., Ciocca D., Langome G. et al. Estrogen receptor, progesteron receptor and HER-2/neu

- protein in breast cancer from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71:2499-2506
25. Bonnier P., Romain S., Dilhuydy J, et al. Influence of pregnancy in the outcome of breast cancer: a case control study. *Int J Cancer* 1997; 72:720-727
 26. Ishida T., Yokoe T., Kasumi F, et al. Clinicopathologic characteristic and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japon. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:1143
 27. Johansson O., Loman N., Borg A. et al. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA 1 and BRCA 2 germ-line mutation carriers. *Lancet* 1998; 352:1359-1360
 28. Shen T., Vortmeyer A., Zhuang Z, et al. High frequency of allelic loss of BRCA2 gene in pregnancy-associated breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1686-1687
 29. Reyes JM. Pautas para la etapificación y seguimiento de las pacientes tratadas por cáncer de mama. En *Jornadas de Consenso en Cáncer de Mama*. Frutillar, Chile, 1999; 139-148
 30. McKenzie AF., Budds RS., Yang C, et al. Technetium-99m - methylene diphosphonate uptake in the fetal skeleton at 30 week gestation. *J Nucl Med* 1994; 35:1338
 31. Kanal E. Pregnancy and the safety of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1994; 2:309
 32. Guinee VF., Olsson H., Möller T, et al. Effect of Pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 1994; 343:1587-1589
 33. Lamatina JC., Guixá H., Lorusso C, et al. Cáncer de mama y embarazo, Federación Latinoamericana de Mastología 1997; 1:36-51
 34. Nugent P., O Connell TX. Breast Cancer and Pregnancy. *Arch Surg* 1985; 120:1221-1224
 35. Lethaby AE., O'Neill MA., Mason BH, et al. Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. Auckland Breast Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1996; 67:751
 36. Ezzat A., Raja MA., Berry J, et al. Impact of pregnancy on non metastatic breast cancer: a case control study. *Clin Oncol* 1996; 8:367
 37. Zemlickis D., Lishner M., Degendorfer P, et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:781-787
 38. Mazze R., Callen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: A registry of 5.405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1178-1185
 39. Fenig E., Mishaeli M., Kalish Y, et al. Pregnancy and radiation. *Cancer Treatment Reviews* 2001; 27:1-7
 40. Stovall M., Blackwell CR., Cundiff J. Fetal doses from radiotherapy with foton beams. *Med Phys* 1995; 36, 22:63-82
 41. Kilmer B. Prenatal irradiation: a major concern for the developing brain. *Int J Radiat Biol* 1998; 73:423
 42. Doll D. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997; 70:130
 43. Zemlickis D., Lishner M., Degendorfer P, et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992; 152:573
 44. Ebert U. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74:207-220
 45. Giacalone P., Laffargue F., Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Cancer* 1999; 86:2266-2272
 46. Berry D., Theriault R., Holmes F, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17:855-861
 47. Buekers TE., Lallas TA. Chemotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25:323
 48. Avilez A., Niz J. Long term follow up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. *Med Pediatr Oncol* 1988; 16:3-6
 49. Ben Brahim E., Mrad K., Driss M, et al. Placental metastasis of breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29:545-548

50. Uribe A. Cáncer de mama y gestación. En Jornadas de Consenso en Cáncer de Mama. Frutillar; Chile, 1999; 83-85
51. NCCN Breast Cancer Practice Guidelines Panel: Update: NCCN Practice Guidelines for the treatment of Breast Cancer. *Oncology* 1999;13 (11A):187-212
52. Leonard CE., Wood ME., Zhen B, et al: Does administration of chemotherapy before radiotherapy in breast cancer patients treated with conservative surgery negatively impact local control? *J Clin Oncol* 1995; 13:2906-2915
53. Cunningham F, MacDonald P, Gant N, et al. *Williams Obstetrics*, 19th edition Connecticut, Apleton & Lange, 1993
54. Lactation and Chemotherapy. Report of the National Cancer Institute 1999; 02
55. Lethaby AE., O'Neill MA., Mason BH, et al. Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. *Auckland Breast Cancer Study Group. Int Jb Cancer* 1996, 67:751
56. Malamos NA., Stathopoulos GP, Keramopoulos A, et al. Pregnancy and offspring after the appearance of breast cancer. *Oncology* 1996, 53:471
57. Sankila R., Heinavaara S., Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: «healthy mother effect.» *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:818
58. Gelber S., Coates AS., Goldhirsch A, et al. Effect of Pregnancy on Overall Survival after the Diagnosis of Early Stage Breast Cancer. *J Clin Oncology* 2001, 19(6):1671-1675
59. Von Schoultz E., Johannson H., Wilking N, et al. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncology* 1995, 13:430-434
60. Kroman N., Jensen MB., Melbye M, et al. Should women be advised against pregnancy after breast cancer treatment?. *Lancet* 1997,350:319-322
61. Velentgas P, Daling JL., Malone KE, et al. Pregnancy after breast carcinoma. *Cancer* 1999, 85:2424-2432
62. Shapiro CL., Recht A. Late effects of adjuvant therapy for breast cancer. *Monogr. Natl Cancer Inst* 1994; 16:101-112