

Cáncer de mama y embarazo: una decisión controvertida entre dos situaciones opuestas

Breast cancer and pregnancy; a controversial decision between two opposite situations

Ortega-Martínez F,¹ Juárez Ramiro A,² Villanueva-Egan LA,³ Pichardo-Cuevas M,⁴ Martín-Ordóñez AJ,⁵ Ixtla-Pérez MB.⁶

▷ RESUMEN

El cáncer de mama relacionado con el embarazo es una entidad poco común. Aunque desconocidos de manera inicial, en la actualidad se conocen mucho mejor los efectos secundarios que pueden lesionar al feto. Hoy día se dispone de evidencia científica para el uso de estudios de imagen, pruebas citotóxicas y radioterapia y se han descrito los riesgos quirúrgicos del feto al exponerse a dichas herramientas. El tratamiento para estos pacientes es multidisciplinario y en él intervienen diferentes especialistas para reducir las complicaciones o los riesgos potenciales. La decisión final deben tomarla los padres o, en su defecto la madre, asesorados siempre por personal calificado que puede determinar si continuar el embarazo o interrumpirlo, cuando sea el caso. Si la gestación se ha resuelto, la paciente debe atenderse de acuerdo con las normas aplicadas a las personas con cáncer de mama y la lactancia materna se evita cuando está indicado.

▷ ABSTRACT

The breast cancer, associated to the pregnancy, is a not very common entity. At the moment, the knowledge about the secondary effects that can be caused to the fetus is bigger and that in a beginning they were ignored. In our days we have evidence scientist for the use image studies, cytotoxic drugs, radiotherapy and surgical risks that could be presented in the fetus when being exposed them. The treatment that the patients should receive is multidisciplinary, different specialists' interactions in its handling the complications or risks that are presented to diminish. The final decision will be made by the parents or in its defect the mother, advised by personnel qualified in to continue with the pregnancy or to interrupt it when it is the case. If the pregnancy has been solved the patient it will be treated with the norms and limits with those that all the patients with cancer of the breast avoiding the maternal nursing when it is indicated. The use of new treatments is not recommended if it is not had scientific evidence of the effects that could be presented in the

1 Médico Residente de Cuarto año de Ginecoobstetricia; 2 Oncólogo Médico Adscrito al Servicio de Oncología Ginecológica; 3 Director 4 Subdirector Médico; 5 Jefe de Ginecología Oncológica; 6 Adscrita al Servicio de Psicología Clínica Hospital de la Mujer, SSA. México, D. F.

Correspondencia: Dr. Fernando Ortega Martínez. Hospital de la Mujer SSA. Prolongación Salvador Díaz Mirón 374. Colonia Santo Tomás. Delegación Miguel Hidalgo. C.P. 11340. México, D.F. Correo electrónico: quovadisfer@yahoo.com.mx

No se recomienda el uso de nuevos tratamientos si no se cuenta con evidencia científica de los efectos posibles sobre la madre y el feto, cuando el cáncer de mama aparece en estas circunstancias.

Palabras clave: cáncer de mama, embarazo, México

► INTRODUCCIÓN

La relación de cáncer y embarazo es infrecuente. Sin embargo, la tendencia actual de la mujer a postergar la maternidad hasta la cuarta década de la vida y el estilo de vida incrementan los factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias.¹

Una vez que se reconoce la tumoración en la gestación, el médico debe dilucidar lo siguiente: ¿cómo afecta el embarazo a la neoplasia?, ¿cómo afecta la neoplasia al embarazo?, ¿qué pronóstico tienen la madre y el feto?, ¿cuándo debe iniciar el tratamiento? ¿puede el feto afectarse con el tratamiento?, ¿en qué circunstancias es necesaria la interrupción del embarazo?

Si bien existen consensos acerca de las decisiones terapéuticas, revisiones y series de casos que aportan información suficiente para adoptar una conducta diagnóstica y terapéutica ante este problema, es importante enfocar el tratamiento antineoplásico vinculado con el embarazo en forma multidisciplinaria. En este caso es esencial la intervención de los servicios de ginecoobstetricia, medicina maternofetal, oncología quirúrgica, oncología médica, patología, neonatología, psicología y trabajo social; asimismo, siempre debe tomarse en cuenta la decisión de la paciente y su pareja; cada caso particular se individualiza para elegir el mejor tratamiento para la madre y el feto.

► EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, la incidencia del embarazo relacionando con el cáncer de mama es en promedio de 1/1500 a 1/4,000 embarazos.² En México no existe una incidencia precisa de estos casos; con base en información del año 2006 de la Secretaría de Salud, la tasa de mortalidad por cáncer de mama fue de 18.1/100 000 mujeres de 25 años y mayores, con un incremento de 7% en relación con el año 2000. Del total de mujeres que fallecieron por esta

mother and the fetus when the cancer of the breast it is presented in this circumstance.

Key words: *breast cancer, pregnancy, Mexico.*

causa, 48% pertenecía al grupo de 45 a 64 años de edad y 32% al de 65 años y más. Entre las entidades federativas del país, las tasas más elevadas en el año 2006 se registraron en Baja California Sur, con una mortalidad por esta causa de 30.5/100 000 mujeres de 25 y más años, Jalisco con 26.3 y el Distrito Federal con 24.9. En contraste, las entidades con la menor mortalidad por esta causa fueron Chiapas (10/100 000), Yucatán (10.5) y Oaxaca (10.8). Entre las principales instituciones de salud pública del país, el IMSS registró la tasa de mortalidad por cáncer de mama más elevada, seguido de cerca por los servicios médicos de Petróleos Mexicanos, con tasas de 23 y 22.3 casos por cada 100 000 mujeres de 25 y más años, respectivamente. La Secretaría de Salud presentó la tasa más baja con 14.1, mientras que la tasa del ISSSTE fue de 14.6 defunciones por esta anomalía. El problema comienza a partir de los 25 años y se agrava con el paso de la edad, ya que el grupo de 35 a 44 años registró una mortalidad seis veces superior al grupo menor de esa edad y en las mujeres de 45 a 64 años la tasa triplica la del grupo anterior.³

Los procesos oncológicos vinculados más a menudo con la gestación son el cáncer de mama y el cáncer invasor de cuello uterino, que representan cada uno 25% del total de cánceres y embarazo. En orden descendente, la frecuencia de otras neoplasias es menor e incluye melanomas, cáncer de ovario, cáncer tiroideo, leucemias, linfomas y los tumores malignos de origen colorrectal y óseo.⁴

En la **Tabla 1** se muestra la incidencia de casos de cáncer y embarazo registrada en el Instituto Nacional de Perinatología, de acuerdo con una revisión de ocho años efectuada entre 1988 y 1996.⁵

► DEFINICIÓN

La vinculación del cáncer de mama con el embarazo se define como el hallazgo de un tumor mamario maligno en la gestación o durante el primer año posparto.⁶

Tabla 1. Incidencia de cáncer y embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología (1988-1996)

Neoplasia	Incidencia (por número de embarazos)
Cárcinoma de cérvix	1:4,780
Cáncer de mama	1:4,780
Leucemia	1:5,311
Cáncer de tiroides	1:11,950
Cáncer de ovario	1:11,950
Linfoma	1:15,933

► FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER DE MAMA RELACIONADO CON EL EMBARAZO

Ni siquiera durante el embarazo las mujeres están exentas del riesgo de sufrir cáncer de mama. Recientes investigaciones señalan que la gestación no empeora su pronóstico, aunque sí es posible que retrase el diagnóstico del tumor. Los cambios que se producen en las mamas, como la mastitis o la aparición de nódulos durante el embarazo, pueden entorpecer el diagnóstico. Por tal motivo deben realizarlo equipos expertos, con la intervención de radiólogos y patólogos especializados.

Con base en el limitado número de estudios retrospectivos de casos y controles, el pronóstico de las mujeres con cáncer de mama en el embarazo no es similar al de las pacientes no embarazadas de la misma edad y en el mismo estadio de la enfermedad.⁷⁻⁹ De manera convencional se asumía que el pronóstico era peor, pero esto era así probablemente por el avanzado estado al momento del diagnóstico o bien por una terapia menos estandarizada.

Por lo tanto, el embarazo no es por sí mismo un factor de mal pronóstico, pero sí puede dificultar el diagnóstico. Las pacientes cuyo tratamiento se retrasa hasta después del alumbramiento tienen peor supervivencia respecto de quienes se someten a él inmediatamente después del diagnóstico.¹⁰

► CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

La estirpe histológica predominante en las mujeres embarazadas es el carcinoma ductal infiltrante,¹¹⁻¹³ seguida a mucha distancia por el carcinoma lobulillar infiltrante. La mayoría de los tumores en la mujer embarazada es de alto grado de malignidad y la invasión al sistema linfático y vascular es habitual.⁷ La afectación metastásica de los ganglios axilares suele vincularse con el tamaño de la tumoración como factor fundamental, aunque

probablemente no es el único. En las series revisadas en la bibliografía, la afectación axilar es más elevada que la observada en las pacientes no embarazadas y alcanza tasas del 54%.¹⁴

En el único estudio prospectivo, realizado por Middleton¹⁴ en mujeres con carcinoma durante el embarazo, 28% de los tumores era receptor positivo de estrógeno y 24% receptor positivo de progesterona, según los resultados inmunohistoquímicos; en cambio, las mujeres jóvenes no embarazadas con cáncer de mama estudiadas por Maru y colaboradores mostraban cifras de 45% y 36%, respectivamente.¹⁵ La enfermedad positiva para hormonas se relaciona con la edad y se reconoce más a menudo en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, muchos de los tumores son independientes de las hormonas en los casos de cáncer de mama y embarazo. Mientras que Elledge y colaboradores¹⁶ encontraron siete de 12 mujeres embarazadas (58%) positivas para Her2/neu, Middleton y colaboradores¹⁴ no identificaron ninguna diferencia en la tasa de expresión del Her2/neu (28%) en el estudio del *M.D Anderson Cancer Center*, en donde los autores valoraron a 39 pacientes con carcinoma de mama, y embarazo; en este protocolo se realizó un examen histológico e inmunohistoquímico de evaluación para determinar el estado de los marcadores pronósticos y predictivos, incluidos los receptores de estrógenos, receptor de progesterona, Her2/neu, ki67 y p53. Los investigadores concluyeron que las mujeres embarazadas con carcinoma de mama en general se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad y los tumores tienen un pobre pronóstico y características histológicas.¹⁷ Las observaciones del seguimiento indicaron que los tumores no siguen un curso clínico agresivo, como se había propuesto en informes anteriores. Los carcinomas de mama que se producen durante el embarazo comparten muchas similitudes histológicas y pronósticas con el carcinoma de mama desarrollado en otras mujeres jóvenes.

Es posible que los resultados, tanto histopatológicos como inmunohistoquímico de los tumores de mujeres embarazadas con carcinoma de mama, sean similares a los de mujeres jóvenes no embarazadas con carcinoma de mama. De esta forma, las características biológicas del tumor están determinadas más por la edad en el momento del diagnóstico que por el propio embarazo.

Es preciso mencionar que tanto el grado de diferenciación tumoral como el perfil inmunohistoquímico de las tumoraciones de mama que se diagnostican durante el embarazo representan dos aspectos diferenciales de estas neoplasias, cuando se comparan con las neoplasias mamarias fuera de la gestación. Es conocido que los cánceres mamarios que se manifiestan durante la gestación son más indiferenciados.¹⁸

En cuanto al perfil inmunohistoquímico de estas malformaciones, puede afirmarse que no existe un patrón común y no es fácil realizar comparaciones con la evolución de los cánceres diagnosticados fuera del embarazo, ya que se imbrican factores que no están relacionados tan sólo con la gestación como la edad de las pacientes, entre otros más.¹⁹ La posible influencia del embarazo para determinar este tipo de comportamiento biológico de los cánceres en este grupo peculiar de la población es, como ya se ha dicho, difícil de precisar.

▷ **DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA DURANTE EL EMBARAZO**

Por varios años se ha creído que la relación entre la gestación y el cáncer de mama suponía una evolución desfavorable de la enfermedad en todos los casos y que provocaba una disminución notable de la supervivencia de las pacientes. Es cierto que en la mayoría de las series históricas los estadios de la enfermedad son más altos en las mujeres embarazadas que en las no gestantes; desde luego, esto supone una evolución más desfavorable. Sin embargo, al realizar un cuidadoso análisis se pudo evidenciar que los factores etiológicos no se explican tan sólo por el embarazo, sino por otros que se vinculan con la edad de las pacientes y el retraso del diagnóstico, cuando no se identifican las formas de aparición en la mama gestante. En términos generales se puede afirmar que la gestación retrasa de manera significativa el diagnóstico del cáncer de mama.¹² Esto es así porque durante el embarazo se produce una serie de cambios muy importantes en la anatomía mamaria, con proliferación intensa tubuloalveolar, aumento de la vascularización de la glándula y cambios en el metabolismo celular que son progresivos hasta el parto. Todos estos acontecimientos hacen a la mama grávida mucho más difícil de explorar, por lo que la exploración clínica ofrece menos datos conforme progresa la edad gestacional. Por ello resulta muy importante una minuciosa exploración clínica de la mama en las primeras semanas de gestación. Por otro lado, los cambios fisiológicos gravídicos limitan la sensibilidad de la mamografía y ecografía.^{20,21} A esta dificultad se añade, con relativa frecuencia, la falta de atención en la aparición de síntomas mamarios (aumentos de densidad glandular, dolor y telorreya) por parte de los obstetras, quienes los consideran “cambios de la mama gestante”. Probablemente esto explica, cuando menos en parte, la creencia de que el embarazo influye sobre el cáncer de mama y lo hace mucho más agresivo, con la especificación del diagnóstico primario en estadios más avanzados. Sin embargo, la forma de aparición más frecuente del cáncer de mama durante el embarazo es el nódulo palpable;²² la

Imagen 1.

Paciente con cáncer de mama y embarazo de 35 semanas de gestación.



mastitis carcinomatosa es excepcional: 1% a 2% de los casos²³ (**Imagen 1**).

▷ **DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO**

Las indicaciones para la obtención de material histológico procedente del tejido mamario sospechoso por clínica, o mediante procedimientos de imagen, son idénticas a las de la mujer no embarazada, de tal manera que no hay justificación alguna para omitir el estudio anatopatológico ante la sospecha de patología tumoral en la mama gestante.²⁴ Se ha empleado con mucha frecuencia la obtención de muestras histológicas mediante la biopsia con aguja gruesa (o por *trucut*). Esta técnica es segura y no se han encontrado grandes problemas en su realización; más aún, la aceptación de las pacientes para su práctica es muy buena. El diagnóstico presuntivo se confirma en 90% de los casos. El grado de diferenciación tumoral y el perfil inmunohistoquímico se obtienen con la misma seguridad. Por consiguiente, se considera que esta técnica es la indicada para establecer el diagnóstico de certeza, ya que proporciona información esencial para el conocimiento correcto del tumor. La frecuencia de fistula láctea secundaria, es mínima.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Mamografía bilateral

Es una técnica radiológica que no interfiere con el desarrollo del feto ni limita la posibilidad de la futura lactación.

Debido a los cambios fisiológicos gravídicos, la técnica sufre una disminución en su sensibilidad y especificidad, con tasa de falsos negativos hasta de 50% según algunos autores.²⁵ Sin embargo, en un estudio en el que se compararon las imágenes mamográficas de pacientes antes y durante la gestación, no se reconocieron diferencias significativas en cuanto a la densidad de la mama.²⁶

La mamografía durante el embarazo es segura. En el pasado no se indicaba debido al daño relacionado con la radiación fetal, pero la mayor parte de los datos recientes se opone a esta creencia. Con una mamografía estándar, en sus dos proyecciones, el feto se expone a sólo 0.4 mrad (0.004 Gy). Las malformaciones congénitas y el aborto espontáneo ocurren cuando se exponen a más de 5 a 10 rad (0.05-0.1 Gy), especialmente antes de la semana 25 de gestación. La microcefalia es el principal riesgo y puede producirse con dosis tan bajas como 10 rad en gestaciones menores de ocho semanas. El retraso mental es posible con dosis de 12 a 20 rad (0.12-0.2 Gy) entre las semanas 8 a 10.¹⁸

Es pronto para poder establecer el beneficio que la mamografía digital puede ofrecer al diagnóstico de la neoplasia mamaria durante la gestación. La mamografía tiene sin duda su lugar en el abordaje diagnóstico del cáncer de mama, pero su utilidad es escasa debido al aumento de la densidad del tejido mamario. En cambio, el ultrasonido mamario puede detectar tumores sin sospecha clínica, por lo que es el estudio de elección en la mujer embarazada (**Imágenes 2 y 3**).^{27,28}

Ecografía mamaria

El empleo del ultrasonido con equipos de alta definición y sondas de alta frecuencia permite la discriminación entre las lesiones quísticas y las sólidas. Resulta útil para la confirmación de la punción de biopsia de las lesiones mamarias.²⁹ Esta técnica no diferencia entre lesiones benignas y malignas de manera concluyente. Es el método diagnóstico por imagen más recomendado para la mujer embarazada para distinguir entre lesiones sólidas y quísticas en 97% de las pacientes. Esta técnica detectó 39 (92%) de 42 lesiones cancerosas en un estudio de casos y controles en mujeres japonesas, razón por la que puede preferirse un estudio de ultrasonido que una mamografía.^{27,28-30}

Radiografías de tórax y abdomen

La dosis de radiación considerada de riesgo para el embrión, es de 10 rad. En una radiografía de tórax, la exposición a la radiación es de 0.06 rad. Se necesitarían entonces 166 tomas para generar algún riesgo real de orden teratogénico. En cambio, la radiografía de abdomen expone a 0.29 rad, por lo que se necesitarían aproximadamente 34 exposiciones por este método para originar riesgo.³¹

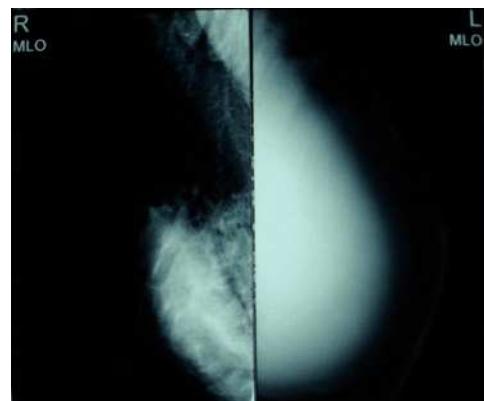
Imagen 2.

Mastografía con proyección cefalocaudal de una paciente de 24 años de edad con cáncer de mama y embarazo.



Imagen 3.

Mastografía con proyección mediolateral oblicua de una paciente de 24 años de edad con cáncer de mama y embarazo.



Tomografía computarizada

La tomografía computarizada no se recomienda durante el embarazo debido a la gran cantidad de radiación que emite y el riesgo de alterar el desarrollo fetal con estas técnicas.¹ Las consecuencias de la exposición prenatal a la radiación dependen de la dosis de radiación, su distribución y la edad gestacional en el momento de la exposición. Durante la organogénesis, y hasta las ocho semanas, puede llevar al embrión a la muerte y el feto es más sensible a las malformaciones inducidas por radiaciones, las cuales pueden ocurrir con exposiciones mayores de 0.05 Gy. En el lapso de las semanas 8 a 15 con un umbral de 0.06 a 0.31 Gy existe riesgo de retraso mental grave, microcefalia y crecimiento intrauterino retardado; entre las semanas 16 a 25, el riesgo ocurre a 0.28 Gy. Se ha calculado que la tomografía computarizada para

examinar el hígado y la pelvis pueden exponer al feto a dosis medias de 0.0036 y 0.089 Gy, respectivamente.³¹

Resonancia magnética nuclear

Dado que se trata de una técnica que no emplea radiaciones ionizantes, es segura para el feto y puede utilizarse durante la lactancia; las series son limitadas pero, en relación con los resultados en pacientes no embarazadas, la eficacia para un diagnóstico fiable es alta.^{26,32}

La resonancia magnética de mamas es un examen útil en estos casos, ya que puede detectar cáncer oculto en términos mamográficos y clínicos. El examen se basa en la neovascularización y angiogénesis del cáncer y utiliza medio de contraste paramagnético (gadolinio) intravenoso, que produce impregnación de lesiones tumorales que se destacan por el aumento de vascularización y la permeabilidad capilar; esto produce una extravasación acelerada en el sitio del tumor, que debe evitarse en las pacientes embarazadas puesto que atraviesa la barrera placentaria.³³ Kriege y colaboradores³⁴ compararon la resonancia magnética, mamografía y examen físico en pacientes de alto riesgo en un periodo de seguimiento promedio de 2.9 años. Se detectaron 51 tumores con sensibilidad (cáncer invasivo) de 17.9% para el examen físico, 33.3% para la mamografía y 79.5% para la resonancia magnética y una especificidad de 98.1%, 95.0% y 89.8%, respectivamente.

Kuhl y colaboradores³⁵ compararon la efectividad de la mamografía, ultrasonido y resonancia magnética para el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con alto riesgo familiar. Se evaluó a 529 pacientes y se realizaron 1542 controles en un lapso promedio de 5.3 años de seguimiento. Se identificaron 42 cánceres. Las sensibilidades fueron de 33%, 40% y 49% para la mamografía sola, el ultrasonido y las dos pruebas combinadas, respectivamente. La sensibilidad de la resonancia magnética fue de 91%. La especificidad de la resonancia (97.2%) y la mamografía (96.8%) fue equivalente.

Con base en esto, se concluye que los medios convencionales para el diagnóstico de los tumores mamarios poseen las mismas indicaciones tanto para la mujer gestante como para la que no lo está, con algunas modificaciones en cuanto a su sensibilidad ya que dependen de las variaciones anatómicas de la glándula mamaria durante el embarazo, así como de los posibles efectos secundarios sobre el feto.

▷ EVALUACIÓN PARA ESTABLECER LA ETAPA DEL CÁNCER MAMARIO DURANTE EL EMBARAZO

Según sea el estadio clínico de la presentación, una completa evaluación para determinar la etapa debe incluir la

realización de una radiografía de tórax, un ultrasonido del hígado, o resonancia magnética nuclear si es necesario, y una resonancia magnética sin medio de contraste de tórax y espina lumbar para incluir el reconocimiento de metástasis óseas.

▷ TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA RELACIONADO CON EL EMBARAZO

La terapéutica empleada debe individualizarse de acuerdo con la presencia o ausencia del embarazo. En presencia de gestación, las determinantes para el abordaje son la edad gestacional, la etapa del cáncer de mama y la decisión de la paciente, la cual debe incluir a la familia para decidir la continuación o la interrupción del embarazo.³⁶

Tratamiento local

Tratamiento quirúrgico

La intervención quirúrgica del cáncer de mama puede ser segura durante los tres trimestres del embarazo y con un riesgo mínimo para el desarrollo del feto.^{37,38} Es preferible efectuar este procedimiento después de completar las 12 semanas de gestación, debido a que el riesgo de aborto espontáneo es muy elevado antes de ese periodo.³⁹ En la mayoría de las pacientes embarazadas con cáncer de mama se prefiere practicar la mastectomía radical modificada más disección radical de axila en lugar de procedimientos conservadores para evitar el uso de la radioterapia. La operación quirúrgica conservadora de mama, más la disección radical de axila, puede ser posible en mujeres que se diagnostican en el tercer trimestre del embarazo, con cáncer de mama en etapas tempranas o localmente avanzado posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante.^{40,41}

Tratamiento con radioterapia

El empleo de esta forma terapéutica como tratamiento complementario de la resección quirúrgica conservadora de mama o posmastectomía está contraindicado durante el embarazo por el riesgo de exponer el feto a la radiación. El periodo de mayor riesgo de exposición fetal es el primer trimestre de la gestación. La radiación de 10 a 90 cGy en este periodo se relaciona con un incremento del riesgo de retraso mental.⁴²

Tratamiento sistémico

Quimioterapia

La información disponible para la aplicación de quimioterapia durante el embarazo es limitada. La incidencia global de malformaciones congénitas después del suministro de citotóxicos es de 3%, pero el riesgo en la

población de presentar malformaciones congénitas es de 2% a 3%.⁴³ El riesgo teratogénico de los citotóxicos empleados en embarazadas con cáncer de mama depende de múltiples factores, entre ellos la edad gestacional del feto y los efectos de cada agente citotóxico. Algunas series con este tipo de casos reportan que el riesgo de malformaciones congénitas por la exposición a quimioterapia en el primer trimestre es del 10% a 20%; durante el segundo y tercer trimestre, el riesgo disminuye alrededor de 1% a 3%.⁴⁴⁻⁴⁶

Un estudio prospectivo de 24 pacientes embarazadas con cáncer de mama del *M.D. Anderson Cancer*, tratadas con quimioterapia (esquema FAC: fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida) en el segundo y tercer trimestres del embarazo, no demostró complicaciones significativas en el feto o recién nacidos.⁴⁷

En otra serie retrospectiva de casos en la que se analizó a 160 pacientes con diferentes tipos de neoplasias y embarazo que recibieron quimioterapia basada en antraciclinas, 34 (21%) tenían el diagnóstico de cáncer de mama. Durante el primer trimestre, el porcentaje de malformaciones congénitas fue del 11%; 2% en el segundo trimestre y 0% en el tercero.⁴⁸ Actualmente se recomienda el uso de las antraciclinas durante el segundo y tercer trimestres del embarazo con riesgo mínimo de malformaciones fetales.

Existen nueve reportes sobre la administración de paclitaxel durante el embarazo. La edad media de las pacientes fue de 36 años, cinco con cáncer de ovario y cuatro con cáncer de mama. Este fármaco se empleó durante el segundo trimestre en cuatro casos y en cinco durante el tercero. En ocho de las nueve pacientes, el embarazo se resolvió por cesárea y en ninguna se registraron malformaciones congénitas.⁴⁹⁻⁵⁵

En seis casos se describe el uso del docetaxel en pacientes con cáncer de mama y embarazo. La edad media de las pacientes fue de 34.5 años. El tratamiento se administró en tres casos en el segundo trimestre y tres en el tercero. De los hallazgos que se reportaron, un feto desarrolló hidrocefalia antes de la administración de docetaxel y en el resto de los casos no se informaron malformaciones congénitas.⁵⁶⁻⁶⁰

Terapia hormonal

Se han descrito defectos neonatales con el uso de tamoxifeno en ratones hembras.⁶¹ Sin embargo, Clark,⁶² no reportó malformaciones fetales en 85 mujeres que se embarazaron mientras tomaban tamoxifeno profiláctico para el cáncer de mama. Pese a ello, no se recomienda el uso de este fármaco durante el embarazo.

Anticuerpos monoclonales

Hay seis reportes de casos en los que se ha utilizado trastuzumab en mujeres embarazadas y con cáncer de mama. La edad media de las pacientes fue de 30 años; en tres de los seis casos se presentó anhidramnios y en uno se revirtió al suspender la administración del trastuzumab. No se presentaron malformaciones congénitas.⁶³⁻⁶⁶

Seguimiento durante el embarazo

Dado que no existen pruebas que indiquen que la atención prenatal es diferente en pacientes embarazadas con cáncer de mama, la madre y el feto deben recibir la atención prenatal regular. Antes de iniciar la quimioterapia es necesario realizar una ecografía para asegurar que no existen malformaciones anteriores a la administración del tratamiento y evaluar el crecimiento fetal antes de cada ciclo.^{67,68}

Resolución del embarazo

Cuando la maduración del feto es suficiente, el embarazo puede resolverse mediante inducción del trabajo de parto o por cesárea. Si se planea administrar quimioterapia al término del embarazo, la resolución por parto vaginal no retrasa su inicio. Sin embargo, las preferencias personales de la paciente, así como su historial obstétrico, deben considerarse al tomar esta decisión. La unidad hospitalaria debe de contar con apoyo neonatal para las complicaciones posibles.⁶⁹ Aunque las metástasis a la placenta por cáncer de mama son raras, se sugiere realizar un estudio histopatológico para documentarlas cuando existan.^{70,71} Si la embarazada se encuentra bajo quimioterapia, se recomienda dejar pasar por lo menos tres semanas para la resolución del embarazo, con la finalidad de evitar riesgos de neutropenia, infección y sangrado. Si el tratamiento se continúa después del parto, está contraindicada la lactancia materna durante la quimioterapia u hormonoterapia, ya que la mayoría de los medicamentos pasa a la leche materna.⁷²

▷ TRATAMIENTO DE APOYO

Efecto psicológico en el embarazo relacionado con cáncer de mama

El cáncer de mama y el embarazo parecen dos sucesos opuestos. El primero evoca muerte; el segundo, vida. Cualquiera que sea el estado psicológico anterior a la notificación del cáncer, la mayoría de las mujeres experimenta reacciones de ansiedad, tristeza, indefensión, desesperanza, vergüenza, y sentimientos de impotencia ante el cáncer.⁷³⁻⁷⁵ Peor aún, si se agrega el hecho de

estar embarazada, resulta un factor generador de ansiedad⁷⁶ ante el futuro de ambas vidas. Es necesario que el personal de salud ofrezca una atención adecuada y tome en cuenta todas estas manifestaciones.

En el aspecto psicológico, el embarazo es un periodo en el que se llevan a cabo tareas de maduración emocional, las cuales forman parte de un proceso que transcurre por tres etapas.⁷⁷ La primera es la aceptación del embarazo, la adaptación a los cambios fisiológicos y físicos, así como la aceptación de la amenaza del parto con sus riesgos y dolor. La segunda, la adaptación a la función materna, que supone dejar o cambiar otros papeles personales y la interacción con los otros. La tercera se relaciona con el proceso de vinculación entre madre y feto.

Por sí mismo, el embarazo, sin ninguna aparente complicación, representa un grado de estrés elevado y genera tensión emocional,⁷⁷ fluctuaciones en el estado de ánimo, mayor labilidad e hipersensibilidad emocional.⁷⁶ Cuando el proceso del embarazo se ve alterado por alguna dificultad, ya sea malformación fetal o alteraciones cromosómicas que generen síndromes, el curso natural del proceso psicológico del embarazo se modifica y activa diferentes reacciones emocionales, que Torres denomina reacciones de duelo.⁷⁷ Éstas experimentan una intensificación debido a las expectativas y esperanzas relacionadas con la procreación de un hijo.

En el Instituto Nacional de Perinatología de la Ciudad de México, en un estudio realizado con pacientes cuyo embarazo era de alto riesgo, se encontraron dos áreas que originan alteraciones psicológicas: la primera se relaciona con el suceso mismo, como reacción de ajuste a la situación transitoria a través de fluctuaciones en el estado de ánimo o malestar psicológico, como los trastornos adaptativos con estado de ánimo depresivo, ansiedad y mixtos, además del duelo y algunos problemas conyugales. La segunda área es aquella en la que el embarazo reactiva conflictos anteriores no resueltos, causan angustia o son inconscientes, persistentes y recurrentes; en esta categoría se encuentran los trastornos del estado de ánimo, los trastornos de ansiedad y los de personalidad.⁷⁶

En el caso de la confirmación de un diagnóstico de cáncer de mama en la mujer embaraza, éste se convierte en el factor detonante que exacerba el estado de estrés y desencadena una serie de reacciones psicológicas, que dependen de los antecedentes psicológicos, sociales y médicos de cada paciente (**Tabla 2**).

► RECOMENDACIONES PARA LOS MÉDICOS

Haber se ha referido a la relación paciente-médico como una de las más importantes y señala que la paciente tiene la sensación de que su vida se halla en manos del médico;

los conflictos y la comunicación deficientes pueden generar mayor preocupación y ansiedad.⁷³ Garza resalta la importancia de que todo el equipo de oncología tenga la sensibilidad para apoyar a la paciente, así como calidad humana para establecer la interacción entre el médico y el paciente. Para fortalecer dicha relación, y a la luz del efecto psicológico al que está sometida la mujer gestante que presenta cáncer de mama, cabe resaltar aspectos básicos e importantes en una relación de ayuda.⁷⁵

Okun, de acuerdo con su modelo de terapia de las relaciones personales, establece tres dimensiones para las relaciones de ayuda, definida como el apoyo para entender, superar o enfrentar problemas. La primera dimensión consta del desarrollo de una relación cálida, de confianza, sincera, empática, entre las personas que forman la relación. La segunda dimensión está formada por las habilidades de comunicación: escuchar mensajes verbales y percibir los mensajes no verbales. La tercera dimensión consta de los valores y actitudes personales, la ética, la formación y la práctica profesional; se resalta la importancia de cobrar conciencia de los propios valores sociales, económicos y culturales para poder reconocer las propias necesidades y problemas, para separarlos de los de sus pacientes, algo que denomina autoconciencia.⁷⁹

La transmisión de la información a la paciente es constante. Dada su importancia, se considera una habilidad verbal compartir información objetiva de acuerdo con los hechos,⁷⁹ así como escoger de modo cuidadoso las palabras.⁷³ Es de ayuda para la paciente resumirle la información y disipar sus dudas. Es importante hacerlo al final de la consulta o al principio de una cita posterior, de tal forma que el clínico tenga la oportunidad de alentar a la paciente a compartir su opinión.⁷⁹ Esto permite asimilar la información de manera eficiente durante las consultas y la paciente puede tomar notas, preguntar y anotar las dudas; todo ello facilitará su comprensión.⁷³

Cuando el médico confirma un pronóstico desfavorable, es asunto controversial la decisión de notificarlo o no al paciente. Ocultar la verdad es delicado porque puede perderse la confianza en el médico, además de que es importante que el paciente conozca el pronóstico para que pueda realizar ajustes y planear las condiciones de vida familiar y económica.⁷⁵ Sin embargo, en muchos casos el paciente no asimila el pronóstico desfavorable y fallece antes del tiempo previsto. Es por ello que es necesario ser sensibles frente a esta situación, ser empático y apoyarse en la familia para tomar la decisión que se crea conveniente.

Es de vital importancia que la paciente confíe en su médico y que sienta seguridad para expresar sus sentimientos,

Tabla 2.

Factores que alteran la respuesta de la paciente embarazada

	Psicológicos	Sociales	Médicos
Condiciones desfavorables	Antecedentes de trastornos psiquiátricos: alcoholismo, toxicomanía, depresión, ansiedad crónica, altos niveles de angustia al inicio y durante la enfermedad, estrategias de afrontamiento limitadas. ⁷⁸ Etapa de vida que cursa (juventud o vida adulta). ^{75,78}	Conceptualizaciones previas de la enfermedad y las experiencias que tenga con el cáncer. ^{74,73} La construcción social que se tenga de la enfermedad en relación con un evento catastrófico, muerte, incapacidad, desfiguración física, dependencia e interrupción de la relación con los otros. ⁷⁸ Sentimientos de culpa (un estado de salud malo se imputa a motivos personales y debilidad de carácter). ⁷³	Tipo de cáncer. Estadio. Síntomas indicativos de vulnerabilidad, como el dolor ⁷⁸
Condiciones favorables	Autoconfianza. Estabilidad emocional. Fortaleza. Afectividad positiva. Autoestima adecuada. Afrontamiento satisfactorio a situaciones de estrés (la enfermedad y cambios en el estilo de vida que genera). ⁷⁴	Las condiciones de vida, recursos económicos, disponibilidad del apoyo médico, familia, pareja, hijos, amigos. El compromiso y la comunicación que haya entre ellos. ⁷⁵	Diagnóstico detectado a tiempo

con la certeza que se la va a escuchar;⁷³ de esa manera puede lograrse su cooperación⁷⁵ y se crea una atmósfera de confianza en la que se sienta respetada.⁸⁰

El respeto supone un sincero interés, que se puede demostrar en la manera de expresar atención,⁸⁰ como respetar las horas concertadas⁷³ y hacer sentir que el problema de la paciente no es menos importante para la persona que ofrece la ayuda. Es preciso mostrar total respeto a la paciente y su mundo y demostrarlo no sólo con palabras sino también con el comportamiento.⁸⁰

Las habilidades empáticas fomentan la confianza y son esenciales para la efectividad de las destrezas de comunicación y la eficacia de todo el proceso de ayuda.⁷⁹ La empatía es un estado de inmersión total en el paciente; el médico debe ver la enfermedad desde la perspectiva de la persona, abandonar temporalmente su espacio y tratar de pensar, actuar y sentir como si ocupara el espacio del otro, para luego regresar a sí mismo y percibirlo desde las referencias personales.⁸⁰ Es posible entonces comprender las emociones y sentimientos del paciente y establecer con él un ambiente de empatía, incluidos los propios valores del enfermo.⁷⁹ De esa forma se puede comprender lo que resulta especial de su enfermedad y considerar sus necesidades por encima de todo.⁷³

Escuchar es una herramienta esencial y equivale a conceder atención a la forma de explicar las preocupaciones y el tono, las expresiones y los gestos utilizados. Esto

crea una interacción con retroalimentación entre emisor y receptor,⁸⁰ esto, a su vez, favorece la comunicación asertiva de la paciente,⁷³ ya que cada persona tiene formas distintas de reaccionar.

En conjunto, dichas herramientas de comunicación ayudan a trabajar de manera vinculada en busca de la mejor solución para ponerla en práctica.⁷⁹ A su vez, fomentan la responsabilidad de la paciente para que asuma sus decisiones con base en una buena información.⁷³ La mujer embarazada con diagnóstico de cáncer de mama debe tomar decisiones vitales: a qué tipos de tratamiento puede someterse para el cáncer (quimioterapia durante el embarazo), posibilidad de abortar o esperar hasta el término del embarazo, entre otras, de acuerdo con las recomendaciones del médico. En ello reside la importancia de tener comunicación, no sólo entre el médico y el paciente, sino entre los propios clínicos de las distintas especialidades. Si la relación no es fluida entre ambos, o entre los especialistas, el médico que lleva el caso debe estar dispuesto a mejorarl, o bien a ayudar a encontrar a otro médico.⁷³

Además de aportar el conocimiento, experiencias, habilidades e información, el profesional de la salud debe ver al paciente como un ser humano, con una historia, prejuicios y debilidades; en muchos casos, el comportamiento revela que se evalúan los pensamientos y sentimientos de la paciente de acuerdo con los propios,

y el clínico acaba por decidir lo que debe pensar o sentir la persona.⁸⁰ En última instancia, la única finalidad es promover un mejor estado psicológico en estas pacientes.

▷ CONCLUSIONES

El cáncer de mama durante el embarazo constituye un reto para el equipo multidisciplinario que enfrenta esta entidad. En necesario contar con los recursos suficientes para instituir un tratamiento oportuno y buscar la mejor alternativa para la paciente y el feto. Afortunadamente, se dispone de estudios de imagen para determinar el diagnóstico, datos del efecto de la radioterapia sobre el feto, procedimientos quirúrgicos indicados y, aunque limitado, uso racional de citotóxicos. La integración de nuevas técnicas, procedimientos y medicación se encuentra limitada por cuestiones éticas, cuando se relaciona el cáncer con el embarazo; en la actualidad, sólo el reporte de casos especiales puede proporcionar alguna evidencia o experiencia.

Bibliografía

1. DiSaia PJ, Creasman WT. Cancer in pregnancy in clinical gynecologic oncology, 6th Edición, Mosby U.S.A; 2001 439-72.
2. Molckovsky M, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:333-338.
3. SALUD MÉXICO 2006, Secretaría de Salud. Información para la rendición de cuentas. 2007, México.
4. Millet A, Rodríguez M, García, S. Cáncer de mama asociado a gestación. *Rev Gin Obst* 2000;1:89.
5. Gonell-Morel GE. Cáncer y embarazo: ocho años de experiencia institucional. Tesis Instituto Nacional de Perinatología. UNAM 1996.
6. Smith BL. The breast. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1996;1:5.
7. Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994;74:518-527.
8. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 869-72.
9. Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Research* 2003;113:108-113.
10. Pabst Feller I, Ballesteros R, Garbiñe. Cancer of the breast and pregnancy. *Bol Hosp San Juan de Dios* 1989; 36(6):376-86.
11. Parente JT, Amsel M, Lerner IR, et al. Breast cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 861.
12. DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855.
13. King RM, Weich JS, Martin JK. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 228-32.
14. Middleton LP, Amin M. Breast carcinoma in pregnant women. Assessment of clinicopathological and immunohistochemical features. *Cancer* 2003; 98: 1055-60.
15. Maru D, Middleton IP, Wang S, Valero V, Sahin A. HER -2 neu and p53 overexpression as biomarkers of breast carcinoma in women age 30 years and younger. *Cancer* 2005;103:900-905.
16. Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, McGuire WL. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/Neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71(8):2499-506.
17. Lebeau A, Delmeling D, Kaltz C, et al. Her2/neu analysis in archival tissue samples of human breast cancer comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *J Clin Oncol* 2001;19:354-363.
18. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: Diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 439- 447.
19. Gentilini M, Masullo N, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31, 232-236.
20. Barrat J, Marpeau L, Demuynck B. Cancer du sein et grossesse. *Fr Gynecol Obstet* 1993; 88: 544.
21. Sorosky JI, Scott-Conner CEH. Breast disease complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25 (2); 353.
22. Fernández-Cid A, Dexeu S, Mallafró J. Cáncer de mama en embarazo y puerperio. In: Fernández-Cid A. Mastología. 20 ed. Barcelona: Masson SA. 2000: 711-23.
23. Ouerlen D. Cancers et grossesse. In: Encycl Méd Chir Gynécologie/Ostétrique Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. 2000: 5-049-C-10, 12 pp.
24. Novotny DB, Maygarden SJ, Shermer RW, Frable WJ. Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. *Acta Cytol* 1991; 35:676-686.
25. DiSaia PJ. Cáncer y embarazo. In: DiSaia PJ. Precis – V. Actualizaciones en Obstetricia y Ginecología. Ed. española. Barcelona: Medical Trends SL. 1998: 353.
26. Swinford AE, Adler DD y Garver KA. Mammographic appearance of the breasts during pregnancy and lactation: false assumptions. *Acta Radiol* 1998; 5:467.
27. Cárdenas-Sánchez J, Sandoval-Guerrero F. Segunda revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, Colima, México 2005. p.36-37.
28. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. Diario Oficial de La Federación. Septiembre de 2003.
29. Hernández G. Cáncer de mama y embarazo. In: Díaz-Faes. Cáncer de mama: avances en diagnóstico y tratamiento. León: Santiago García, 1990: 230-42.
30. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy a literature review. *Arch Surg* 2003; 138:91-8.
31. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 2005;16:1855-60.
32. Mattison DR, Auguacu T. Magnetic resonance imaging in pregnant diagnosis. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31,353.
33. Krieg M, Brekelmans C, Boetes C, Besnard P, Zonderland H, Obdeijn I, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427-37.
34. Kreige M, Brekelmans C, Boetes C, Muller S, Zonderland H, Obdeijn I, et al. Differences between first and subsequent rounds of the MRISC breast cancer screening program for women with a familial or genetic predisposition. *Cancer* 2006;106:2318-26.
35. Kuhl, Warner E, Plewes D, Hill K, Causer P, Zubovits J, Jong R, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292:1317-25.
36. Breast carcinoma during Pregnancy. International Recommendations from a Expert Meeting. *Cancer* 2006;106:2.
37. Mazzi RI, Kallen B. Reproduction outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1178-1185.
38. Duncan PG, Pope WDB, Cohen MM, Greer N. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986; 64:790-794.
39. Tummers P, De Sutter P, Dhont M. Risk of spontaneous abortion in singleton and twin pregnancies after IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2003; 18:1720-1723.
40. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002;131:108-110.
41. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21:2600-2608.
42. National Commission on Radiological Protection. Pregnancy and Medical Radiation. *Ann ICRP* 2000; 30.
43. Kalter H, Warkany J. Congenital malformations. *N Engl J Med* 1983;308:424-431.
44. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Antineoplastic agents in pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16:337-346.
45. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74:207-220.
46. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138:91-98.
47. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;17:855-861
48. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004;15:146-150,
49. Sood AK, Shahin MS, Sorosky JI. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 599-600.
50. Mendez LE, Mueller A, Salom E, Gonzalez-Quintero VH. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1200-1202.

51. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, et al. Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Anticancer Res* 2003; 23: 5225–5229.
52. Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ Jr, et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 317–319.
53. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF et al. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007; 8: 79–81.
54. Mantovani G, Gramignano G, Mais V, et al. Use of chemotherapy for ovarian cancer during human pregnancy: case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131: 238–239.
55. Lycette JL, Dul CL, Munar M, et al. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of paclitaxel: a case report. *Clin Breast Cancer* 2006; 7:342–344.
56. De Santis M, Lucchese A, De Carolis S, et al. Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel. *Eur J Cancer Care* 2000; 9: 235–237.
57. Gainford MC, Clemons M. Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clin Oncol* 2006;18:159.
58. Potluri V, Lewis D, Burton GV. Chemotherapy with taxanes in breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Clin Breast Cancer* 2006; 7: 167–170.
59. Nieto Y, Santisteban M, Aramendia JM, et al. Docetaxel administered during pregnancy for inflammatory breast carcinoma. *Clin Breast Cancer* 2006; 6:533–534.
60. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 507–510
61. Cunha GR, Taguchi O, Namikawa R, Nishizuka Y, Robboy SJ. Teratogenic effects of clomiphene, tamoxifen, and diethylstilbestrol on the developing human female genital tract. *Hum Pathol* 1987;18:1132–1143.
62. Clark S. Prophylactic tamoxifen. *Lancet* 1993;342:168.
63. Fanale MA, Uyei AR, Theriault RL, et al. Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 354–356.
64. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 642–643.
65. Waterston AM, Graham J. Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 321–322
66. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, et al. Favorable pregnancy outcome after trastuzumab (herceptin) use during pregnancy. Case report and updated literature review. *Reprod Toxicol* 2007; 23: 611–613.
67. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77:67–75.
68. Lamont RF. International Preterm Labour Council. Evidence- based labour ward guidelines for the diagnosis, management and treatment of spontaneous preterm labour. *J Obstet Gynaecol* 2003;23:469–478.
69. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Martin DP, Easterling TR. Association between method of delivery and maternal re-hospitalization. *JAMA* 2000;283:2411–2416.
70. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003;21:2179–2186.
71. Dunn JS Jr, Anderson CD, Brost BC. Breast carcinoma metastatic to the placenta. *Obstet Gynecol* 1999; 94:846.
72. Theriault RL, Stallings CB, Buzdar AU. Pregnancy and breast cancer: clinical and legal issues. *Am J Clin Oncol* 1992; 15:535–539.
73. Haber S. Cáncer de mama: manual de tratamiento psicológico. Barcelona: Paidós. 2000.
74. García V, González B. Bienestar psicológico y cáncer de mama. Avances en Psicología Latinoamericana 2007; 25: 72-80.
75. Garza G. Cáncer. Guía para médicos, pacientes y familiares. México: Ed. Trillas. 2006.
76. Gómez L, Aldana C. Alteraciones psicológicas en la mujer con embarazo de alto Riesgo. *Psicología y Salud* 2007;17: 53-61.
77. Torres G. Impacto emocional del embarazo de alto riesgo. *Rev Colomb Psiq* 2004; 33: 258-297.
78. Meza RM. Guía clínica de intervención psicológica de la mujer con cáncer de mama y ginecológico. *Perinatal Reprod Hum* 2007; 21:72-80.
79. Okun B. Ayudar de forma efectiva, Counseling. Técnicas de terapia y entrevista. Barcelona: Paidós. 2001.
80. Benjamin A. The helping interview with case illustrations. Boston: Houghton Mifflin Company. 2001.