

Tesis por compendio de artículos

Universitat Autònoma de Barcelona

**Departament de pediatria, de ginecologia i obstetrícia i de medicina
preventiva**

Cáncer de mama y embarazo

Autor: Octavi Córdoba i Cardona

Director: Prof. Jordi Xercavins Montosa

JORDI XERCAVINS MONTOSA, CATEDRÀTIC D'OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA DE LA FACULTAT DE MEDICINA DE LA UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA, DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA, I MEDICINA PREVENTIVA,

EXPOSA

Que el treball titulat "*Càncer de mama i embaràs*", presentat per Octavi Córdoba Cardona, per tal d'optar al grau de Doctor, s'ha fet per compendi d'articles (autorització de l'Escola de Postgrau 014/001300008284).

Revisat el treball, aquest reuneix els requisits necessaris per ser presentat i defensat davant del tribunal procedent.



Barcelona, 16 de setembre de 2013

Agradecimientos:

A Sabi, Mar, Adrià i Cloe que doneu sentit a tot.

A las 129 pacientes participantes en los dos estudios que comprenden esta tesis y que dan sentido al estudio.

Al Prof Xercavins, maestro, mentor y amigo.

A mis padres y hermanos, mis raíces y modelo.

A Leo, Jeannette y Sandra, por vuestro soporte y ayuda.

A los Dres Cavallé Vallverdú, Sabadell Mercadal, Cavallé Busquets, Bosch, Gil Moreno y Pascual que me han marcado en mi aprendizaje.

A mis compañeros y compañeras Elisa Llurba, Cristina Saura, Meritxell Bellet y Javier Cortésque habeis hecho vuestro este proyecto.

A la Dra Rubio y mis compañeros de la unidad: Cortadellas, Espinosa, Rodríguez y Esgueva que me aguantais en el día a día.

A los residentes que han colaborado en la recogida de datos y muestras.

Introducción

1. Contexto epidemiológico
2. Fisiología de la gestación en la mama
 - a. Cambios estructurales
 - b. Cambios en las *stem-cells* regenerativas
 - c. Cambios en el perfil genómico
 - d. Cambios en el estroma
 - e. Microquimerismo
 - f. Cambios hormonales
3. Cambios en el riesgo a padecer cáncer de mama inducidos por la gestación
 - a. Efectos sobre el cáncer de mama pre o postmenopáusico
 - b. Efectos sobre el tipo inmunohistoquímico
4. Cáncer de mama diagnosticado durante la gestación
5. Gestación posterior al cáncer de mama

Resumen y discusión de los resultados

- A- Manejo multidisciplinar del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo. Resultados maternos y fetales.
- B- El embarazo después del cáncer de mama en mujeres jóvenes no empeora el pronóstico.

Conclusiones finales.

Copia de los trabajos.

Anexo de la tesis.

- 1- Aceptación publicación por compendio de artículos.
- 2- Normativa UAB tesis por compendio de artículos.
- 3- Estudio multicéntrico. Impacto del embarazo posterior al cáncer de mama según el estatus de los receptores hormonales.

Bibliografía.

Introducción

1. Contexto epidemiológico

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres de los países desarrollados. Su incidencia mundial ha aumentado a un ratio anual del 3.1%. Este aumento global posiblemente se deba a la interacción de tres factores: el aumento del número de mujeres en edad de riesgo, aumento de la esperanza de vida que comporta un aumento de la edad media, y cambios en las incidencias de los diferentes grupos de edad (1). Si se analiza la evolución en España, el cáncer de mama aumentó su incidencia de forma progresiva hasta el año 2000(2) en que la tendencia se invirtió y se observó una disminución de incidencia. Este cambio de incidencia posiblemente se deba a las campañas sanitarias y a los cambios en factores de riesgo. En primer lugar, el éxito de las campañas de cribado poblacional han conllevado a la detección de un mayor número de lesiones preinvasivas, que se tratan, evitando su progresión a cáncer. El segundo factor que podría explicar la disminución de incidencia es la publicación de los resultados del estudio WHI. En dicho estudio se observó un aumento en la incidencia de cáncer de mama en pacientes postmenopáusicas que se trataban con estrógenos conjugados equinos y progestágenos(3). La publicación de estos resultados tuvo una gran repercusión mediática (4) que comportó una gran disminución en el uso del tratamiento hormonal sustitutivo(5). Esta gran disminución en el uso del tratamiento hormonal sustitutivo tuvo un impacto en el número de nuevos casos de cáncer de mama, disminuyendo la incidencia(6-9). Este efecto no se ha observado en todos los países desarrollados. Concretamente en Holanda no se ha observado disminución en la incidencia de cáncer de mama(10) posterior al año 2000. Estas diferencias de tendencia observadas entre países desarrollados se pueden deber por un lado a las diferencias en las campañas de cribado poblacional, en España concretamente se iniciaron con mucha posterioridad a la mayoría de países de la Unión Europea. Por otro lado las diferencias en tendencia de incidencia también se podrían explicar por las diferencias en el tipo, magnitud y patrón de uso de la THS no entre los diferentes países (6;11;12).

Al analizar la incidencia del subgrupo de pacientes menores de 45 años observamos que en España la incidencia ha aumentado progresivamente. Este grupo de pacientes no se ve beneficiado de los factores expuestos previamente que han provocado una disminución de la incidencia global de cáncer de mama. Las pacientes menores de 45 años no están incluidas en las campañas de diagnóstico precoz y tampoco han disminuido el uso de THS, indicado en pacientes postmenopausicas. Finalmente este grupo de edad posiblemente se ve más expuesto a los factores ambientales multifactoriales que han aumentado la incidencia mundial de cáncer de mama.

En los países desarrollados se ha observado un progresivo aumento en la edad media de las mujeres embarazadas. Según estadísticas recientes americanas se observa un progresiva disminución en los porcentajes de mujeres embarazadas de 20-29 años y por el contrario un progresivo aumento del porcentaje de mujeres embarazadas de 30-45 años(13). En España la edad media de la maternidad ha aumentado progresivamente desde los años 80 en que la edad media de las mujeres en el momento del parto era 28 años hasta la actualidad en que la edad media es 31 años.(14)

No se ha disminuido la incidencia de cáncer de mama en las mujeres jóvenes pero si se ha conseguido aumentar la supervivencia gracias a las mejoras en el tratamiento. Las mejoras introducidas son múltiples y han incluido los tratamientos adyuvantes, la radioterapia y las mejoras en cirugía (Tabla I).

Entre los tratamientos adyuvantes el primer gran avance fue el uso del tamoxifeno en pacientes con receptores hormonales positivos(15). Posteriormente, se introdujo el tratamiento con antraciclinas que demostraron mejorar la supervivencia respecto a los tratamientos con pauta CMF (Ciclofosfamida, Metotrexate y 5-Fluoracilo)(16). Posteriormente se demostró que la introducción de los taxanos mejoraba los resultados de la quimioterapia(16). La irradiación de la mama demostró disminuir el porcentaje de recidivas locales y aumentar consecuentemente la supervivencia(17). De igual manera la irradiación de las cadenas ganglionares en pacientes con afectación axilar también demostró mejorar la supervivencia de cáncer de mama. Finalmente las técnicas quirúrgicas contribuyeron a la mejora de la supervivencia de las pacientes con cáncer de

mama. La introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela no sólo disminuyó la morbilidad, también mejoró la supervivencia(18) .

Tabla I:Factores que han aumentado la supervivencia en el cáncer de mama
Campañas de <i>screening</i> poblacional
Tratamiento adyuvante con tamoxifeno
Regímenes de quimioterapia con antraciclinas
Regímenes de quimioterapia con taxanos
Radioterapia local de la mama
Radioterapia de cadenas ganglionares
Biopsia selectiva ganglio centinela

Todas estas mejoras se han traducido en una disminución de la mortalidad por cáncer de mama. Los datos del registro de mortalidad de la OMS han demostrado una disminución global de la mortalidad del 6.9% entre los años 2002 y 2009 en los países de la Unión Europea. En la supervivencia global no sólo se ve beneficiada de los cambios en los tratamientos, sino también por la mejora del diagnóstico precoz. Al analizar el subgrupo de las pacientes jóvenes se observó que pese a tener un peor pronóstico y no ser candidatas al diagnóstico precoz, se veían beneficiadas de las mejoras en el tratamiento. Al analizar la evolución en España también se observó una disminución de la mortalidad global y de la específica de pacientes jóvenes(19).

Los datos previamente expuestos (aumento de incidencia de cáncer en pacientes menores de 35 años, aumento de edad de concepción y aumento de supervivencia) conllevan que aumente el número de pacientes que sobreviven al cáncer de mama sin haber completado su deseo reproductivo. Este deseo reproductivo es uno de los aspectos más importantes de la calidad de vida, hasta el punto que las pacientes tienen en cuenta este factor al escoger el tipo de tratamiento adyuvante(20).

El retraso en la edad de concepción también aumenta la probabilidad de que el diagnóstico del cáncer se realice durante la gestación. En el *Centre de Càncer de Mama Vall d'Hebron* hemos observado un aumento de la incidencia de cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo. Para el manejo de estos casos optamos por un modelo de manejo multidisciplinar que integra los diferentes especialistas implicados en el diagnóstico, control y tratamiento.

2. Fisiología de la gestación en la mama

La mama femenina está compuesta por células epiteliales y mesenquimales. Estas últimas incluyen: adipocitos, fibroblastos, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y células inmunitarias. El epitelio de la mama se divide principalmente en dos variedades: epitelio basal y epitelio luminal. El epitelio luminal forma los ductos y los alveolos secretores, mientras que el epitelio basal consiste básicamente en células mioepiteliales. Estos dos tipos de epitelio forman una estructura de dos capas que se encuentra rodeada por el estroma (21). Existen cuatro estadios de desarrollo glandular a lo largo de la vida: prepuberal, adulto, secretor y postmenopáusico. Los cambios de un estadio a otro vendrán regulados por las hormonas y los factores de crecimiento local, los cuales también tendrán un papel clave en el cáncer de mama. Durante la vida de la mujer observaremos cambios estructurales, de volumen y también cambios en la expresión genética, en la presencia de células inmunitarias y en la proporción de *stem cells* regenerativas.

a. Cambios estructurales

La mama femenina presenta grandes cambios estructurales durante el crecimiento, la pubertad, el embarazo, la lactancia y la menopausia. Según el número de ductos por alveolo lobular se diferencian cuatro tipos de lobulillos.

Lobulillo tipo 1 (Lob-1): También denominados lobulillos virginales. Son los lobulillos más indiferenciados, formados por clústeres de 6 a 11 ductos por lóbulo. Presentes en las pacientes prepuberales.

Lobulillos tipo 2 (Lob-2): Son una evolución de los anteriores, con una morfología más compleja y un mayor número de ductos por lóbulo.

Lobulillos tipo 3 (Lob-3): Presentes en las mujeres bajo estimulación hormonal o durante el embarazo. Tienen una media de 80 ductos por alveolo

Lobulillos tipo 4 (Lob-4): Sólo presentes durante la lactancia. Presentan el mayor grado de desarrollo y diferenciación de las estructuras lobulillares.

El cambio en el tipo de lobulillos y su proporción dentro de la mama cambiará durante las diferentes fases de la vida reproductiva dependiendo de los estímulos hormonales (Fig 1) (22).

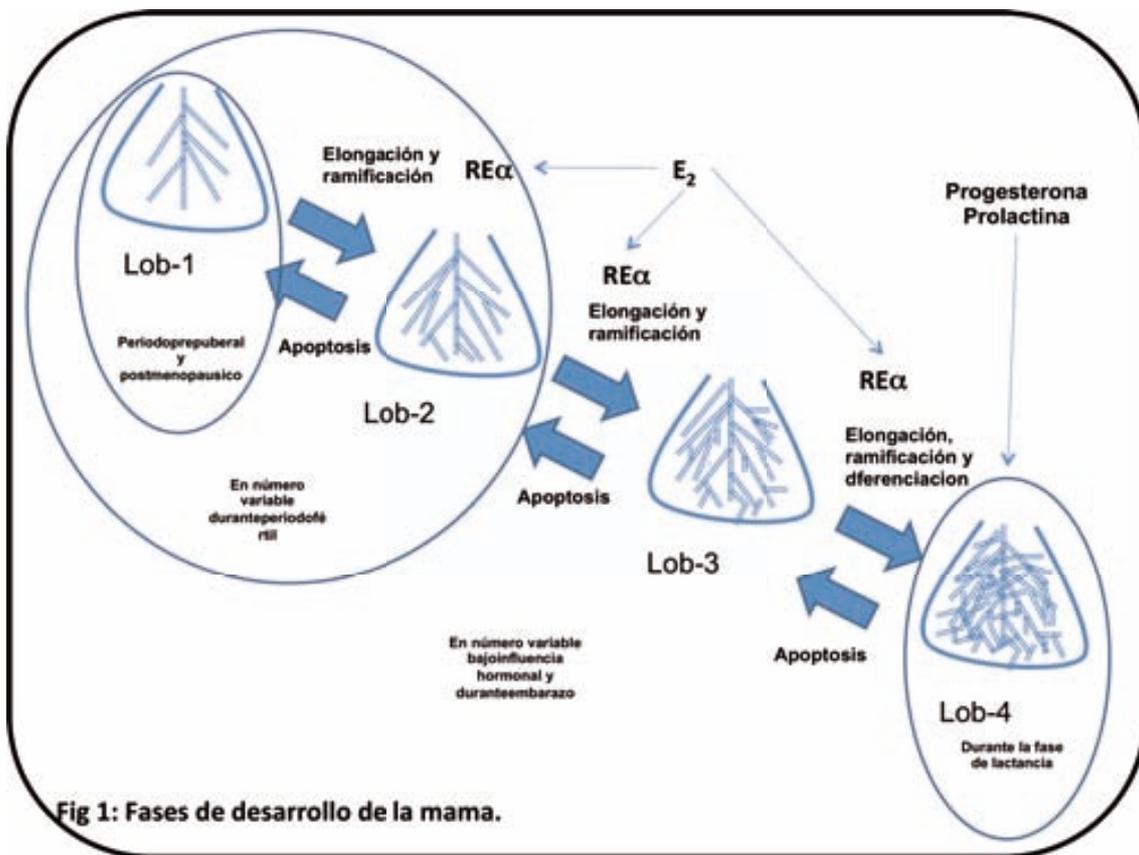


Fig 1: Fases de desarrollo de la mama.

Durante el desarrollo puberal una proporción de los Lob-1 se transforman en Lob-2 por un progresivo aumento de las ramificaciones. Durante el periodo comprendido entre menarquía i menopausia en la mujer nulípara observaremos una proporción variable de Lob-1 y Lob-2. La proporción dependerá de la actividad hormonal, ante el aumento de los estrógenos del ciclo ovárico normal se desarrollarán los Lob2 que mediante fenómenos de apoptosis se transformarán en parte en Lob1 de nuevo. Por tanto la apoptosis es un fenómeno homeostático en la mama adulta. En periodos de aumento de la actividad hormonal (ciclos anovulatorios tratamientos hormonales) se desarrollarán

un pequeño número de Lob-3. Cuando desaparezcan los estímulos hormonales disminuirán las ramificaciones y regresaran a Lob-2 por medio de fenómenos de apoptosis. En las mujeres nulíparas encontramos una mayoría de Lob-1, un moderado número de Lob-2 y un muy escaso número de Lob-3. Los fenómenos de elongación de los ductos están ligados a la expresión de *Gata3* en el epitelio luminal, la cual está ligada a la expresión de los Receptores de Estrógenos tipo alfa (RE α)(21). Los RE α son fundamentales para la invasión de la grasa por parte de los ductos terminales y tienen un papel fundamental durante el desarrollo puberal y gestacional. Los RE α están presentes en células no replicativas y en los tumores tipo Luminal A(23).

Al iniciar la fase secretora aumentan de nuevo las ramificaciones con una rápida proliferación de epitelio luminal, acompañado por la diferenciación e inicio de la secreción de las células alveolares. Aparecen entonces los lobulillos de tipo 4 (Lob-4). En estos fenómenos tendrá un papel central la hormona progesterona que induce ramificación extensiva y creación de los alveolos. Los alveolos serán las estructuras que sintetizarán y excretarán la leche materna. La diferenciación de los alveolos vendrá promovida por la acción conjunta de la progesterona y la prolactina(21).

Al finalizar la lactancia habrá un exceso de células alveolares que se corregirá por apoptosis. Así los Lob-4 involucionarán a Lob-3, que será el tipo de lobulillo predominante durante la cuarta década de la vida en pacientes que han tenido hijos. La regresión post-lactancia es posiblemente el ejemplo más espectacular de apoptosis fisiológicamente regulada. A través de una serie de eventos coordinados un 80% del epitelio se elimina en pocos días(21).

Durante la menopausia se observa una regresión de los ductos y una disminución de los Lob-2 y Lob-3. De esta manera en la quinta década de la vida tanto las pacientes nulíparas como las múltiparas presentan casi con exclusividad Lob-1(22). Dado y que la estructura de la mama en pacientes nulíparas y múltiparas es similar y que el riesgo de cáncer de mama es muy diferente cabe deducir que los Lob1 tienen una susceptibilidad a la carcinogénesis diferente por cambios biológicos adquiridos durante la gestación (24).

b. Cambios en las *stem-cells* regenerativas.

Como he expuesto previamente los conductos mamarios están compuestos por dos tipos de células: Luminales y mioepiteliales. Ambos tipos de células derivan de una única célula pluripotencial denominada *stem-cell*. Las *stem-cells* son células mamarias indiferenciadas capaces de autoregenerarse (replicación simétrica) y generar una progenie diferenciada (replicación asimétrica). La *stem-cell* pluripotencial sería capaz de una división asimétrica que generaría células luminales o mioepiteliales dependiendo de qué vías de señalización intracelular que se activan(21). Las *stem-cells* pluripotenciales presentan positividad para las inestabilizadoras K14 y K5 y están presentes durante el desarrollo embrionario. Después del nacimiento el número de *stem-cells* pluripotenciales disminuye quedando un número bajo de células que puedan generar a la vez células mioepiteliales y luminales. A partir del nacimiento las células mioepiteliales y las basales se generarán de *stem-cells* unipotenciales, que sólo serán capaces de diferenciarse en un único tipo de estirpe (Fig 3) (25). La alteración de las *stem-cells* regenerativas por acción de los carcinógenos provocaría la transformación en *stem-cell* tumorales que serían el origen del cáncer.

Estudios en modelos murinos han demostrado que el número total de células mioepiteliales no se modifica por los cambios estructurales inducidos por la gestación. Por el contrario sí se ha observado una disminución del 50% del número de *stem-cells* regenerativas (26). Esta disminución en el número de células susceptibles a los carcinógenos sería el responsable de la disminución de riesgo asociada al embarazo. A esto se suma que cuanto antes sucede el embarazo, menor es el tiempo en el que las *stem-cells* regenerativas son susceptibles a la acción de los carcinógenos(24).

A la disminución de *stem-cells* regenerativas se suma que las *stem-cells* que perduran tras el embarazo adquieren características intrínsecas que las hacen más resistentes a los factores carcinogénicos. Se ha descrito que el perfil genético de las *stem-cell* después del embarazo presenta una “*downregulation*” de factores de crecimiento(27) así como una “*upregulation*” de factores involucrados en la reparación del DNA.

c- Cambios en el perfil genómico.

Estudios preliminares sobre modelos murinos apuntaron que el efecto protector del embarazo se podría deber a cambios transcripcionales que comportarían una modificación en las respuestas de las células de la mama a los estímulos hormonales. Estos estudios describieron una sobre-expresión de las vías de señalización TGF- β , que inhibe la proliferación epitelial mamaria, aumenta la apoptosis y suprime la tumorigénesis ante un estímulo carcinogénico. También observaron una disminución de la expresión de PTn e *InsulineGrowth Factor 1* (IGF1) que sugería una regulación negativa de las vías que estimulan la proliferación celular (27).

Posteriormente se demostró sobre modelos humanos que efectivamente el tejido mamario adquiere un perfil génico propio después de un embarazo a término. Este perfil propio no se confiere en las mujeres que sólo han tenido abortos, en las que el perfil génico es similar al de las que nunca se han embarazado.

i. Categorías funcionales modificadas:

En el tejido mamario que ha tenido un embarazo a término se observa una sobre-expresión de:

- Genes relacionados en la transcripción del RNA (RBMX, HRNAPA1, HRNAPA2B1, HRNPD, LUC7L3, PNN; PRPF39, RBM25, SFPQ, SFRS1, SFRS5, SFRS7, PABPN1 y PRPF4B) implicados en diferentes pasos de la transcripción del RNA. La sobre-expresión de estos genes da una mayor “robustez” a la transcripción.
- Genes de procesos biológicos relacionados con la diferenciación y desarrollo de células epiteliales y ectodérmicas (COL7A1, KRT5, KRT15, LAMA3, LAMC2, NTF4 y KLK7)
- Genes implicados en la cohesión celular (KRT5, LAMA3 y LAMC1) implicados en procesos de anclaje y unión del sustrato celular.

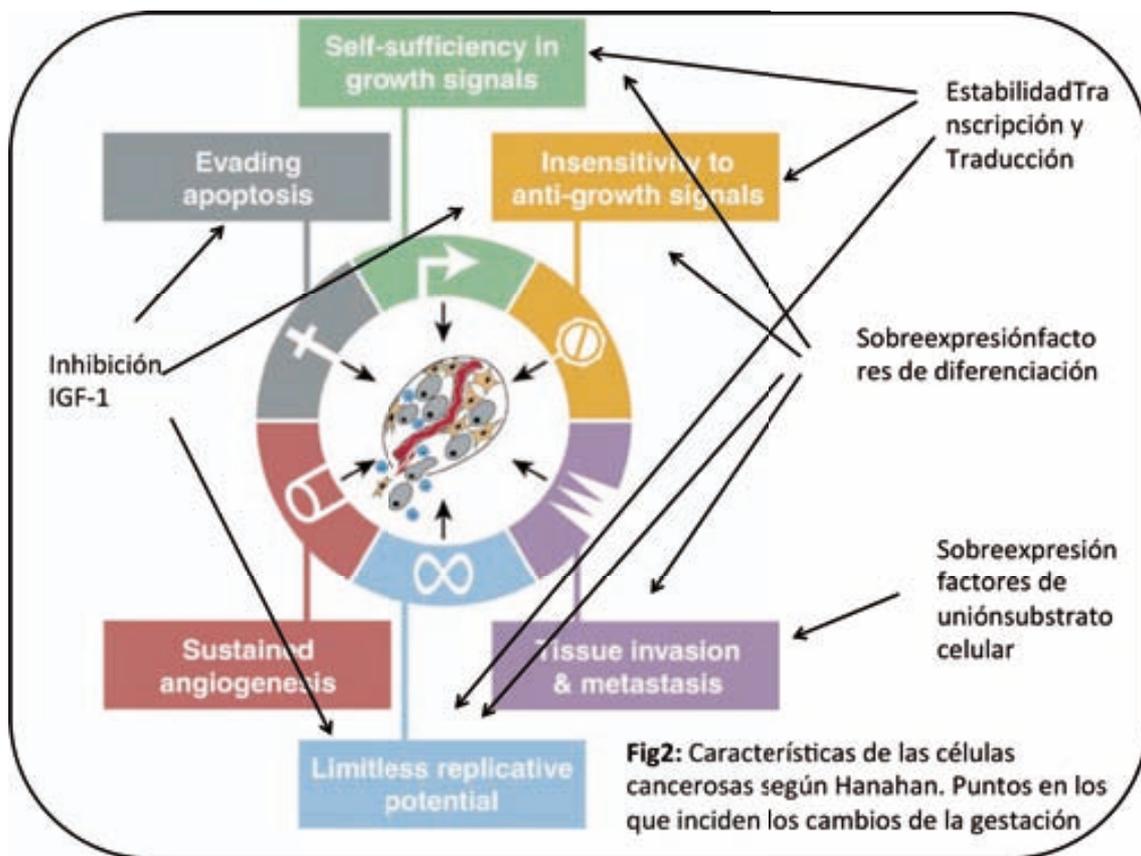
Por el contrario hay una regulación negativa de la IGF1 (*InsulineGrowth Factor 1*) que está implicada en 19 procesos biológicos que incluyen proliferación celular, mantenimiento de las *stem-cells* somáticas, diferenciación de células musculares y apoptosis.

ii. Vías de señalización celular implicadas:

En el tejido mamario que ha tenido un embarazo a término se observa una sobre-expresión de:

- Señalización de los receptores de estrógenos alfa (RE α) del cáncer de mama. Aunque no se observa una diferencia en la expresión de los RE entre pacientes paras o nulíparas sí que hay una modificación transcripcional de varios genes (SCGB2A1, SCGB2A2, GATA3, TP53, TFF1, STC2, SERPINB5 y SERPINA3), implicados en la cascada de señalización de los RE α del cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Uno de los factores probablemente más importantes es el GATA3 que se encuentra sobre-expresado en el tejido mamario de las mujeres paras y que parece tener un papel clave en la supresión tumoral.(28)
- Genes implicados en la comunicación celular (DSC3 y KRT5)

Por el contrario hay una regulación negativa de la vía de señalización de la insulina, MAPK, interacción Citoquina-Citoquina y vías de señalización Wnt (Fig 2) (29;30).



Posiblemente los factores modificados que tienen mayor importancia son la consolidación del mecanismo de transcripción que aumenta la fidelidad del proceso de

síntesis de proteínas y la regulación negativa de los RE α por modificación de los mediadores de la cascada de señalización(31). Los genes sobreexpresados relacionados con el procesamiento del DNA en mujeres que han tenido hijos confieren una mayor seguridad en la transcripción y en la traducción, lo cual implica una mayor estabilidad de la célula y una menor susceptibilidad a las interferencias de señales reguladoras del ciclo celular. De igual manera actúa la sobreexpresión de genes implicados en la diferenciación celular, inhibiendo aquellos procesos de indiferenciación implicados en la carcinogénesis. Finalmente la sobreexpresión de factores implicados en la unión del sustrato celular disminuye la capacidad de infiltración de tejidos.

c. Cambios en estroma

Las modificaciones y la interacción con el estroma son claves en el desarrollo tumoral(32) y pueden explicar en parte las diferencias en incidencia del cáncer de mama.

En las primeras fases se estimula la angiogénesis, se reclutan linfocitos y macrófagos, se reorganizan los fibroblastos y los adipocitos pierden contenido lipídico. Estos cambios están en parte estimulados por los estrógenos, quienes no sólo actúan sobre las células epiteliales si no que también modifican el estroma. Estos cambios podrían condicionar la tumorigénesis de los tumores independientemente de los receptores hormonales de la célula cancerosa, por los cambios del medio huésped(33). Uno de los factores implicados sería la acción de la Leptina, segregada por los adipocitos, que podría estimular tumores con RH + y RH- y sería responsable del aumento de riesgo en obesas postmenopáusicas (34). Otro factor sería por efecto de las interacciones paracrinas de los macrófagos con las células cancerosas(35).

Los cambios en el estroma inducidos por la gestación permanentes y se mantienen después del embarazo(27).

d. Microquimerismo

Otro factor implicado en la disminución del riesgo que confiere la gestación es la presencia de células fetales inmunocompetentes en la sangre periférica de las mujeres que han tenido hijos. Este fenómeno se conoce como microquimerismo fetal y se ha visto implicado en algunos trastornos autoinmunes como la tiroiditis(36) o la esclerosis sistémica(37). La presencia de estas células inmunocompetentes podría hipotéticamente

dotar a las mujeres con hijos de células que confieren vigilancia de las células premalignas. Esta hipótesis se vería apoyada por un estudio de casos controles en el que se compararon muestras de sangre periférica de 54 mujeres con cáncer de mama y 45 mujeres sanas. Ambos grupos se trataban de pacientes con hijos. Las pacientes sanas presentaban microquimerismo fetal en el 56% de los casos mientras que las pacientes con cáncer de mama presentaban microquimerismo fetal en el 26% de los casos, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado al comparar las concentraciones de microquimerismo fetal entre ambas poblaciones, las pacientes sanas presentaban una mayor concentración que las pacientes con cáncer de mama. Una vez más, las diferencias son estadísticamente significativas. Así pues el microquimerismo fetal podría ayudar a proteger a las mujeres con hijos frente a los primeros cambios de las células cancerosas. Aquellas mujeres que pese a tener hijos no presentan microquimerismo no se verían beneficiadas de este factor protector(38).

e. Fisiología hormonal

Durante el embarazo hay una gran producción de estrógenos. La placenta produce estrona y estradiol a partir de dihidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) y estriol a partir de 16-hidroxi-DHEAS. La DHEAS está segregada en grandes cantidades por las glándulas suprarrenales fetales y también por las suprarrenales maternas. Las concentraciones de estrona, estradiol y estriol aumentan de forma lineal a lo largo del embarazo alcanzando valores de hasta 500-1000 veces mayores que una mujer no embarazada(39). Los estrógenos tienen un papel clave en el desarrollo de la glándula mamaria. Son los responsables de la proliferación celular y diferenciación del epitelio mamario sano (40).

3. Cambios del riesgo a padecer cáncer de mama inducidos por la gestación

El embarazo es uno de los factores de riesgo del cáncer de mama mejor establecidos y desde hace más tiempo(41;42). Los primeros estudios epidemiológicos demostraron que el embarazo tiene un efecto protector, disminuyendo el riesgo a padecer cáncer de mama (43;44). En los estudios se demostró asimismo que la lactancia materna también disminuía la incidencia de cáncer de mama y que ambos factores actuaban de forma

independiente. Se observó también una relación lineal tanto en el número de embarazos como en la duración de la gestación. Así a mayor número de embarazos, menor incidencia de cáncer de mama y a mayor duración de la lactancia menor incidencia (45).

Por otro lado también se observó que el efecto protector de la gestación es mayor cuando el embarazo sucede a edades jóvenes(46). Por el contrario, retrasar 5 años la edad del embarazo aumenta el riesgo relativo (RR) de padecer cáncer de mama 1.13 (44).

El efecto protector de la gestación y la lactancia es diferente según el tipo inmunohistoquímico de cáncer de mama y el estadio pre o post menopáusico (47).

a. Efecto sobre el riesgo de cáncer pre o post menopáusico:

Al disminuir la edad del primer embarazo se consigue un efecto protector mayor en cáncer de mama diagnosticado en premenopáusicas que en postmenopáusicas.

Concretamente, cada año que se retrasa el nacimiento del primer hijo aumenta 5% (95% IC 5-6%) el riesgo de cáncer de mama en pacientes premenopáusicas y un 3% (95% IC 2-4%) en pacientes postmenopáusicas. Por otra parte el número de embarazos tiene un mayor efecto protector sobre el cáncer de mama diagnosticado después de la menopausia. Concretamente cada embarazo a término disminuye un 3% (95% IC 1-6%) el riesgo de cáncer de mama premenopáusico y un 12% (95% IC 10-14%) en el riesgo de cáncer de mama diagnosticado durante la postmenopausia (48).

b. Efecto sobre el riesgo de cáncer de mama según el tipo inmunohistoquímico.

El embarazo modifica de forma diferente el riesgo de los diversos tipos inmunohistoquímicos. En el estudio Carolina BreastCancerStudy observaron que tener más de tres hijos disminuye el riesgo de Luminal A (definido como RH+ HER2-) y por el contrario aumenta el riesgo de Basal Like (definido como RH- HER2-). De igual manera actuaba el otro factor clave en la disminución del riesgo a padecer cáncer de mama, tener el hijo en edad joven disminuye el riesgo de Luminal A y aumenta la de Basal-Like(49). En el mismo sentido un estudio realizado en España apunta que la gestación protege de los tumores con receptores hormonales positivos pero no de los tumores triple negativos (50). Otros grupos han demostrado un efecto protector del

embarazo sobre los tumores con receptores hormonales positivos sin efecto sobre los HER2 positivos o triple negativos (41). Este factor protector se observa incluso en mujeres con menos de 56 años donde los tumores con receptores hormonales positivos son menos frecuentes y ha transcurrido menos tiempo desde el embarazo hasta el diagnóstico del cáncer de mama(51). Finalmente los tumores con RH negativos disminuyen su riesgo con la nuliparidad y al aumentar el tiempo entre menarquía y primer embarazo (41;52;53).

La mayoría de estudios citados describen que los tumores con receptores hormonales negativos no se benefician del efecto protector de la gestación pero apuntan que la lactancia materna prolongada disminuye el riesgo de estos tumores(49;51;54)

El embarazo no sólo protege de los tumores con receptores hormonales positivos, que son los más frecuentes si no que las pacientes con un mayor número de hijos tienen menor mortalidad (55)

Pese a que globalmente todos los estudios coinciden en apuntar que el embarazo tiene un efecto protector existe un periodo de tiempo de especial susceptibilidad que es el periodo postparto. Concretamente durante los 5 años después del primer parto se observa un aumento significativo en el riesgo a padecer cáncer de mama (OR 1.49 IC 95% 1.01-2.02). Pese a este pico observado en un estudio caso-control sueco el embarazo sigue teniendo un efecto protector en las mujeres, especialmente cuando el parto sucede a edades precoces, manteniéndose con una OR inferior a 1 cuando se compara a las que han tenido el primer hijo después de los 35 o no han tenido hijos(56).

4. Tratamiento del cáncer de mama durante el embarazo

El cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo es una circunstancia compleja en la que se pueden contraponer los intereses maternos con los intereses fetales. A la madre diagnosticada con cáncer de mama le deberemos realizar un estudio de extensión de su enfermedad y le deberemos administrar un tratamiento eficaz, que no disminuya sus opciones de curación. Estos estudios y tratamientos supondrán un riesgo de teratogénesis, retraso del crecimiento intrauterino y de parto pretérmino. Por ello la valoración de riesgo-beneficio es clave.

Dos grandes avances han supuesto un gran cambio en el manejo de estas pacientes en el siglo XXI. En primer lugar la publicación en 1999 de la serie del MD Anderson que confirmaba la seguridad del uso de antraciclinas en gestantes durante el segundo y tercer trimestre(57). En segundo lugar la posibilidad de realizar un estrecho control de los fetos con restricción de crecimiento gracias al estudio del bienestar fetal mediante la velocimetría Doppler de la circulación feto-materna (58).

Antes de la publicación de los resultados del MD Anderson ante el diagnóstico de cáncer de mama durante la gestación la paciente tenía tres opciones: interrumpir la gestación, retrasar el inicio del tratamiento o recibir un tratamiento agresivo que podía perjudicar gravemente al feto. Al demostrar que las antraciclinas son seguras durante el embarazo se posibilitó ofrecer un tratamiento eficaz y seguro a la vez. Con posterioridad se amplió la serie del MD Anderson y otros grupos publicaron sus resultados con los mismos esquemas confirmando la seguridad de las antraciclinas(59-61).

Con posterioridad se publicaron resultados sobre el uso de taxanos en pacientes embarazadas, sin embargo los datos son mucho más escasos y dispersos (62-64).

Ante el diagnóstico del cáncer de mama durante la gestación se debe de considerar por un lado las características tumorales y el estadio de la enfermedad y por otro lado la edad gestacional. Según estos parámetros se decidirá la secuencia terapéutica.

5. Gestación posterior al cáncer

Pese al efecto protector que el embarazo confiere en pacientes sanas, cabe la duda de cómo afectará las posibilidades de recidiva o progresión de una paciente ya diagnosticada y tratada de cáncer de mama. Como ya he expuesto previamente durante el embarazo aumentan las concentraciones de estrógenos en sangre de forma prolongada. Este aumento podría tener un efecto estimulador del crecimiento sobre las hipotéticas células cancerosas residuales. Otra duda es saber si el efecto es igual en tumores con receptores hormonales negativos o positivos.

Los tumores con receptores hormonales positivos se benefician de un tratamiento que bloquee la producción de estrógenos(65-67) o bloquee sus receptores hormonales (15). Ambos abordajes han demostrado la capacidad de mejorar el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global. Un aumento sostenido en la concentración de estrógenos que tiene efectos sobre la proliferación de las células sanas hipotéticamente podría estimular también la proliferación de las células cancerosas.

Otra duda sería el posible efecto que pueda tener el tratamiento recibido sobre la evolución de la gestación ulterior.

Resumen y discusión de los resultados

A. Manejo multidisciplinar del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo. Resultados maternos y fetales

Artículo: Córdoba, O; Llurba, E; Saura, C; Rubio, I; Ferrer, Q; Cortés, J; Xercavins, J

Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: Maternal and neonatal outcomes. Breast 2013; 22: 515-9

Resumen de resultados

a. Características de las pacientes

Se incluyeron en el estudio 25 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama durante el embarazo entre los años 2000 a 2011. Todas las pacientes fueron diagnosticadas o tratadas en el Hospital Universitari Vall d'Hebron. Las principales características en el momento del diagnóstico se resumen en la tabla II.

Una de las pacientes consultó por presentar una enfermedad de Paget del pezón. El resto consultaron por detectar en auto-exploración una masa palpable en la mama. Se diagnosticó la presencia de metástasis en 5 pacientes, de las cuales dos presentaban metástasis óseas, dos metástasis hepáticas y una metástasis pulmonar.

b. Tratamiento

Tres pacientes decidieron interrumpir la gestación antes de viabilidad. De ellas en una paciente se diagnosticó el embarazo en el mismo momento que se diagnosticó el cáncer estadio I. En otro caso se trató de una paciente diagnosticada también en el mismo

momento que la gestación con un tumor localmente avanzado con progresión rápida que requirió de tratamiento neoadyuvante. En el tercer caso se trató de una paciente de 17 semanas de gestación (SG) con metástasis óseas múltiples.

En cuatro pacientes se decidió finalizar la gestación al final del tercer trimestre antes de iniciar tratamiento, todos ellos con 36 SG o más.

Tabla II:		n(%)
Características de las pacientes al diagnóstico		
Edad media, en años (rango)		36 (23-48)
Trimestre de gestación		n=25
	Primer	6 (24%)
	Segundo	12 (48%)
	Tercero	7 (28%)
Mamografía. Categoría BIRADS		n=24
	0	4 (16.6%)
	1	2 (8.3%)
	2	1 (4.1%)
	3	1 (4.1%)
	4	4 (16.6%)
	5	12 (5%)
Ecografía de mama		n=22
	Hallazgos sospechosos	21 (95.4%)
Estadio Clínico		n=25
	0	1 (4%)
	I	8 (32%)
	IIA	3 (12%)
	IIB	5 (20%)
	IIIA	2 (8%)
	IIIB	1 (4%)
	IV	5 (20%)
Grado histológico		n=24
	RH positivos	20 (80%)
	Sobre-expresión c-erbB-2	7 (25%)
	Tumores triple-negativos	3 (12%)
Tipo histológico		n=25
	Carcinoma Ductal Infiltrante	23 (92%)
	Carcinoma lobular infrante	1 (4%)
	Carcinoma de células escamosas	1 (4%)

En 12 pacientes se optó por un abordaje quirúrgico inicial y en 5 pacientes se optó por tratamiento neoadyuvante.

En 11 pacientes se administró quimioterapia durante el embarazo. La media de inicio del tratamiento fue de 26 SG, recibiendo una media de dos ciclos durante la gestación. Todas los pacientes recibieron tratamiento antineoplásico basado en antraciclinas. La mayoría de pacientes a los que se les practicó cirugía durante la gestación se les realizó mastectomía. Todas las pacientes a las que se les practicó linfadenectomía axilar presentaban afectación axilar. En una de las 5 pacientes a las que se les practicó ganglio centinela se encontraron micrometastasis en un ganglio, se le practicó linfadenectomía axilar que no detectó la presencia de ningún otro ganglio afectado. El resto de pacientes con biopsia selectiva del ganglio centinela no presentaba afectación axilar. El manejo terapéutico de las pacientes se resume en la Tabla III.

Tabla III: Manejo clínico de las 25 pacientes con cáncer de mama durante la gestación		
Manejo	Nº de pacientes	Características
Interrupción voluntaria de la gestación (antes de viabilidad)	3	Estadio I a las 6 SG n=1
		Ca localmente avanzado a las 4 SG tratamiento neoadyuvante n=1
		Estadio IV (metástasis múltiples óseas) a las 17 SG n=1
Finalización de la gestación antes de tratamiento (feto viable)	4	A las 36 SG n=2
		≥ 37 SG n=2
Tratamiento quirúrgico durante el embarazo	10	Mastectomía n=7
		Tumorectomía n=3
		Linfadenectomía axilar sin biopsia selectiva del ganglio centinela n=4 (axila afectada en los 4 casos)
		Biopsia selectiva del ganglio centinela n=5 (4 negativos, micro-metástasis en 1 caso)
Quimioterapia durante el embarazo	11	Neoadyuvante n=5
		Adyuvante n=4
		Tratamiento de enfermedad metastásica n=2

c. Evolución de la gestación y resultados perinatales

Dos pacientes presentaron gestación gemelar con un total de 20 neonatos en la serie. La mediana de edad gestacional en el momento del parto fue 34 SG (rango 26-38 semanas). El peso medio de los neonatos fue de 2545 g (rango 650-3650), con una media de percentil de peso de p37. Se administró Betametasona (CelestoneCronodose® 12mg/24h en dos dosis) en 9 pacientes, de las que solo en 4 casos se finalizaron antes de la 34 SG.

Tabla IV: Pacientes con complicaciones y su relación con el tratamiento

Caso	Complicación registrada	SG	Tratamiento / resultado	Relación con el tto	Razonamiento
1	Retraso de crecimiento intrauterino	26	Fin del embarazo con prematuridad extrema	Poco probable	Aparición del las manifestaciones 48 h después de la primera dosis de quimioterapia. Con probabilidad existía una insuficiencia feto-placentaria previa que se empeoró con la quimioterapia
2	Neutropenia febril	33	Ingreso en observación durante 24h. Antibioterapia	Si	Secundario a quimioterapia
3	Disnea	30	Ingreso. Ecografía cardiaca, Gammagrafía de ventilación /perfusión	Posible	Estrés secundario a quimioterapia
	Amenaza de parto pretérmino	32	Ingreso. Tocolisis.	Posible	Estrés secundario a quimioterapia
	Sospecha ecográfica de anemia fetal	34	Finalización de la gestación. Anemia no confirmada postnatalmente	No	Falso positivo de control ecográfico postquimioterapia
4	Amenaza de parto pretérmino	29	Ingreso. Tocolisis.	No	Estrés secundario al diagnóstico. No quimioterapia administrada durante la gestación (tratamiento con antrácicinas en gestación previa)
5	Preeclampsia grave	33	Ingreso y interrupción del embarazo	No	Paciente diagnosticada de síndrome antifosfolípido.
6	Retraso de crecimiento intrauterino y oligoamnios	29	Control cada 48h mediante velocimetríaDoppler.	No	Cuadro diagnosticado antes de la primera dosis de quimioterapia y mejorado durante el tratamiento
	Amenaza de parto pretermino	33	Ingreso. Tocolisis. Por el riesgo de parto se decidió suspender quimioterapia y inducir parto	Posible	Estrés secundario a quimioterapia
7	Neumonía	26	Ingreso y antibioterapia	No	Paciente asmática. No leucopenia
	Amenaza de parto pretermino	33	Ingreso. Tocolisis. Por el riesgo de parto se decidió suspender quimioterapia y inducir parto	Posible	Estrés secundario a quimioterapia
8	Aborto espontaneo	7	Dilatación cervical y aspiración intrauterina	No	Aborto espontaneo antes de inicio de tratamiento.
9	Rotura prematura de membranas	33	Ingreso. Tocolisis. A las 34 semanas inducción del parto.	No	Aparición del cuadro antes de iniciar tratamiento con quimioterapia.

Se registraron un gran número de complicaciones obstétricas, incluyendo amenaza de parto pretermino, rotura prematura de membranas pretermino, restricción del crecimiento intrauterino, oligoamnios, preeclampsia y sospecha ecográfica de anemia fetal. Las complicaciones de la quimioterapia grado 3-4 fueron muy poco frecuentes con

un único caso de neutropenia febril en un caso de paciente tratada con régimen FAC (5-fluoracilo, adriamicina y ciclofosfamida). Entre las pacientes tratadas con quimioterapia sólo un neonato presentó complicaciones debidas a la prematuridad extrema (tabla IV).

d. Seguimiento postratamiento

Se dispone de datos de seguimiento de todas las pacientes y de sus hijos. La mediana de seguimiento es de 40 meses. Se registraron tres muertes, dos en pacientes diagnosticadas en estadio IV que murieron a los 48 y 57 meses de seguimiento. La tercera paciente desarrolló metástasis pulmonares después de 12 meses del diagnóstico. Un niño de las pacientes que recibieron quimioterapia durante el embarazo presentó problemas de desarrollo psicomotor. Se trata del niño que nació a las 26 semanas y los problemas observados se relacionan a la prematuridad extrema en el momento del nacimiento.

Discusión resultados

En la mayoría de pacientes el primer signo de sospecha y motivo de consulta fue el hallazgo de una masa palpable. Los cambios fisiológicos de la mama, con un aumento del volumen y densidad mamaria hacen difícil la evaluación de estas masas, lo cual puede comportar un retraso en el diagnóstico, tal y como se comprobó en un estudio realizado por 25 instituciones francesas. Compararon de forma retrospectiva el tiempo desde el primer síntoma hasta el diagnóstico en pacientes con cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo o en pacientes no embarazadas. Encontraron que en las pacientes embarazadas la media de tiempo transcurrido fue de 2 meses, mientras que en pacientes no embarazadas el tiempo fue de 1.8 meses ($p < 0.001$) (68).

La mamografía muestra una baja sensibilidad en las pacientes embarazadas, probablemente por el aumento de densidad de la mama durante la gestación. En nuestra serie presentaban una imagen de sospecha en la mamografía (BI-RADS 4 o 5) el 22% de las pacientes. Por contra la ecografía mamaria demuestra un mejor estudio de las

lesiones en las pacientes embarazadas, ya que es capaz de tipificar como de sospecha la lesión en el 95% de las pacientes. La ecografía mamaria es un excelente método de diagnóstico de las masas palpables de nueva aparición, ya que permite diferenciar entre lesiones sólidas y líquidas (galactocele). Por otro lado, tiene una mejor sensibilidad que la mamografía en el diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo(69-71).

Es destacable en los resultados expuestos que hasta un 20% de las pacientes presentaban enfermedad metastásica. Hay que tener en cuenta que en un caso se detectó una metástasis pulmonar después del embarazo al realizar un estudio de extensión completo con TC toraco-abdominal. Dado y que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico inicial y el diagnóstico de la metástasis pulmonar era inferior a 6 meses la paciente se re-estadificó de acuerdo a las normas de estadificación de la AJCC(72). Otras series presentaron porcentajes de enfermedad metastásica al diagnóstico similares(57;73). Recientemente se publicaron los resultados del registro europeo de cáncer de mama durante el embarazo en el que el porcentaje de pacientes con enfermedad metastásica era de sólo el 7% (63). Estas diferencias pueden ser explicadas en parte por las diferencias en el volumen de las muestras y en parte por la metodología de registro.

El manejo del cáncer de mama durante el embarazo es complejo y comporta numerosos dilemas terapéuticos. El manejo multidisciplinar permite optimizar los resultados para madre y feto. El objetivo en este escenario es ofrecer un tratamiento que no modifique las opciones de la madre de curarse y a la vez no perjudicar al feto. El curso del cáncer de mama es similar en pacientes embarazadas que en no embarazadas(74-76) por ello la decisión de interrumpir la gestación debe considerarse como una decisión personal, no una decisión terapéutica. Por ello, aunque muchas pacientes diagnosticadas durante el primer trimestre decidirán interrumpir la gestación(59;63;77) se debe informar previamente a la paciente de las opciones i alternativas más allá de las ideas preconcebidas que tienen muchas pacientes que ven a priori incompatible un tratamiento oncológico eficaz y la gestación(78). En el contexto de un equipo multidisciplinar con los diferentes especialistas trabajando de forma coordinada se pueden obtener excelentes resultados oncológicos y obstétricos(79;80).

La quimioterapia se evita durante el primer trimestre de gestación, mientras dura la organogénesis por su potencial efecto teratogénico. A partir del segundo trimestre se prefieren esquemas basados en antraciclinas (Doxorrubicina o Epirubicina), sobre los cuales se tiene mayor experiencia y que presenta el mejor perfil de seguridad (57;63;79). Se evita la administración de quimioterapia después de la semana 35 y en la medida de lo posible se programa la finalización de la gestación tres semanas después del anterior ciclo de quimioterapia. Con estos regímenes, el porcentaje de malformaciones descrito del 1-2% es similar al de las paciente que no reciben quimioterapia (61;63;79). Los datos de seguimiento a largo plazo también confirman que no hay secuelas a largo plazo de los niños y niñas expuestas a quimioterapia intraútero(61). El uso de taxanos en pacientes gestantes no ha reportado complicaciones(62;64) por lo que no están explícitamente contraindicados durante la gestación aunque no se recomienda su uso más que en casos seleccionados(81). Están contraindicados los tratamientos con Trastuzumab y Tamoxifeno ya que se han descrito alteraciones fetales tras su exposición. Concretamente con Trastuzumab se han descrito alteraciones renales en el feto(82-84) y malformaciones faciales y genitales con el Tamoxifeno(85;86). En nuestra serie una paciente desarrolló un cáncer de mama contralateral con sobre-expresión de HER2 durante el curso de una gestación ulterior. La paciente había recibido tratamiento con Doxorrubicina como tratamiento adyuvante de su cáncer primario a dosis plenas. Se consideró que la paciente tenía un alto riesgo de cardiopatía en caso de administrar de nuevo antraciclinas, por lo que se decidió practicar una mastectomía a las 24 semanas y finalizar a las 35 semanas para iniciar posteriormente tratamiento con una combinación de Ciclofosfamida, Paclitaxel y Trastuzumab. A los 25 meses de seguimiento la paciente se mantiene libre de enfermedad y su hijo presenta un desarrollo normal.

Antes de someterse a cada ciclo de quimioterapia la paciente pasa un doble control oncológico y obstétrico. Por un lado se comprueba el estado hematológico materno y la respuesta de la lesión en caso de tratamiento neoadyuvante. Por otro lado se realiza un control obstétrico que incluye ecografía con velocimetría Doppler. En caso de encontrar alguna alteración en estos controles se suspende el ciclo y se reconsidera en equipo multidisciplinar que incluye a los diferentes especialistas implicados la secuencia de tratamiento.

En la presente serie se han observado un alto porcentaje de complicaciones. En la serie del MD Anderson Cancer Center se describieron 6 casos de complicaciones maternas relacionadas no relacionadas con el tratamiento oncológico o quirúrgico. En el Hospital Universitari Vall d'Hebron sólo una de las complicaciones descritas fue directamente relacionada con el tratamiento oncológico. Se trató de una granulopenia febril en una gestante que había recibido su segundo ciclo de FAC50 (5-fluoracilo, Adriamicina 50 mg/m², Ciclofosfamida) a las 31 SG. Requirió ingreso en observación durante 24 horas y tratamiento antibiótico.

Dos pacientes desarrollaron complicaciones que probablemente no estaban relacionadas con el tratamiento. En la primera paciente se administró un primer ciclo de FEC (5-fluoracilo, Epirrubicina, Ciclofosfamida) a las 26 SG sin control ecográfico previo. Se le realizó un registro cardiotocográfico a las 48 de la administración de la quimioterapia que se valoró como patológico y se decidió finalizar la gestación. El peso del neonato fue inferior al percentil 10. En este caso con toda probabilidad el retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) ya estaba presente antes de la administración de quimioterapia porque el cuadro no se puede instaurar en 48h. Es lógico deducir que ante una insuficiencia feto-placentaria el tratamiento citotóxico agravó el cuadro. Este fue el primer caso tratado con quimioterapia en nuestro centro (año 2003) y motivó la revisión de los protocolos de seguimiento, incluyendo el control de flujos vasculares con fluxometria Doppler. Por contraste, años más tarde una paciente con metástasis hepáticas fue controlada de acuerdo al protocolo de seguimiento con Doppler. En la ecografía previa al primer ciclo de quimioterapia a las 30SG se diagnosticó un peso fetal estimado inferior a p10 con oligoamnios pero sin repercusión hemodinámica por lo que se comenzó el tratamiento antineoplásico con FAC 50. Se monitorizaron los flujos Doppler cada 48h sin observar alteración de los mismos. En los controles posteriores se normalizó el peso fetal y el líquido amniótico. El segundo ciclo de quimioterapia se tuvo que retrasar por la instauración de un trabajo de parto pretérmino. Se practicó una cesárea por presentación podálica.

En la segunda paciente con complicación grave se instauró un cuadro de preeclampsia grave a las 32 semanas de gestación. En este caso se relacionó a los antecedentes de

riesgo de la paciente con un síndrome antifosfolípido, hiperplasia adrenal congénita, esterilidad primaria tratada con fecundación in vitro y gestación gemelar.

Es destacable asimismo una paciente en la que se sospechó anemia por presentar un aumento en el pico de velocidad de la arteria cerebral media (> 1.55 MoM). Los valores se confirmaron por dos determinaciones realizadas con una semana de diferencia. La gestación se finalizó a las 34 semanas pero el diagnóstico de anemia no se confirmó en la analítica que se realizó al neonato. Se trató de un falso positivo debido a la disminución de la especificidad del control de la velocidad de cerebral media para el diagnóstico de anemia al final de la gestación(87).

Una paciente presentó rotura prematura de membranas a las 33 SG, un semana después de que se le practicara la biopsia con aguja gruesa de la lesión y antes de que se le comunicaran los resultados.

En conjunto la incidencia de nacimiento pretermino fue superior a la descrita en población normal. Probablemente se debe a que en muchas pacientes con el objetivo de disminuir la exposición fetal a la quimioterapia se decide terminar la gestación antes de las 35 SG cuando ya se ha producido la maduración pulmonar. Los únicos problemas de desarrollo psicomotor en los hijos de la cohorte estudiada fueron derivados de la prematuridad extrema, no del tratamiento antineoplásico administrado.

B. El embarazo después del cáncer de mama en mujeres jóvenes no empeora el pronóstico.

Artículo: Córdoba, O; Bellet, M; Vidal, X; Cortés J; Llurba, E; Rubio, IT; Xercavins, J Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. Breast 2012; 21: 272-5

Resumen de resultados

a. Características de la cohorte estudiada.

Se incluyeron 115 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama entre los años 1995 y 2005 y que se siguieron una media de 6 años. Dieciocho (15.6%) de estas pacientes tuvieron un embarazo espontáneo después del diagnóstico de cáncer de mama. No se utilizaron técnicas de reproducción asistida en ningún caso. El tiempo medio desde el diagnóstico de cáncer hasta el embarazo fue de 44.5 meses (rango 30-40 años).

b. Resultados obstétricos.

No se registró ningún caso de aborto espontáneo. Ocho pacientes (44%) optaron por una interrupción voluntaria del embarazo (IVE) durante el primer trimestre. Cinco de ellas por el riesgo de teratogenicidad por estar en tratamiento con tamoxifeno, una paciente por diagnosticarse en el mismo momento por ecografía abdominal la gestación y metástasis hepáticas. Finalmente en dos pacientes no se reportaron razones médicas para interrumpir la gestación. De las 10 pacientes que decidieron proseguir con la gestación dos presentaban gestación gemelar. Diez partos fueron por vía vaginal y se realizó una cesárea en 4 casos. La edad gestacional media en el momento del parto fue de 39 + 5 SG (rango 35-42 SG). El peso medio de los 14 neonatos fue de 3345 g (rango 2020-

3789g). La puntuación de Apgar media al minuto fue de 9 (rango 5-9) y a los 5 minutos de 10 (rango 8-10).

c. Variables pronósticas y tratamiento recibido.

Las características clínicas de las pacientes que presentaron un embarazo posterior y las que no tuvieron un embarazo fueron similares, sin diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los factores pronósticos (Tabla V). Los porcentajes de pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia fueron similares al comparar las pacientes con embarazo posterior de las que no lo tuvieron. El tratamiento hormonal fue más frecuente entre las pacientes que no tuvieron embarazo posterior (Tabla VI)

TablaV: Comparativa de factores pronósticos entre pacientes con embarazo posterior y sin embarazo posterior.

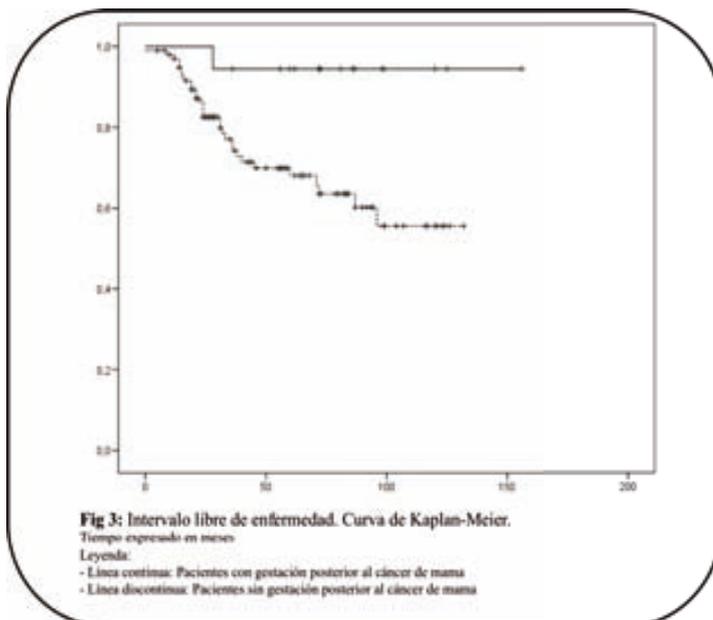
Variable	Embarazo posterior al cáncer de mama		Valor p
	Si (n = 18)	No (n = 97)	
Edad al diagnostico (rango)	31.5 (26–35)	33 (20–35)	0.349
Tamaño tumoral, media (rango)	19 mm (0–38)	20 mm (0–80)	0.566
Tipo histológico	18	97	
Carcinoma Ductal Infiltrante	17 (94.4%)	89 (91.7%)	0.791
Carcinoma Lobulillar infiltrante	1 (5.5%)	8 (8.2%)	
Invasión vascular	2 (11.1%)	13 (13.4%)	0.795
Estadio clínico	18	93	
0	1 (5.6%)	6 (6.5%)	0.368
I	7 (38.9%)	23 (24.7%)	
IIA	8 (44.4%)	32 (34.4%)	
IIB	0	16 (17.2%)	
IIIA	2 (11.1%)	9 (9.7%)	
IIIB	0	6 (6.5%)	
IIIC	0	0	
IV	0	1 (1.0%)	
Estadio postquirúrgico	18	87	
0*	2 (11.1%)	2 (2.3%)	0.568
I	6 (33.3%)	28 (32.2%)	
IIA	7 (38.9%)	27 (31.0%)	
IIB	3 (16.7%)	19 (21.8%)	
IIIA	0	6 (6.9%)	
IIIB	0	3 (3.4%)	
IIIC	0	2 (2.3%)	
Grado histológico	17	87	
I	0	4 (4.6%)	1.0
II	8 (47%)	39 (44.8%)	
III	9 (52.9%)	44 (50.6%)	
Inmuno-histoquímica	17	91	
Receptores de estrógenos positivos	7/17 (41.2)	59/91 (64.8%)	0.066
Receptores de Progesterona Positivos	7/17 (41.2)	49/91 (53.8%)	0.377
Sobre-expresión c-erbB-2	5/13 (38.5)	17/65 (26.2%)	0.500
Tumores triple negativos	5/13 (38.5)	16/64 (25.0%)	0.320

Tabla VI: Comparativa de tratamientos entre pacientes con embarazo posterior y sin embarazo posterior.

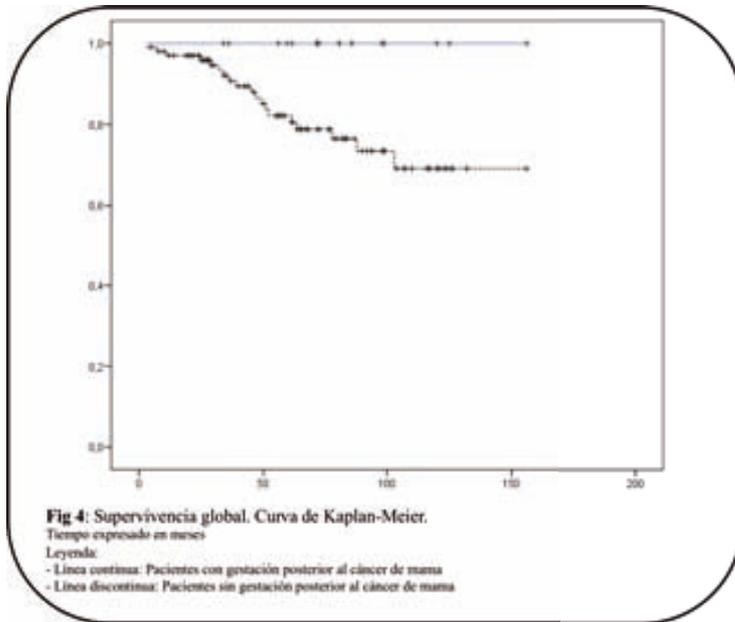
Variable	Embarazo posterior al cáncer de mama		p
	Si (n = 18)	No (n = 97)	
Mastectomía	11 (61.1)	58 (60.4)	0.956
Quimioterapia	16 (89.9)	88 (93.6)	0.475
CMF [*]	2 (13.3)	11 (12.0)	
Antraciclina	4 (26.7)	31 (36.5)	
Taxanos	8 (53.3)	40 (47.1)	
Otros	1 (6.7)	3 (3.5)	
Radioterapia	9 (52.9)	54 (52.1)	0.481
Tratamiento hormonal	7 (38.9)	66 (72.5)	0.01

d. Seguimiento

Durante el seguimiento sólo se registró un evento entre las pacientes que tuvieron un embarazo posterior. Se trata de una paciente con metástasis hepáticas que se diagnosticaron en el mismo momento del embarazo. El resto de pacientes con embarazo posterior seguían libres de enfermedad en el momento del análisis. Todas las pacientes con embarazo posterior al cáncer de mama se encontraban vivas en el momento del análisis. A los 5 años de seguimiento el 100% de las pacientes con embarazo posterior y el 80% de las pacientes sin embarazo posterior se encontraban vivas (Fig 3).



Los porcentajes de pacientes libres de enfermedad fueron del 94% entre las pacientes con gestación posterior y del 64% en las pacientes sin embarazo posterior ($p=0.009$) (Fig 4).



Una paciente desarrolló un cáncer contralateral durante el segundo embarazo tras 10 años del primer diagnóstico de cáncer de mama. Este nuevo cáncer se consideró un segundo cáncer primario de mama con un patrón inmunohistoquímico diferente. Posteriormente se le diagnosticó portadora de una mutación del gen *BRCA2*.

?

Resulta difícil saber qué porcentaje de pacientes diagnosticadas y tratadas de cáncer de mama mantienen sus capacidades reproductivas. A partir de nuestros resultados sabemos que al menos el 16% de las pacientes se quedan embarazadas. Hay pocos datos sobre qué porcentaje de supervivientes jóvenes de cáncer de mama mantienen la fertilidad. Una de las pocas fuentes de las que disponemos es un estudio realizado por el Dana-Farber Cancer Institute con encuestas enviadas por e-mail, en que obtuvieron 440 respuestas evaluables. Entre ellas 60 refirieron haber intentado quedarse embarazadas, consiguiendo un embarazo 34 (57%) de ellas (88). En la experiencia del MD Anderson Cancer Center se trataron 383 mujeres de ≤ 35 años de cáncer de mama de las que el 13% consiguieron embarazarse (89). Desconocemos igualmente qué porcentaje de las que intentaron quedarse embarazadas lo consiguieron. En el estudio antes referenciado del Dana-Farber Cancer Institute el 56% de las pacientes expresaron su deseo de quedarse embarazadas en el futuro después del tratamiento del cáncer de

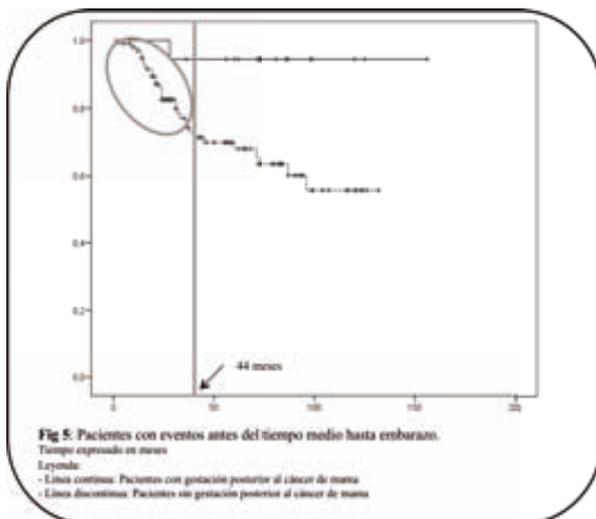
mama(88). Pese a que muchas mujeres desean este embarazo posterior un alto porcentaje de ellas refieren ansiedad y poca información por parte de sus médicos sobre sus posibilidades reproductivas (20).

Frente a este alto porcentaje de pacientes que expresan sus deseos de embarazo sorprende el alto porcentaje de IVE, similar al 41% de la serie descrita por el Danish Breast Cancer Cooperative Group (90) pero muy superior al de la serie hospitalaria del MD Anderson Cancer Center (89) con un 21% de IVE. En otras series se ha interpretado este alto porcentaje de IVE por el miedo de las pacientes a una posible recidiva o a que el tratamiento recibido pudiese perjudicar al no nato (91). Otros autores, por el contrario lo han interpretado como una reacción defensiva de los oncólogos que recomendaban la IVE por el riesgo de recidiva (92;93). En nuestra serie la mayoría de pacientes que optaron por una IVE los posibles efectos teratogénicos del tamoxifeno (85;86). El tratamiento adyuvante del cáncer de mama provoca cambios en la función ovárica que van desde un estado menopáusico, amenorrea quimioinducida transitoria, oligomenorrea y ataxia menstrual (94). El tratamiento con tamoxifeno también puede provocar amenorrea en pacientes premenopáusicas (95). La amenorrea en estas pacientes puede inducir al error de interpretarlo como un fracaso ovárico cuando en realidad oculta una hiper-estimulación ovárica debida a un mecanismo de *feedback* positivo (96). Hasta una cuarta parte de las pacientes con amenorrea inducida por quimioterapia recuperan la menstruación al iniciar tratamiento con inhibidores de la aromataasa (97). Por ello hay que insistir a las pacientes de la necesidad de tomar medidas anticonceptivas en este escenario.

En un estudio realizado a partir del registro de nacimientos sueco se observó que las pacientes tratadas con anterioridad de cáncer de mama presentaban mayor riesgo de complicaciones del parto, cesárea y parto pretermino (98). En nuestra serie no se han registrado eventos remarcables salvo un parto pretermino de 35 SG en una paciente que se ha explicado en la discusión de los resultados del manejo multidisciplinar de las pacientes con cáncer de mama diagnosticadas durante el embarazo. Brevemente: se decidió finalizar la paciente a las 35 semanas para iniciar tratamiento con un esquema de quimioterapia con taxanos y platino de su cáncer de mama contralateral diagnosticado durante el embarazo. Sin embargo nuestra serie es demasiado pequeña

para extraer conclusiones. Es destacable que en nuestra serie no se observa ningún caso de aborto espontáneo, cuando por edad sería esperable un 10% de pérdidas gestacionales del primer trimestre. Es posible que algún caso de aborto espontáneo haya pasado desapercibido, que la paciente haya identificado el periodo de amenorrea proseguido de metrorragias como un sangrado anómalo en el contexto de su ataxia menstrual.

Estudios previos habían apuntado que el pronóstico de las pacientes no se ve empeorado por la gestación posterior (99;100). Otros estudios coinciden con el presente en que las pacientes con cáncer de mama y embarazo posterior tienen mejor evolución(89;90;101-103). La mayoría de estudios se realizaron con datos provenientes de registros poblacionales y los estudios provenientes de registros hospitalarios tenían muestras pequeñas. Por otro lado al tratarse de estudios retrospectivos no se puede descartar la existencia de sesgos de selección. En nuestro estudio hemos estudiado las características de las pacientes para descartar sesgos de selección. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los factores pronósticos estudiados. Por primera vez se ha detallado el estado hormonal de las pacientes, factor clave no estudiado con anterioridad(104;105). Uno de los sesgos de selección más importantes es que las pacientes deben estar vivas en el momento del diagnóstico. En nuestro estudio el tiempo medio hasta el embarazo es de 44.5 meses, momento en el cual ya han sucedido un gran número de eventos de la población sin embarazo posterior (Fig 5).

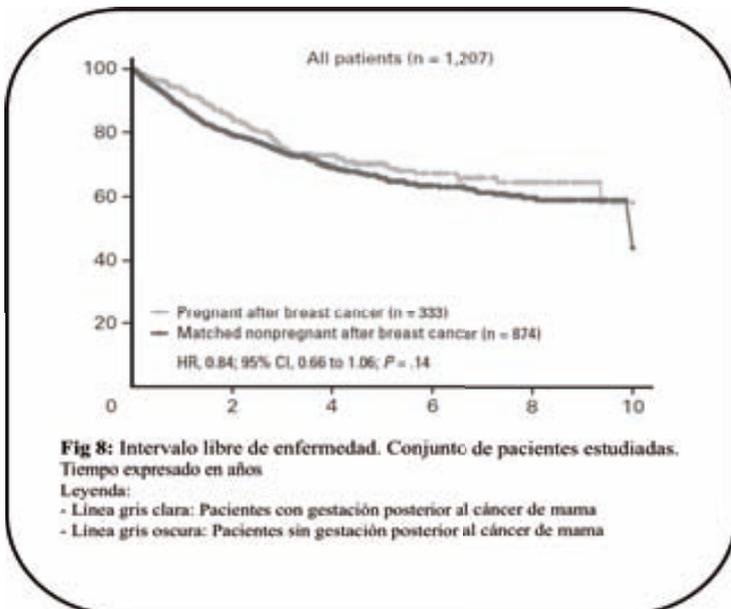
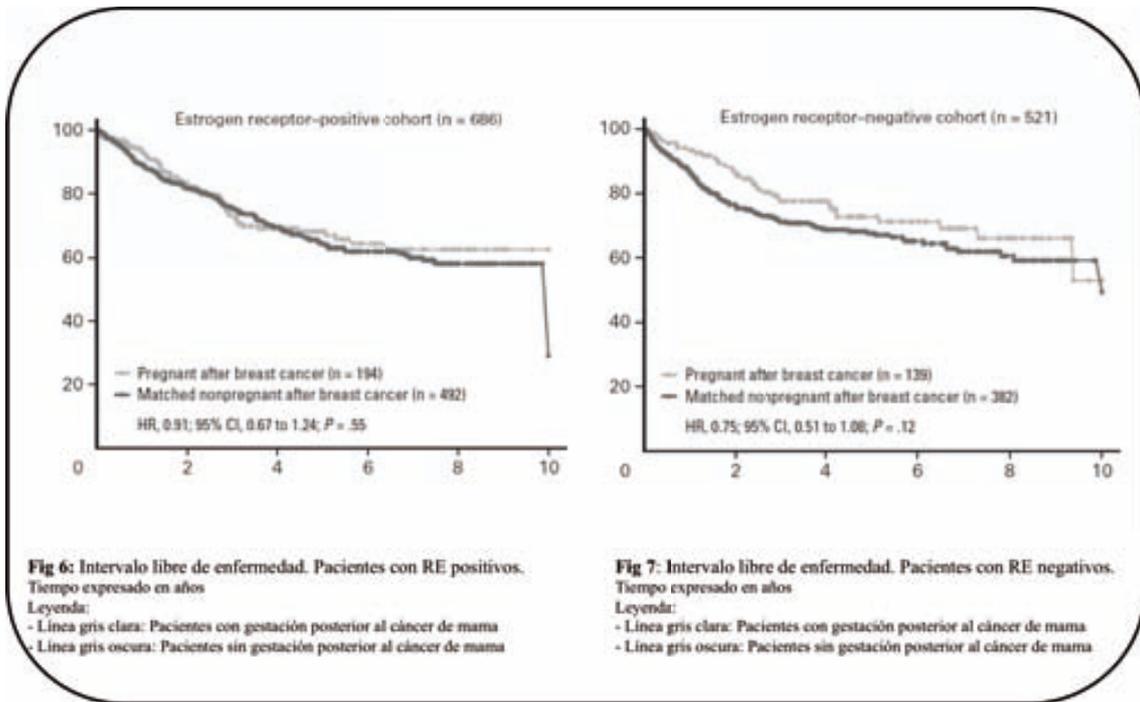


Estas pacientes que han presentado un evento (recidivalocorregional o metástasis) no tienen embarazos posteriores, introduciendo un sesgo de selección, el estar libre de enfermedad en el momento del embarazo. Con anterioridad a la publicación de nuestro

trabajo, se publicó un meta-análisis con los datos de los estudios publicados hasta la fecha que intentó obviar este posible sesgo. En uno de los sub-análisis sólo se consideraron aquellos estudios en que se utilizaban como controles pacientes con un intervalo libre de enfermedad superior al tiempo hasta el embarazo de los casos apareados. Realizado este estudio se encontró que las pacientes con embarazo posterior tenían una evolución clínica similar a la de las pacientes sin gestación ulterior(104). En este estudio los autores remarcaban que dado y que en ninguno de los estudios previos se había estudiado el estado hormonal de los tumores quedaba una importante duda de si el efecto del embarazo posterior sería diferente en pacientes con receptores hormonales (RH) positivos o negativos. En nuestro estudio observamos que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a los RH pero sí que se observaban diferencias en los porcentajes de tratamiento hormonal entre los dos grupos. Esta aparente contradicción se deba a que dado y que había pacientes que habían sido diagnosticadas inicialmente en otro centro y no había registro en la historia de sus RH pero si sabíamos que se les administraba tamoxifeno. La administración de tamoxifeno introduce un nuevo sesgo de selección ya que su tratamiento se prolonga durante 5 años, al término de los cuales es previsible una disminución de la fertilidad. En nuestro caso el volumen de la muestra no nos permitió realizar un análisis separado de las pacientes en tratamiento con tamoxifeno.

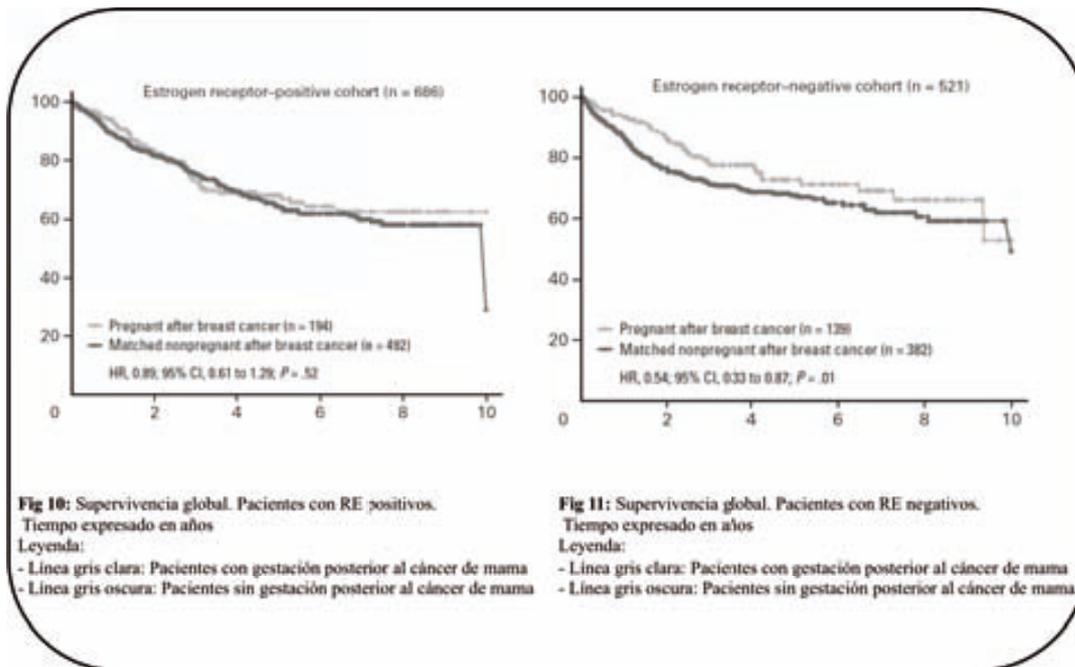
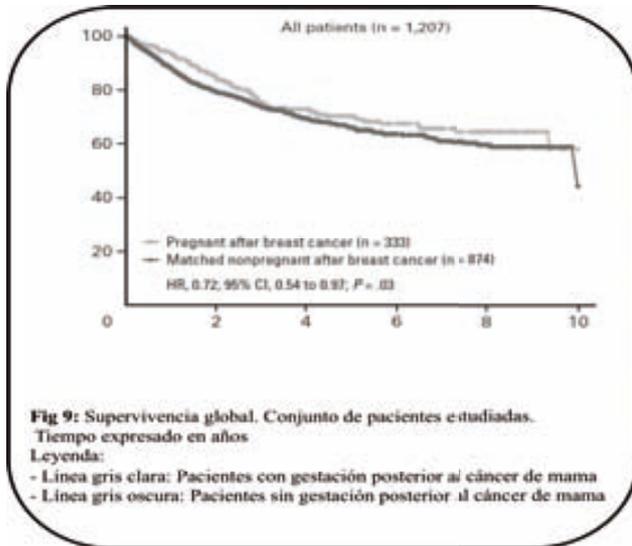
Con el objetivo de reunir suficientes casos y obviar sesgos de selección participamos en un estudio multicéntrico con un diseño de casos controles(106). Este estudio está incluido en el anexo (Anexo 3) de la presente tesis. Como casos se tomaron todas las pacientes que en el momento del diagnóstico tenían 40 años o menos y que con posterioridad habían tenido un embarazo. Por cada paciente caso se buscaron tres pacientes control que como requisito imprescindible debían tener un intervalo libre de enfermedad de al menos el tiempo entre diagnóstico y el embarazo de la paciente caso apareada. De esta manera se eliminó el sesgo de selección del denominado *healthmother effect*(107), es decir que sólo se embarazan las pacientes que en el momento del embarazo están sanas. Participamos en el estudio 5 hospitales europeos, así como el *Danish Breast Cancer Cooperative Group*. Reuniendo 1127 pacientes aptas para el análisis, de las que 333 presentaron una gestación posterior al cáncer. Entre ellas 686 pacientes presentaban receptores hormonales positivos. El tiempo medio entre

cáncer y embarazo fue de 2.4 años y se consiguió un seguimiento posterior al embarazo (o equivalente en los controles) de 4.7 años. En pacientes con RE positivos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el intervalo libre de enfermedad entre las pacientes con gestación posterior y las que no tuvieron gestación posterior (Fig 6). Tampoco se encontraron diferencias en las pacientes con RE negativos (Fig 7) ni considerando el global de pacientes (Fig 8).



Respecto a la supervivencia global las pacientes con embarazo posterior presentaron mejor supervivencia que las pacientes sin embarazo posterior (HR 0,72; IC 95% 0,66-0,97) (Fig9). Al analizar el grupo de pacientes con RE positivos no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre las pacientes que tuvieron embarazo posterior y las que no lo tuvieron (Fig 10 y 11). Se realizó un subanálisis valorando la influencia sobre el pronóstico del aborto y de la gestación completa. No se observó que ambos factores modificaran la supervivencia global.



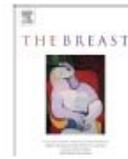
Los datos de seguridad de la gestación posterior al cáncer de mama son especialmente relevantes ahora que podemos ofrecer a las pacientes técnicas para preservar su fertilidad. Ya que antes de poder ofrecer estas técnicas debemos estar seguros que no se perjudica su pronóstico(108-112).

Conclusiones finales

1. En nuestra experiencia el cáncer de mama en gestantes se presenta como masa palpable en el 96% de los casos.
2. Una quinta parte de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama durante la gestación presentan enfermedad a distancia en el momento del diagnóstico.
3. La ecografía presenta una sensibilidad del 95% en el diagnóstico de cáncer de mama en gestantes.
4. En nuestra serie el cáncer de mama diagnosticado en gestantes expresa positividad para receptores hormonales en el 80% de los casos.
5. Las pacientes con cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo presentan complicaciones que requieren ingreso en el 36% de los casos.
6. En nuestra experiencia un 9% de las pacientes tratadas con quimioterapia durante la gestación presenta complicaciones directamente relacionadas al tratamiento.
7. Se puede administrar quimioterapia a partir del segundo trimestre de gestación con seguridad para el feto.
8. Se puede administrar esquemas de quimioterapia eficaces contra el cáncer de mama en pacientes gestantes.
9. Es necesario un enfoque multidisciplinar continuado para adaptar las decisiones terapéuticas al curso de la enfermedad y de la gestación.
10. Hasta el 16 % de las pacientes a las que se les ha diagnosticado un cáncer de mama a los 35 años o menos pueden quedarse embarazadas.
11. En nuestra serie el tiempo medio entre diagnóstico de cáncer y embarazo es de 44 meses
12. El 44% de las pacientes embarazadas después del tratamiento de un cáncer de mama deciden interrumpir la gestación.
13. El embarazo posterior al cáncer de mama no empeora el intervalo libre de enfermedad.
14. Las pacientes con embarazo posterior al cáncer de mama presentan mejor porcentaje de supervivencia que las pacientes que no se embarazan.
15. El embarazo no empeora el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos.

16. No se han registrado complicaciones en las gestaciones posteriores al cáncer de mama.

Copia de los trabajos.



Original article

Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: Maternal and neonatal outcomes

Octavi Córdoba^{a,*}, Elisa Llubra^b, Cristina Saura^c, Isabel Rubio^a, Queral Ferrer^d, Javier Cortés^c, Jordi Xercavins^{a,e}^aVall d'Hebron Breast Cancer Center, Service of Gynecology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain^bFetal and Maternal Medicine Unit, Service of Obstetrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain^cVall d'Hebron Breast Cancer Center, Service of Oncology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain^dService of Pediatrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain^eGynecology and Obstetrics, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 March 2012

Received in revised form

30 July 2012

Accepted 7 October 2012

MeSH keywords:

Antineoplastic combined chemotherapy

protocols

Breast neoplasms

Fetus/drug effects

Postpartum period

Pregnancy complications

ABSTRACT

Aim: We assessed maternal and neonatal outcome in women diagnosed with breast cancer during pregnancy.**Patients and methods:** Retrospective single-centre cohort study of 25 consecutive pregnant women (mean age 36 years) diagnosed and treated for breast cancer between 2000 and 2011. Management was individualized according to type of tumor and time of gestation at diagnosis.**Results:** Twelve patients were diagnosed during the second trimester. BI-RADS category <3 mammographic lesions were diagnosed in 7 patients. A suspicious area was detected by ultrasound in 20 of 21 women who underwent ultrasound studies. Nineteen patients had positive hormone receptors and 7 overexpressed HER2. One patient was in stage 0, 8 in stage I, 8 in stage II, 3 in stage III and 5 in stage IV. Four patients decided voluntarily to legally terminate their pregnancies, one had a spontaneous miscarriage and in three patients, pregnancy was interrupted at the end of the third trimester before oncological treatment. Eleven patients were treated with chemotherapy during pregnancy after the second trimester using anthracycline-based regimens. In five patients the pregnancy was ended before 34 weeks of gestation. Nine patients had gestation-related complications, including preterm labor, pneumonia, increase in velocity of the middle cerebral artery, oligohydramnios, preeclampsia, extreme prematurity, intrauterine growth restriction, dyspnea, spontaneous miscarriage and chemotherapy-related granulocytopenia. Betamethasone to stimulate fetal lung maturation was used in 6 patients.**Conclusion:** Breast cancer women diagnosed during pregnancy presented a high number of complications unrelated to antineoplastic treatment. A multidisciplinary team approach is necessary for satisfactory neonatal results.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Breast cancer diagnosed during pregnancy presents a complex set of challenges for the patient and the clinicians, as maternal benefit should be balanced with fetal risk. Cancer diagnosed during pregnancy is a rare occurrence with an estimated frequency of 2.3

cases per 100,000 deliveries.¹ Care for fetal well-being should be added to the algorithm of diagnosis and treatment of breast cancer in the mother. For this reason, assessment of the risk-benefit and a multidisciplinary approach in specialized centers is essential to provide cancer care for the pregnant woman but also to preserve the pregnancy through successful labor and delivery.²

The incidence of breast cancer during pregnancy has shown an increasing trend.¹ During the past two decades, the number of women who became pregnant over the age of 35 years rose to more than 35%.³ Moreover, according to recent data, the overall incidence of breast cancer in our country has shown a decreasing trend except for a steady increase in incidence for women younger than 45 years.⁴

* Corresponding author. Breast Cancer Unit, Àrea Mate-mo-infantil, Hospital Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, E-08035 Barcelona, Spain. Tel: +34 93 4893066; fax: +34 93 4893039.

E-mail addresses: ocordoba@vhebron.net (O. Córdoba), ellubra@yahoo.es (E. Llubra), csaura@vhebron.net (C. Saura), irubio@vhebron.net (I. Rubio), queralferrer@gmail.com (Q. Ferrer), jacortes@vhebron.net (J. Cortés), jxercavins@vhebron.net (J. Xercavins).

Two major advances have been a major change in the management of these patients in the XXI century. Firstly, the publication in 1999 of the first clinical data from the M.D. Anderson Cancer Center series confirming the safety of the use of anthracyclines in pregnant breast cancer patients during the second and third trimesters of pregnancy.⁵ Secondly, the development of Doppler velocimetry of materno-fetal circulation has proven useful for close monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction.⁶ However, few studies have assessed the management of patients with breast cancer diagnosed during pregnancy, in particular, in relation to neonatal outcome.^{7–10}

We performed a retrospective review of all women with breast cancer diagnosed during pregnancy at our institution. The objective of this study was to assess maternal, antenatal and neonatal outcomes in this population.

Patients and methods

Study design

All consecutive patients diagnosed at our institution of breast cancer during pregnancy between 2000 and 2011 were eligible to participate in a retrospective cohort study. The eligibility criteria for study entry were histological diagnosis of primary or recurrent breast cancer and diagnosis established after publication, in 1999, of a standardized protocol for the management of breast cancer during pregnancy by the group of the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center.⁵

The protocol for this single-center study was approved by the Ethics Committee of the Hospital. Because this study was a retrospective descriptive analysis that involved no more than minimal risks for the subjects, the institutional review board granted a waiver of informed consent.

Patients

Data from the breast cancer registry of the Service of Gynecology of Hospital Vall d'Hebron, in Barcelona, Spain, were used to identify study patients. For each case, clinical and radiological variables at the time of diagnosis, treatment received, complications observed, obstetric control studies, fetal monitoring, neonatal outcomes and maternal follow-up are recorded. All patients had been diagnosed and/or treated at our hospital.

Study procedures

Following the diagnosis of breast cancer, laboratory tests, chest X-rays and liver ultrasound examination were performed to determine the extent of the disease. In patients with clinical stages I and IIA, surgical resection was indicated if a conservative approach was feasible; otherwise the possibility to start neo-adjuvant chemotherapy was considered. Patients with disseminated disease underwent chemotherapy. In all cases, treatment options were extensively discussed with the patient and her family. Information was provided about the known potential risks and benefits of each modality of treatment. Genetic counseling was offered, with emphasis on the potential effects of chemotherapy on the fetus. The patient was given the option of terminating the pregnancy or continuing it with or without active cancer treatment.

Patients who decided to continue pregnancy and in which primary surgery was indicated, axillary lymph node dissection for axillary staging was performed until 2008. After this time, sentinel node biopsy was performed on a selective basis with preceding ultrasound-guided fine-needle aspiration being undertaken. If the

sentinel node was negative or isolated malignant cells were observed,¹¹ axillary lymph node dissection was not done.

Patients who continued pregnant after the diagnosis of breast cancer and received chemotherapy were followed twice per month by a multidisciplinary team composed by breast-surgery specialists, maternal-fetal specialists and oncologists. One week after each cycle of chemotherapy patient visited the obstetric clinics, where blood pressure and maternal weight were recorded as well as a full obstetric abdominal ultrasound study using 6–4 MHz probes (Siemens Sonoline Antares, Siemens Medical, Germany). Estimated fetal weight, amniotic fluid index and Doppler velocimetry of maternal (uterine arteries) and fetal (umbilical and median cerebral pulsatility index) vessels were evaluated. Intrauterine growth restriction (IUGR) was defined as fetuses with an estimated fetal weight below the 10th percentile and increased impedance on umbilical artery Doppler. Pulsatility index (PI) above the 95th percentile for gestational age according to our population reference values was considered abnormal. The term small for gestational age (SGA) was used for fetuses with an estimated fetal weight below the 10th percentile and normal umbilical artery Doppler.⁶ In all cases, estimated fetal birth weight was confirmed as below the 10th percentile after birth. Middle cerebral artery (MCA) peak systolic velocity was also performed for the screening of fetal anemia. Fetal anemia was suspected if V_{max} MCA was above 1.5 MoM for gestational age according to reference values.¹²

Follow-up

Follow-up has been maintained by the database coordinator (O.C.) by reviewing clinical charts and contacting patients by telephone when necessary. For deceased patients, dates and causes of death were obtained from the medical records. Survival was ascertained from the database, which is maintained regularly, with each patient followed up at least once yearly.

Results

Patient characteristics

Between 2000 and 2011, 25 women with breast cancer diagnosed during pregnancy were attended at our institution. The mean age of the patients was 36 years (range 23–48 years). Their baseline characteristics are listed in Table 1. In all patients except one who had a Paget's disease, a lump was detected through breast self-examination. Mammography was performed in 24 patients. Seven patients (29%) were classified into BI-RADS¹³ categories 0, 1 or 2, one patient in category 3, four patients in category 4 and eleven patients in category 5. Breast ultrasound examination was performed in 22 patients, with suspicious signs in 21 (95.4%).

In the majority of patients (48%), the diagnosis was made in the second trimester of pregnancy, with a mean gestational age of 21 weeks (range 2–37 weeks). Infiltrating ductal carcinoma was the most common histological type (92%). One case of invasive lobular carcinoma and one case of invasive squamous carcinoma were observed. More than 80% of patients had hormone receptor-positive tumors and one-third overexpressed HER2. Five patients (20%) had metastatic breast cancer (stage IV), with bone metastasis in 2, liver metastasis in 2 and lung metastasis in 1.

Treatment and outcome

Four patients decided to undergo voluntarily interruption of pregnancy (two stage I patients who became pregnant at same time that the cancer was diagnosed, one patient diagnosed at 4 weeks with locally advanced tumor and rapid progression that required

Table 1
Baseline characteristics of 25 patients with breast cancer diagnosed during pregnancy.

Variable	No. (%)
Age, years, mean (range)	36 (23–48)
Trimester of gestation	
First	6 (24)
Second	12 (48)
Third	7 (28)
Mammography, BI-RADS category, n = 24	
0	4 (16.6)
1	2 (8.3)
2	1 (4.1)
3	1 (4.1)
4	4 (16.6)
5	12 (5)
Ultrasound, n = 22	
Suspicious findings	21 (95.4)
Clinical staging	
0	1 (4)
I	8 (32)
IIA	3 (12)
IIB	5 (20)
IIIA	2 (8)
IIIB	1 (4)
IV	5 (20)
Histological grade, n = 24	
1	1 (4.1)
2	11 (45.8)
3	12 (50)
Immunohistochemistry, n = 24	
Positive hormone receptors ^a	20 (80)
HER2 overexpression ^b	7 (25)
Triple negative	3 (12)
Histological type	
Infiltrating ductal carcinoma	23 (92)
Infiltrating lobar Carcinoma	1 (4)
Squamous cell carcinoma	1 (4)

Immunohistochemical studies were not performed in the case of angiosarcoma.

^a Estrogen receptor or progesterone receptor score >10%.

^b Herceptest positive (+++) or fluorescence in situ hybridization (FISH) positive for HER2.

neoadjuvant treatment and one patient diagnosed at 17 weeks with multiple bone metastases). One patient had a spontaneous miscarriage at 7 weeks and one patient had a spontaneous preterm birth at 34 weeks. In 4 patients, pregnancy was interrupted at the end of the third trimester prior to starting treatment, with babies born alive at 36 weeks in 2 patients and at ≥ 37 weeks in 2. Surgical treatment was initially indicated in 12 patients and neoadjuvant chemotherapy in 5. Details of patients are shown in Table 2.

Chemotherapy was administered to 11 patients, with a median of starting treatment at 6 weeks and a median of two cycles administered during pregnancy. All patients received anthracycline-based regimens (combinations with adriamycin in 9 and epirubicin in 2).

Ten patients underwent surgical resection of breast cancer during pregnancy, including mastectomy in 7 and tumorectomy in 3. Sentinel node biopsy was performed in 5 patients, with metastatic disease being found in only one patient who had a single node involvement with a micrometastasis.

Twin pregnancies occurred in 2 patients, with a total of 20 newborns. The median gestational age at the time of delivery was 34 weeks (range 26–38 weeks). The median birth weight was 2545 g (range 650–3650 g), with a median weight percentile of 37. Betamethasone to stimulate fetal lung maturation was administered to 9 patients, with pregnancy terminated after 34 weeks in 4, and before 34 weeks in the remaining 5. Obstetric complications were frequent including preterm labor, preterm rupture of

Table 2
Management of 25 patients with breast cancer diagnosed during pregnancy.

Management	No. patients	Characteristics
Voluntary interruption of pregnancy	3	Stage I at 6 weeks, n = 1 Locally advanced tumor at 4 weeks, neoadjuvant treatment, n = 1
Interruption of pregnancy before treatment	4	Stage IV (multiple bone metastases) at 17 weeks, n = 1 At 36 weeks, n = 2 At ≥ 37 weeks, n = 2
Surgical treatment during pregnancy	10	Mastectomy, n = 7 Tumorectomy, n = 3 All lymph node dissection without SLNB, n = 4 (All 4 positive) Sentinel node biopsy, n = 5 (4 negative, micrometastasis in 1 case)
Chemotherapy during pregnancy	11	Neoadjuvant, n = 5 Adjuvant, n = 4 Treatment of metastatic disease, n = 2

membranes, severe intrauterine growth restriction, oligohydramnios, preeclampsia, and suspicion of fetal anemia. Grade 3–4 complications related to chemotherapy were uncommon, with only one case of febrile neutropenia in a patient treated with neoadjuvant 5-fluorouracil, adriamycin and cyclophosphamide (FAC) regimen. Only one infant born from mothers treated with chemotherapy during pregnancy showed behavioral problems due to extreme prematurity.

Follow-up data were available for all patients, with a median follow-up of 40 months. All patients are alive except for 3 women, 2 with stage IV disease who died at 48 and 57 months of follow-up, respectively, and 1 patient who developed lung metastasis after 12 months of the initial diagnosis.

Individual details of patients with complications are shown in Table 3.

Discussion

In our study, like others,¹⁴ an apparently benign palpable lump in the breast was the most common presenting symptom. Physiological changes of the breast during pregnancy make evaluation of the breast more difficult with a decrease of the specificity of physical examination. This lack of diagnostic suspicion by the patient and the physician may lead to a delay in diagnosis. In a joint study involving 25 French institutions, in which 154 patients with pregnancy-associated breast cancer were matched with 308 non-pregnant patients diagnosed with breast cancer, median delay to diagnosis was 2.2 months in the pregnancy-associated breast cancer group and 1.8 months in the non-pregnancy-associated breast cancer group ($P < 0.001$).¹⁵ On the other hand, mammography showed a low sensitivity as opposed to breast ultrasound, which was able to detect a suspicious mass in 95% of the cases. Breast ultrasound is an excellent imaging modality for diagnosis and differentiation between benign (e.g. galactocele) and malignant lesions during pregnancy and has shown a higher sensitivity than mammography in detecting pregnancy-associated breast cancer.^{16–18}

In relation to histological features, high-grade tumors are frequent (50% of cases in our experience), which may explain in part the high percentage of patients presenting with metastatic disease (20% of cases). These findings are similar to results of other studies,^{4,19} although lower percentages of patients with stage IV

Table 3
Complications during gestation in 9 patients with breast cancer diagnosed during pregnancy.

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

disease have been found by others.^{8,20,21} The percentage of hormone receptor (80%) and HER2-positive tumors (25%) is similar to the general population. However, despite later stage disease and more aggressive tumors, the prognosis of patients with breast cancer during pregnancy is similar to that of non-pregnant women of the same age and clinical stage at diagnosis.^{22,23}

Treatment of breast cancer during pregnancy encompasses many therapeutic dilemmas. A multidisciplinary approach to management of pregnancy-associated breast cancer is critical to optimizing outcomes for both mother and fetus. Because pregnancy has no effect upon the course of disease, the termination of pregnancy does not ameliorate disease. In our study, 4 patients decided voluntary interruption of pregnancy. In 3 patients, diagnosis was established at the beginning of the first trimester, and the remaining patient presented with metastatic disease. Although in some series, many women who had concurrent diagnosis of breast cancer and pregnancy (first trimester) preferred termination of pregnancy,^{21,24} alternative options should be fully discussed. Interruption of pregnancy must be a personal patient's decision, not a medical indication. Patients are invariably best served by multimodality teams with coordinated efforts of surgeons, medical oncologists and obstetricians trained in high-risk maternal-fetal medicine. In most clinical series, the integrated work of different specialists can obtain excellent oncological and obstetrical results in the care of pregnant women with breast cancer.^{9,25}

Chemotherapy during pregnancy should be administered from the second trimester, with anthracyclines as one of the cytotoxic agents on which we have extensive pregnancy safety data.^{5,9} In our patients, epirubicin and doxorubicin regimens were administered. Before each chemotherapy cycle, the patient should be evaluated by the obstetrician to rule out complications. The administration of chemotherapy should be avoided after the 35 weeks' gestation or 3 weeks before the expected day of delivery to prevent hematological complications during labor. The percentage of congenital malformations is around 1.3%, which is similar to that observed in patients not receiving chemotherapy, and the long-term follow-up of children seems to indicate that there are no sequelae on growth and

maturation. The administration of taxanes during the second and third trimesters of pregnancy seems feasible,²⁶ but the routine use of taxanes is not recommended during pregnancy given the insufficient safety data available.^{27,28} Moreover, the use of trastuzumab is contraindicated during pregnancy²⁸ due to the risk of anhydramnios and renal failure.^{29–31} One of our patients who had been already treated with anthracyclines, developed a contralateral tumor with overexpression of HER2 at 20 weeks. She underwent surgical resection at week 24, pregnancy was terminated at 34 weeks and was immediately treated with a combination of cyclophosphamide, paclitaxel and trastuzumab. After a follow-up of 25 months, the patient is free of disease.

The rate of complications in pregnancy-associated breast cancer is high. Berry et al.⁵ reported 6 cases of maternal complications unrelated to medical or surgical treatment for the malignancy in a group of 24 patients with breast cancer diagnosed during pregnancy. In our experience, complications were observed in 9 of 21 patients (43%) who decided to continue pregnancy. In the group of 11 patients treated with chemotherapy, complications occurred in 6 (54.5%) but there was only 1 case related to chemotherapy. This patient started FAC 50 chemotherapy at 28 weeks' gestation and after the second cycle she complained of febrile neutropenia which resolved with oral antibiotics.

Two patients developed severe complications apparently unrelated to treatment. In the first patient, the first cycle of 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide was administered at 26 weeks in the absence of a previous echography. A fetal non-stress test performed after 48 h was classified as pathological and termination of pregnancy was decided. The birth weight was below the 10th percentile. In this case, IUGR was probably present before chemotherapeutic treatment because a severe fetal growth restriction cannot occur in 48 h. It is possible that in the presence of placental insufficiency, the addition of cytotoxic treatment may provoke IUGR. This was the first patient with breast cancer diagnosed during pregnancy treated with chemotherapy in our hospital (year 2003). This case prompted us to modify the monitoring protocol with the use of flow Doppler ultrasound before

chemotherapy and one week later if results were normal. One woman with liver metastasis (case #18) was managed according to this protocol modification. In this patient, oligohydramnios and IUGR were diagnosed before starting chemotherapy at 30 weeks. Because no alteration in Doppler flow velocity was observed, chemotherapy was started. Doppler flow monitoring was performed every 48 h. Hemodynamic disturbances were not observed and fetal growth as well as resolution of oligohydramnios was documented. The second cycle of chemotherapy was delayed due to the presence of preterm labor threat at 33 weeks and a caesarean section was performed for breech presentation.

Also, preeclampsia at 32 weeks' gestation was a serious complication in 1 patient. This case, however, may be associated to risk factors present in the mother, which included antiphospholipid syndrome, congenital adrenal hyperplasia, primary sterility with IVF and twin pregnancy.

In another patient, anemia in the fetus was suspected by middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA PSV). Results were confirmed by two measurements one week apart. Pregnancy was terminated at 34 weeks but the diagnosis of anemia was not confirmed by measurement of serum hemoglobin level in the neonate. This case may be explained by the reduced specificity of MCA PSV for the diagnosis of fetal anemia at the end of gestation.¹²

One patient had a preterm rupture of membranes with a preterm delivery at week 33, which occurred one week after the core needle biopsy and before the diagnosis of breast cancer.

The incidence of preterm birth was higher than that expected in the normal population,³² probably in relation to termination of pregnancy in the majority of patients at 35 weeks, once fetal lung maturation has been achieved, to reduce intrauterine exposure to chemotherapy.

In conclusion, our findings indicate that breast cancer women diagnosed during pregnancy presented a high number of complications unrelated to antineoplastic treatment. A multidisciplinary approach is needed to care for pregnant women with breast cancer especially for a satisfactory neonatal outcome.

Funding

This study has no sponsor or funding source.

Conflict of interest statement

None declared.

Acknowledgments

The authors thank Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and editorial assistance.

References

- Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol* 2009;114:568–72.
- Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, Hunt KK, Stelling CB, Singletary SE, et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg* 2002;194:54–64.
- Ventura SJ, Abma JC, Mosher WD, Henshaw SK. Estimated pregnancy rates by outcome for the United States, 1990–2004. *Natl Matl Stat Rep* 2008;56:1–28.
- Pollán M, Pastor-Barrisuso R, Ardanaz E, Argüelles M, Martos C, Galcerán J, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980–2004. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1584–91.
- Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;17:855–61.
- Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R. Small for gestational age is not a diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:225–8.
- Kerr JR. Neonatal effects of breast cancer chemotherapy administered during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2005;25:438–41.
- Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010;16:76–82.
- Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219–26.
- 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;7:167–70.
- American journal of clinical oncology (AJCC) cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.
- Mari G, Detti L, Oz U, Zimmerman R, Duerig P, Stefos T. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2002;99:589–93.
- Berg WA, Campassi C, Langenberg P, Sexton MJ. Breast imaging reporting and data system: inter- and intraobserver variability in feature analysis and final assessment. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1769–77.
- Barnes DM, Newman LA. Pregnancy-associated breast cancer: a literature review. *Surg Clin North Am* 2007;87:417–30.
- Bonrier P, Romain S, Dilhuydy JM, Bonichon F, Julien JP, Charpin C, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. *Int J Cancer* 1997;72:720–7.
- Son EJ, Oh KK, Kim EK. Pregnancy-associated breast disease: radiologic features and diagnostic dilemmas. *Yonsei Med J* 2006;47:34–42.
- Ahn BY, Kim HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES, et al. Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2003;22:491–7.
- Lieberman I, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology* 1994;191:245–8.
- Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, Thoresen S, Lilleg P, Nesland JM. Pregnancy and breast cancer: a population-based study. *Virchows Arch* 2003;443:44–50.
- Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055–60.
- Ives AD, Saunders CM, Semmens JB. The Western Australian gestational breast cancer project: a population-based study of the incidence, management and outcomes. *Breast* 2005;14:276–82.
- Petrek JA. Breast cancer and pregnancy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16:113–21.
- Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991;67:869–72.
- Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G, Smeets A, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:232–6.
- Córdoba O, Llubra E, Cortés J, Sañadell MD, Lirio JL, Ferrer Q, et al. Complete pathological remission in a patient with hormone-receptor positive and c-erbB-2 expression-negative breast cancer treated with FAC chemotherapy during pregnancy. *Tumori* 2010;96:629–32.
- Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treliuyer JM, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008;19:607–13.
- Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Böhmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006;106:237–46.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines™ version 2. In: *Breast cancer during pregnancy*. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gb/pdf/breast.pdf; 2011.
- Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, Pristauz G, Petru E. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007;8:79–81.
- Witzel ID, Müller V, Harps E, Janicke F, Dewit M. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol* 2008;19:191–2.
- Beale JM, Tuohy J, McDowell SJ. Herceptin (trastuzumab) therapy in a twin pregnancy with associated oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:e13–4.
- Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, Nørgård B, Lash TL, Rothman KJ, et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2006;94:142–6.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

The Breast

journal homepage: www.elsevier.com/brst

Original article

Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis

Octavi Córdoba^{a,*}, Meritxell Bellet^a, Xavier Vidal^b, Javier Cortés^a, Elisa Llurba^c, Isabel T. Rubio^a, Jordi Xercavins^d

^a Breast Cancer Unit, Service of Gynecology, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^b Service of Clinical Pharmacology, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^c High Risk Obstetric Unit, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^d Service of Gynecology, Hospital Vall d'Hebron, Gynecology Chair, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 September 2010

Received in revised form

8 September 2011

Accepted 1 October 2011

Keywords:

Breast Neoplasms

Pregnancy

Retrospective studies

Treatment outcome

ABSTRACT

We assessed whether pregnancy after breast cancer in patients younger than 36 years of age affects the prognosis. Of 115 women with breast cancer followed for a mean of 6 years, 18 became pregnant (median time between diagnosis and the first pregnancy 44.5 months). Voluntary interruption of pregnancy was decided by 8 (44.4%) women. Significant differences in prognostic factors between pregnant and non-pregnant women were not observed. Pregnant women showed a lower frequency of positive estrogen receptors (41%) than non-pregnant (64%) ($P = 0.06$). At 5 years of follow-up, 100% of women in the pregnant group and 80% in the non-pregnant group were alive. The percentages of disease-free women were 94% and 64%, respectively ($P = 0.009$). Breast cancer patients presented a high number of unwanted pregnancies. Pregnancy after breast cancer not only did not adversely affect prognosis of the neoplasm but also may have a protective effect.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

During the past two decades, the number of women who became pregnant over the age of 35 age rose to more than 35%.¹ This means that in many occasions, patients diagnosed of a malignant neoplasm before 36 years of age had not fulfilled the desire to conceive and many women would not still even consider about getting pregnant. According to recent data, the overall incidence of breast cancer in our country has shown a decreasing trend except for a steady increase in incidence for women younger than 45 years.² Therefore, methods for fertility preservation are increasingly important in the treatment strategy for patients who receive a diagnosis of cancer.³ However, preservation of fertility in women with breast cancer who still desire to bear children may represent a dilemma,^{4,5} because pregnancy is a hyperestrogenic period that may negatively affect the prognosis of these patients.

Pregnancy before the age of 30 decreases the risk of breast cancer⁶ and may have a protective role but a diagnosis of breast cancer within 2 years after pregnancy worsens the prognosis,^{7,8} so that it should be considered how pregnancy would affect the prognosis of patients previously diagnosed with breast cancer. In patients younger than 36 years of age, hormone receptor positive disease has a less favourable prognosis,⁹ probably due to persistence of estrogenic stimulus. This may be supported by the fact that chemotherapy-induced amenorrhea¹⁰ or adjuvant ovarian suppression¹¹ improve the prognosis of premenopausal patients.

Thus, we investigated whether pregnancy after breast cancer in young women worsened the prognosis, and whether the impact of pregnancy was similar in patient with positive and negative estrogen receptors.

Materials and methods

Patients

Data from the breast cancer registry of the Service of Gynecology of Hospital Vall d'Hebron, in Barcelona, Spain, were used to identify study patients. All women younger than 36 years of age at the time of diagnosis with primary breast carcinoma, diagnosed

* Corresponding author. Centre de Càncer de Mama, Àrea Materno-infantil, Hospital Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119–129, E-08035 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 4893066; fax: +34 93 4893039.

E-mail addresses: ocordoba@vhebron.net (O. Córdoba), mibellet@vhebron.net (M. Bellet), xvg@idf.uabes (X. Vidal), jacortes@vhebron.net (J. Cortés), ellurba@yahoo.es (E. Llurba), irubio@vhebron.net (I.T. Rubio), jxercavins@vhebron.net (J. Xercavins).

during the years 1995–2005 were eligible. Patients with ductal carcinoma in situ, primary breast lymphoma, and tumors with sarcomatous differentiation were excluded from the study. All patients had been diagnosed and/or treated at our hospital. Medical records and pathology reports were reviewed. Patient information included details about the patient's age at diagnosis, clinical stage, postsurgical stage, pathologic tumor size, tumor grade, lymph node status, estrogen and progesterone receptor status, overexpression of c-erbB-2 protein, and triple-negative breast cancers, treatment-related data (chemotherapy, radiation therapy, hormone therapy), pregnancy after breast cancer treatment, and perinatal characteristics of the neonates.

Follow-up has been maintained by the database coordinator (O.C.) by reviewing clinical charts and contacting patients by telephone when necessary. For deceased patients, dates and causes of death were obtained from the medical records. Overall survival was defined as from the time of diagnosis to last follow-up or time of death. Relapse-free survival was defined as the time of diagnosis to development of first evidence of clinical or radiographic loco-regional or metastatic disease, and local recurrence survival as the time of diagnosis to development of local recurrence. Survival was ascertained from the database, which is maintained regularly, with each patient followed up at least once yearly.

The study was approved by the Ethics Committee of the hospital. Because this study was a retrospective descriptive analysis that involved no more than minimal risk for the subjects, the institutional review board granted a waiver of informed consent.

Statistical analysis

The primary endpoint of the study was to assess differences in the outcome of breast cancer between patients who became pregnant after breast cancer treatment and those who did not. Categorical variables were compared with the chi-square (χ^2) test or the Fisher exact test and continuous variables with the Mann–Whitney test. Survival curves for overall mortality and disease-free survival were obtained by the Kaplan–Meier method. Survival probabilities were compared with the Breslow test. Statistical significance was set at *P* less than 0.05. SPSS for Windows, version 16.0 (SPSS; Chicago, Ill), was used for all statistical analyses.

Results

The study population included 115 patients with breast cancer diagnosed during the years 1995–2005, who were followed for a mean of 6 years. Eighteen (15.6%) of these patients became pregnant spontaneously after breast cancer treatment. Assisted reproduction techniques were not used in any case. The median time from breast cancer diagnosis to the pregnancy was 44.5 months (range 10–84 months). The median age at the time of becoming pregnant was 35 years (range 30–40 years).

No case of spontaneous abortion was observed. Eight patients decided to interrupt the pregnancy voluntarily during the first trimester of gestation. Reasons argued for termination of pregnancy included teratogenic risks of tamoxifen in patients who were taken this medication when pregnancy was diagnosed (*n* = 4), diagnosis of a liver metastasis in the abdominal ultrasound performed during pregnancy (*n* = 1), and depression with use of antidepressant drugs (*n* = 1). The patient with depression also received tamoxifen. In the remaining two patients, no medical reasons were recorded.

Of the remaining 10 patients with full term pregnancies, twin pregnancies occurred in two patients. Vaginal delivery was recorded in 10 births and cesarean section in 4. The median gestational

age was 39.5 weeks (range 35–42 weeks). The median birth weight of the 14 neonates was 3345 g (range 2020–3789 g). The median Apgar score at 1 min after birth was 9 (range 5–9 min) and the median score at 5 min was 10 (8–10 min).

Patients who became pregnant after breast cancer treatment as compared with those who did not showed similar clinical and histological characteristics (Table 1). The percentages of patients treated with chemotherapy and radiation therapy were also similar in both study groups but hormonal therapy was significantly more frequent among patients who did not become pregnant (Table 2).

At follow-up, only one event in the group of patients with pregnancy after breast cancer was recorded. One patient with liver metastases was alive at the time of analysis. The remaining patients were alive and free of disease at the time of the study. At 5 years of follow-up, 100% of women in the pregnant group and 80% in the non-pregnant group were alive (Fig. 1). The percentages of disease-free patients were 94% and 64%, respectively (*P* = 0.009) (Fig. 2).

One patient developed a contralateral breast cancer during the second pregnancy after 10 years of breast cancer treatment. This second tumor was considered a second primary neoplasm with different immunohistochemical pattern. Thereafter, a BRCA2 mutation was identified in this patient.

Discussion

It is difficult to estimate how many women diagnosed and subsequently treated for breast cancer maintain the capacity to reproduce. In our series, we know that at least 16% of patients became pregnant. There are few data available regarding actual

Table 1
Clinical and Histologic Characteristics of the Study Population.

Variable	Pregnancy after Breast Cancer Treatment		<i>P</i> value
	Yes (<i>n</i> = 18)	No (<i>n</i> = 97)	
Age at diagnosis, years, median (range)	31.5 (26–35)	33 (20–35)	0.349
Tumor size, mm, median (range)	19 (0–38)	20 (0–80)	0.566
Histologic type			0.791
Invasive ductal carcinoma	17 (94.4)	89 (91.7)	
Invasive lobular carcinoma	1 (5.5)	8 (8.2)	
Vascular invasion	2 (11.1)	13 (13.4)	0.795
Clinical stage			
0	1 (5.6)	6 (6.5)	
I	7 (38.9)	23 (24.7)	0.368
IIA	8 (44.4)	32 (34.4)	
IIB	0	16 (17.2)	
IIIA	2 (11.1)	9 (9.7)	
IIIB	0	6 (6.5)	
IIIC	0	0	
IV	0	1 (1.0)	
Postsurgical stage			
0 ^a	18	87	
I	2 (11.1)	2 (2.3)	0.568
II	6 (33.3)	28 (32.2)	
IIA	7 (38.9)	27 (31.0)	
IIB	3 (16.7)	19 (21.8)	
IIIA	0	6 (6.9)	
IIIB	0	3 (3.4)	
IIIC	0	2 (2.3)	
Histologic grade			
I	0	4 (4.6)	1.0
II	8 (44.4)	39 (44.8)	
III	9 (50)	44 (50.6)	
Positive estrogen receptors	7/17 (41.2)	59/91 (64.8)	0.066
Positive progesterone receptors	7/17 (41.2)	49/91 (53.8)	0.377
Overexpression of c-erbB-2 protein	5/13 (38.5)	17/65 (26.2)	0.500
Triple negative tumors	5/13 (38.5)	16/64 (25.0)	0.320

^a Tumors treated with neoadjuvant chemotherapy and clinical complete response.

Table 2
Treatment-related Data.

Variable	Pregnancy after Breast Cancer Treatment		P value
	Yes (n = 18)	No (n = 97)	
Mastectomy	11 (61.1)	58 (60.4)	0.956
Chemotherapy	16 (89.9)	88 (93.6)	0.475
CMF regimen	2 (13.3)	11 (12.0)	
Anthracyclines	4 (26.7)	31 (36.5)	
Taxanes and anthracyclines	8 (53.3)	40 (47.1)	
Other	1 (6.7)	3 (3.5)	
Radiation therapy	9 (52.9)	54 (52.1)	0.481
Hormonal therapy	7 (38.9)	66 (72.5)	0.01

fertility and pregnancy outcomes in young breast cancer survivors. In a cohort 247 women with breast cancer who reported wanting a future pregnancy at diagnosis, 59 (24%) had become pregnant.¹² In the experience of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 383 patients aged ≤ 35 years were treated for breast carcinoma with adjuvant chemotherapy between 1974 and 1998, and 13% had at least one pregnancy after therapy.¹³ However, we do not know how many young women were interested in having a child and tried to become pregnant without success. In a study about cancer survivors' attitudes and experiences, it was shown that many patients are left with significant anxieties and insufficient information about reproductive issues.¹⁴

Interestingly, the rate of voluntary pregnancy termination was 44.4%, which is much higher than that reported in the series from the M.D. Anderson Cancer Center¹³ but similar to data of the Danish Breast Cancer Cooperative Group.¹⁵ It is likely that the high number of unwanted pregnancies may be due to the perception that a pregnancy could trigger a cancer recurrence or that cancer treatment could impact negatively on the children's future health.¹⁴ Adjuvant chemotherapy for breast cancer causes significant changes in ovarian function, including menopausal status, chemotherapy-related amenorrhea, and oligomenorrhea.¹⁶ On the other hand, amenorrhea in premenopausal tamoxifen users may be misinterpreted as postmenopause.¹⁷ However, amenorrhea may falsely suggest ovarian failure, hiding the presence of hyperactive ovaries due to a positive feedback mechanism, which is the opposite from the ovarian failure caused by chemotherapeutic agents.¹⁸

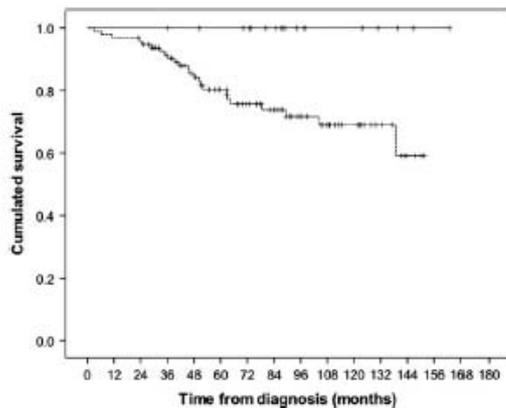


Fig. 1. Survival curve for patients with pregnancy (thin continuous line) and patients without pregnancy (dashed line) after breast cancer treatment. No case of death in the pregnancy group was observed in contrast to a survival of 80% at 5 years in the non-pregnancy group.

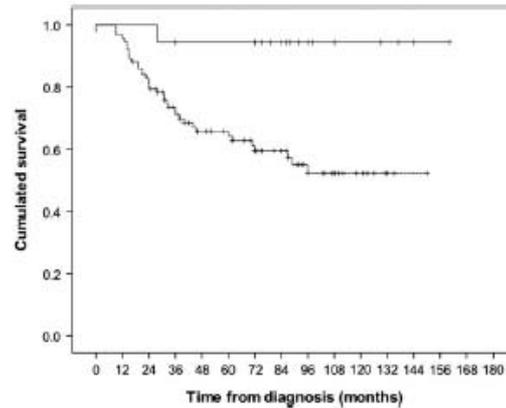


Fig. 2. Disease-free survival for patients with pregnancy (thin continuous line) and patients without pregnancy (dashed line) after breast cancer treatment. A single event was observed in the pregnancy group. At 5 years, the percentage of patients free from disease was 94% in the pregnancy group and 64% in the non-pregnancy group ($P < 0.01$).

In a group of 45 women with hormone receptor-positive early breast cancer and chemotherapy-induced amenorrhea, 27% showed a return of ovarian function after starting aromatase inhibitors.¹⁹ For this reason, it is very important to advise patients on the risk of pregnancy even in the presence of amenorrhea.

In a study of birth outcome based on data registered in the Swedish Medical Birth Registry, births by women exposed to breast cancer were associated with an increased risk of delivery complications, cesarean section, and very preterm birth.²⁰ In our experience, pregnancies in previously treated breast cancer patients were uneventful but the number of pregnancies is too small to draw conclusions. It should be noted that no case of spontaneous abortion was registered, when according to the women's age, an incidence greater than 10% may be expected. It is possible that some case of spontaneous abortion may be identified by the patient as a period of amenorrhea followed by an anomalous uterine bleeding.

In line with our previous studies,^{21,22} we found no evidence that a pregnancy after treatment of breast cancer has a negative influence the prognosis. Some studies have even shown a better prognosis in patients who become pregnant after treatment for breast carcinoma.^{13,15,23–25} Although because most studies have been carried out in population-based samples, remains the question that perhaps patients who become pregnant present favourable prognostic factors, which has been called "healthy mother effect". We have not found statistically significant differences in the distribution of prognostic factors between the two study groups. However, a higher frequency of early stages and positive lymph nodes and a lower frequency of lymphovascular invasion in the pregnancy group were observed. These patients, on the other hand, also showed a higher occurrence of high-grade and triple negative tumors, that is, poorly differentiated tumors with high replication capacity. It may be hypothesized that the protective effect conferred by pregnancy on the risk of breast cancer in health women,^{6,26} also may occur after breast cancer improving the course of the disease.

Regarding differences in the outcome according to hormone receptor status, this factor has not been assessed in the majority of previous studies of pregnancy after breast carcinoma.^{22,23,27} On the

other hand, most events in hormone receptor negative patients usually occur within the first 5 years after treatment,²⁸ whereas receptor positive patients should be followed for prolonged periods since events are usually developed gradually during 15 years after breast cancer diagnosis.²⁹ In women with estrogen receptor positive tumors, about two-thirds of recurrences appear after 5 years of treatment.³⁰ After 5 years of treatment, recurrences are more frequent in estrogen positive patients.³¹ In our study, a significantly higher percentage of patients in the non-pregnancy group received tamoxifen. Treatment with adjuvant tamoxifen for 5 years may be a selection bias because of a decrease in fertility during the duration of tamoxifen treatment and the mean length of follow-up of 6 years in our series. The impact of pregnancy after breast cancer treatment in receptor positive patients is unknown, and data of the present series are insufficient to analyze the subset of patients with hormone positive receptors.

Conclusion

Although this study was carried out based on a small number of patients, pregnancy after breast cancer not only did not adversely affect prognosis of the neoplasm but also may have a protective effect. The rate of voluntary interruption of pregnancy was high but the aspect of providing information about risk of pregnancy after or during breast cancer treatment was not explored in this study. Patients treated with tamoxifen constitute a particular subgroup to which counselling about fertility should be offered. Data are insufficient to analyze the subset of patients with hormone positive receptors.

Sources of support

None.

Conflicts of interest statement

None.

Acknowledgment

We thank Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and for editorial assistance.

References

- Ventura SJ, Abma JC, Mosher WD, Henshaw SK. Estimated pregnancy rates by outcome for the United States, 1990–2004. *Natl Vital Stat Rep* 2008;**56**:1–26.
- Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Arguelles M, Martos C, Galceran J, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980–2004. *J Natl Cancer Inst* 2009;**101**:1584–91.
- Jerus JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med* 2009;**360**:902–11.
- Krychman ML, King T. Pregnancy after breast cancer: a case study resolving the reproductive challenge with a gestational surrogate. *Breast J* 2006;**12**:363–5.
- Gerber B, Dieterich M, Müller H, Reimer T. Controversies in preservation of ovary function and fertility in patients with breast cancer. *Breast Cancer Treat Res* 2008;**108**:1–17.
- Lambe M, Hsieh CC, Chan HW, Edbom A, Trichopoulos D, Adami HO. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population-based study in Sweden. *Breast Cancer Treat Res* 1996;**38**:305–11.
- Wohlfahrt J, Andersen PK, Mouridsen HT, Melbye M. Risk of late-stage breast cancer after a childbirth. *Am J Epidemiol* 2001;**153**:1079–84.
- Whiteman MK, Hillis SD, Curtis KM, McDonald JA, Wingo PA, Marchbanks PA. Reproductive history and mortality after breast cancer diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004;**104**:146–54.
- Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thurlimann B, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000;**355**:1869–74.
- Walsh JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;**24**:5769–79.
- Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. Issue 4 Art. No.: CD004562. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. doi:10.1002/14651858.CD004562.pubd.
- Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Ginsburg E, Sampson E, Rosenberg R, et al. Fertility and menopausal outcomes in young breast cancer survivors. *Clin Breast Cancer* 2008;**8**:65–9.
- Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004;**100**:465–9.
- Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer: A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer* 1999;**86**:697–709.
- Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejertsen B. Pregnancy after treatment of breast cancer—a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 1999;**47**:545–9.
- Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;**14**:1718–29.
- Buijs C, Willemse PH, de Vries EG, Ten Hoor KA, Boezen HM, Hollema H, et al. Effect of tamoxifen on the endometrium and the menstrual cycle of premenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009;**19**:677–81.
- Mourits MJ, de Vries EG, ten Hoor KA, van der Zee AG, Willemse PH. Beware of amenorrhea during tamoxifen: it may be a wolf in sheep's clothing. *J Clin Oncol* 2007;**25**:3787–9.
- Smith IE, Dowsett M, Yap YS, Walsh G, Lønning PE, Santen RJ, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006;**24**:2444–7.
- Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer—a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med* 2006;**3**:e336.
- von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995;**13**:430–4.
- Velentgas P, Daling JR, Malone KE, Weiss NS, Williams MA, Self SG, et al. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999;**85**:2424–32.
- Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007;**334**:194.
- Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, Lindtner J, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;**19**:1671–5.
- Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Child-bearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003;**98**:1131–40.
- Russo J, Moral R, Balogh GA, Mallo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;**7**:131–42.
- Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997;**350**:319–22.
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;**13**:4429–34.
- Pagani O, Price KN, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB, Lindtner J, et al. Patterns of recurrence of early breast cancer according to estrogen receptor status: a therapeutic target for a quarter of a century. *Breast Cancer Res Treat* 2009;**117**:319–24.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;**365**:1687–1717.
- Saphner T, Torney DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996;**14**:2738–46.

Anexo de la tesis.

Anexo 1: Aprobación de la elaboración de la tesis por compendio de artículos

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Escola de Postgrau

Universitat Autònoma de Barcelona - Registre General Escola de Postgrau
Señal
014 Num. 201300008284 19/06/13 13:09:36

Exp. ED

Sr. Octavi Córdoba Cardona
Roger de Llúria, 59, 2-2
08009 Barcelona

Vista la instància presentada per en/na Octavi Córdoba Cardona de sol·licitud de presentació de tesi doctoral com a compendi de publicacions,

De conformitat amb el que disposa la Normativa acadèmica de la UAB aplicable als estudis universitaris regulats de conformitat amb el RD 1393/2007, de 29 d'octubre, modificat pel RD 861/2010, de 2 de juliol (text refós aprovat per l'Acord de Consell de Govern de 2 de març de 2011),

RESOLC

Acceptar la presentació de la tesi doctoral de Octavi Córdoba Cardona com a compendi de publicacions amb els articles següents:

- Córdoba, O.; Llurba, E. [et al.] "Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: Maternal and neonatal outcomes". A: *The Breast* (2012).
- Córdoba, O.; Bellet, M. [et al.] "Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis". A: *The Breast* (2012).

La Comissió de Doctorat,
Per delegació



UAB
Universitat Autònoma de Barcelona
Maria Pilar Dellunde i Clavé
Vicerectora d'Investigació

Pilar DELLUNDE CLAVÉ
Vicerectora d'Investigació

Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), 19/06/2013

Anexo 2: Normativa UAB tesis por compendio de artículos

En referència a la tesi com a compendi de publicacions:

La Resolució de la Comissió d'Estudis de Postgrau implica que la tesi estarà composta únicament per les publicacions acceptades

Tot allò que la Comissió d'Estudis de Postgrau no hagi aprovat explícitament i que el doctorand vulgui incorporar a la tesi doctoral, haurà d'ésser inclòs **com a annex o part no fonamental de la mateixa.**

El format de la tesi doctoral, segons el capítol II (apartat 18) del text refós de normativa de doctorat

Les tesis doctorals presentades com a compendi de publicacions hauran de contenir els apartats següents:

- a) Una introducció en la qual es presentin els treballs i es justifiqui la unitat temàtica de la tesi
- b) Un resum global dels resultats i la discussió d'aquest resultat
- c) Les conclusions finals
- d) Una còpia dels treballs ja publicats i admesos per la Subcomissió de Postgrau per a formar part de la tesi

El procediment d'elaboració i defensa de la tesi doctoral, capítol II (apartat 9.4)

Els requisits de direcció, d'admissió, d'elaboració, de nomenament de tribunals i de defensa de la tesi per a aquesta modalitat de presentació són els mateixos que estan establerts amb caràcter general. El director o els codirectors de la tesi no podran formar part del tribunal. **Cap dels coautors dels treballs que es presenten podrà formar part del tribunal de defensa de la tesi doctoral.**

Marc regulador dels estudis de doctorat RD 1393/2007

<http://uab.cat/postgrau/> ("doctorats" – "normativa, calendari i taxes")

ANEXO 3: Estudio multicéntrico Impacto del embarazo posterior al cáncer de mama según el estatus de los receptores hormonales.

Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status: A Multicenter Retrospective Study

Hatem A. Azim Jr, Niels Kroman, Marianne Paesmans, Shari Gelber, Nicole Rotmensz, Lieveke Ameye, Leticia De Mattos-Arruda, Barbara Pistilli, Alvaro Pinto, Maj-Britt Jensen, Octavi Cordoba, Evandro de Azambuja, Aron Goldhirsch, Martine J. Piccart, and Fedro A. Peccatori

ABSTRACT

Hatem A. Azim Jr, Marianne Paesmans, Lieveke Ameye, Evandro de Azambuja, and Martine J. Piccart, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; Niels Kroman and Maj-Britt Jensen, Danish Breast Cancer Cooperative Group, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; Shari Gelber, International Breast Cancer Study Group Statistical Centre, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Nicole Rotmensz, Aron Goldhirsch, and Fedro A. Peccatori, European Institute of Oncology, Milan; Barbara Pistilli, Macerata Hospital, Macerata, Italy; Leticia De Mattos-Arruda and Octavi Cordoba, Vall D'Hebron University Hospital, Barcelona; and Alvaro Pinto, La Paz University Hospital, Madrid, Spain.

Submitted May 17, 2012; accepted September 27, 2012; published online ahead of print at www.jco.org on November 19, 2012.

Supported by grants from Las Amis de l'Institut Bordet (Grant No. 2012-09) and the European School of Oncology, H.A.A. Jr and L.D.M.A. are supported by fellowship grants from the European Society for Medical Oncology. The International Breast Cancer Study Group trial, which provided patient information for this study, was partially funded by the National Institutes of Health (Grant No. CA-753562).

Presented in part at the European Breast Cancer Conference, Vienna, Austria, March 21-24, 2012.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Hatem A. Azim Jr, MD, MSc, BrEAST Data Centre and Department of Medical Oncology, Institut Jules Bordet, Blvd de Waterloo 121, 1000 Brussels, Belgium; e-mail: hatem.azim@bordet.be.

© 2012 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/12/3099-1520-00

DOI: 10.1200/JCO.2012.44.2285

Purpose

We questioned the impact of pregnancy on disease-free survival (DFS) in women with history of breast cancer (BC) according to estrogen receptor (ER) status.

Patients and Methods

A multicenter, retrospective cohort study in which patients who became pregnant any time after BC were matched (1:3) to patients with BC with similar ER, nodal status, adjuvant therapy, age, and year of diagnosis. To adjust for guaranteed time bias, each nonpregnant patient had to have a disease-free interval at least equal to the time elapsing between BC diagnosis and date of conception of the matched pregnant one. The primary objective was DFS in patients with ER-positive BC. DFS in the ER-negative cohort, whole population, and overall survival (OS) were secondary objectives. Subgroup analyses included DFS according to pregnancy outcome and BC-pregnancy interval. With a two-sided $\alpha = 5\%$ and $\beta = 20\%$, 645 ER-positive patients were required to detect a hazard ratio (HR) = 0.65.

Results

A total of 333 pregnant patients and 874 matched nonpregnant patients were analyzed, of whom 686 patients had an ER-positive disease. No difference in DFS was observed between pregnant and nonpregnant patients in the ER-positive (HR = 0.91; 95% CI, 0.67 to 1.24, $P = .55$) or the ER-negative (HR = 0.75; 95% CI, 0.51 to 1.08, $P = .12$) cohorts. However, the pregnant group had better OS (HR = 0.72; 95% CI, 0.54 to 0.97, $P = .03$), with no interaction according to ER status ($P = .11$). Pregnancy outcome and BC-pregnancy interval did not seem to impact the risk of relapse.

Conclusion

Pregnancy after ER-positive BC does not seem to reduce the risk of BC recurrence.

J Clin Oncol 30. © 2012 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

With advancements in local and systemic adjuvant therapies, there has been a continuous decline in recurrence rates and risk of death secondary to breast cancer (BC).¹ This has led to more attention given to quality of life and survivorship issues, particularly for those diagnosed at a relatively young age.^{2,3}

Over the past decade, there has been an increasing trend of women delaying childbearing.⁴ This has resulted in more patients with BC inquiring about fertility-related issues and whether a subsequent pregnancy could alter their risk of disease recurrence after completion of adjuvant therapy.⁵ Recent evidence suggests that 40% to 50% of women with

history of BC may wish to have a subsequent pregnancy.⁶ However, only 4% to 7% manage to become pregnant,⁷ which emphasizes the need to improve the quality of available evidence to help counseling these women.

Recently, we conducted a large meta-analysis and found that pregnancy after BC diagnosis reduces the risk of death by 41%.⁸ However, such reduced risk is likely confounded by a selection bias, known as the "healthy mother effect."⁹ Indeed, patients who become subsequently pregnant are mostly patients with no evidence of relapse. Hence the improved outcome observed in the pregnant group could be a reflection of selecting nonrelapsing patients and not due to a true effect of pregnancy on BC outcome.

Nevertheless, few biologic hypotheses were suggested favoring a real protective effect of subsequent pregnancy. Preclinical models have shown that high estrogen levels after estrogen deprivation induces apoptosis in ER-positive BC cell lines.¹⁰ In addition, fetal microchimerism was suggested to act as an immunologic boost for patients previously exposed to tumor-associated antigens.¹¹ Despite that, there are still concerns about a possible negative impact of subsequent pregnancy, particularly in patients with history of an endocrine-sensitive BC. None of the previous studies had the information or the power to allow a subgroup analysis according to estrogen receptor (ER) status. These uncertainties have contributed to more BC survivors being advised against pregnancy, with induced abortion rates reported to be in the range of 30%.¹²⁻¹⁴ This reflects the doubt and fear faced not only by patients, but also by their treating physicians.

In this study, we tried to address the limitations highlighted earlier by conducting an a priori powered matched study in patients with known ER status, which was corrected as much as possible for selection bias.

PATIENTS AND METHODS

Study Design

This was a retrospective cohort study in which patients with known ER status who became pregnant anytime after BC diagnosis were matched with patients with BC who did not become subsequently pregnant. This study took place in five European hospitals (European Institute of Oncology [Milan], Jules Bordet Institute [Brussels], Vall D'Hebron University Hospital [Barcelona], Macerata Hospital [Macerata] and La Paz University Hospital [Madrid]), in addition to the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). We also collected original information from a previously published study that had a similar design to the current study,¹³ although in the former, outcome according to ER status was not investigated.

A retrospective search was carried out in the databases of all participating sites before December 31, 2007, to identify women who were younger than 50 years at the time of BC diagnosis. Potentially eligible patients had to have had primary nonmetastatic BC with known ER status. Patients who were diag-

nosed with BC during pregnancy or those who experienced relapse before subsequent pregnancy were excluded. Patients were then divided into two groups: (1) patients who became pregnant after BC diagnosis (ie, exposed; will be referred to as "pregnant"); and (2) patients who did not become subsequently pregnant (ie, nonexposed; will be referred to as "nonpregnant").

To reduce the impact of selection bias (in other words, guaranteed time bias), we ensured that each nonpregnant patient had a disease-free interval (DFI) equal to or longer than the interval between BC diagnosis and conception of the matched pregnant one. The following events were considered in defining DFI: local relapse, distant relapse, secondary cancer, and death from any cause.

To investigate the independent effect of pregnancy on outcome, we attempted to control for the following factors in a descending order: ER, nodal status, adjuvant chemotherapy, adjuvant hormonal therapy, age (< 35 or ≥ 35 years), and year of diagnosis (difference up to 5 years).

Matching was performed within each institution with the aim to obtain three nonpregnant patients for each pregnant one. If there were only one or two nonpregnant patients available, matching criteria were relaxed until other patients were found. If three matches were not found even after relaxing the criteria, we allowed two or even one patient, in an effort to include as many pregnant women in the study. Patients identified as nonpregnant were contacted by telephone or mail to confirm that they did not become pregnant any time after BC diagnosis. In case the patient was dead at the time of contact, available family members provided the needed information. In case of the DBCG, the status of the nonpregnant patients was confirmed using the files linked to the Danish National Registry.

All information was collected using a unified case report form and was provided to the data center at the Jules Bordet Institute in Brussels for data cleaning and statistical analysis. The study was approved by the ethics committee of the Jules Bordet Institute, which acted as the central ethics committee for the study. Per their local regulations, all institutions provided approval to use the required data for the sake of this study.

Sample Size Calculation and Statistical Analysis

The primary objective was disease-free survival (DFS) between pregnant and nonpregnant patients with ER-positive BC. Secondary objectives included DFS in the ER-negative cohort and overall population, in addition to overall survival (OS). Predefined subgroup analyses included differences in DFS according to pregnancy outcome (ie, completed pregnancy v abortion), BC-pregnancy interval (ie, < 2 v ≥ 2 years), and breastfeeding status (ie, yes v no).

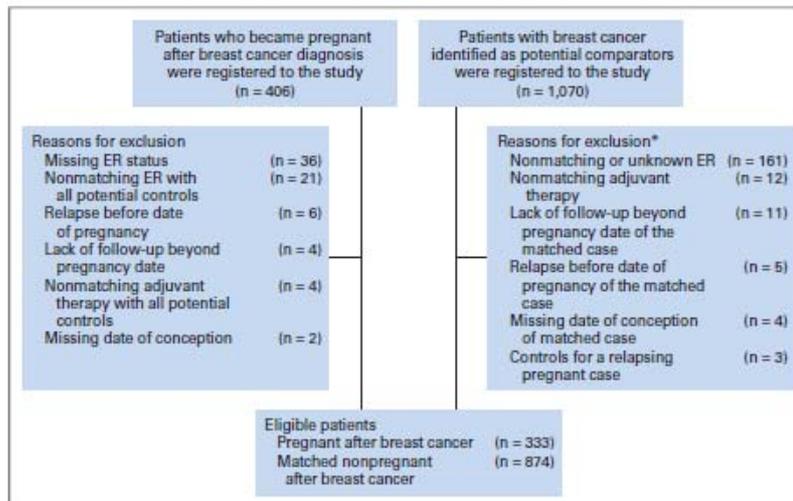


Fig 1. CONSORT diagram summarizing patients eligible for the study. (*) Some patients in the comparator group had more than one reason for exclusion but were considered once. ER, estrogen receptor.

Pregnancy After ER-Positive Breast Cancer

It was difficult to determine a realistic assumption for the hazard ratio (HR) between the pregnant and nonpregnant cohorts, as previous studies were mostly confounded by selection bias and have mainly used OS rather than DFS as an outcome. Hence we reverted to a combined analysis of four studies that was adjusted for selection bias, which showed an HR for OS of 0.85 in favor of the pregnant group,⁸ yet this was not adjusted for receptor status. We opted to power the study to observe a protective effect in pregnant patients with ER-positive BC, which would allow us to examine the effect of pregnancy on BC outcome according to ER status. We estimated the required sample size to be able to detect an HR less than 1 for DFS in favor of the pregnant cohort with ER-positive disease. A power of 80% was targeted in case of a true HR of ≤ 0.65 using a two-sided significance level of 5%. Based on this model, 226 events were required. Assuming that approximately 35% of patients will de-

velop a DFS event, we sought to include at least 645 patients with ER-positive BC. According to the study design, this would allow the inclusion of 161 pregnant patients with ER-positive disease.

On the basis of the inclusion criteria of the study, all patients who became pregnant were to be disease-free at the time of conception. To examine the prognostic impact of pregnancy, DFS was calculated from the date of conception until a local, regional, or distant recurrence; the development of secondary cancer; or death. In the nonpregnant patients, DFS was calculated from the date of diagnosis, adding the time elapsing between diagnosis and conception of the matched pregnant case. All institutions provided the dates of BC diagnosis, conception (in pregnant women), and relapse or death or end of follow-up. If any of these dates were missing, the case was excluded.

Table 1. Patients Characteristics

Characteristic	Pregnant		Nonpregnant		P
	No.	%	No.	%	
No. of patients	333		874		
Year of diagnosis, range	1977-2007		1978-2007		
Age, years					< .001
Mean	32		35		
Standard deviation	4		5		
Median	31		34		
Range	21-44		22-48		
Tumor size, cm					.90
≤ 2	185	55.5	500	57	
> 2	135	40.5	359	41	
Unknown	13	4	15	2	
Nodal status					.91
Negative	188	57	498	57	
Positive	144	43	376	43	
Histologic grade					.68
1	37	11	103	12	
2	96	29	253	29	
3	114	34	346	39	
Unknown	86	26	172	20	
Estrogen receptor status					.54
Negative	139	42	382	44	
Positive	194	58	492	56	
HER2 status					.58
Negative	32	9.5	70	8	
Positive	35	10.5	90	10	
Unknown	266	80	714	82	
Adjuvant chemotherapy					.34
No	69	21	160	18	
Yes	264	79	714	82	
Adjuvant hormonal therapy					.97
No	210	63	584	67	
Yes	86	26	238	27	
Unknown	37	11	52	6	
Duration, months	0		0		
Median	60		60		
Range	6-69		7-96		
Type of breast surgery					.02
Mastectomy	167	50	503	58	
Conservative breast surgery	166	50	371	42	
Follow-up from time of conception in years					.47
Median	4.7		4.7		
95% CI	4.4 to 5.3		4.3 to 5.1		
Interquartile range	3.1-6.9		2.5-7.2		

Abbreviation: HER2, human epidermal growth factor receptor 2.

Analysis was done by fitting the data in Cox regression semiparametric models in the different planned subgroups and estimating the HRs for pregnant patients compared with nonpregnant with the maximum likelihood method (an observed HR < 1 means that the pregnant patients have a lower risk of relapse or death compared with the nonpregnant patients). CIs at 95% were reported together with point estimations of the HRs. Homogeneity tests on the HRs obtained in the planned subgroups were carried out to assess the possible interactions between pregnancy status and any of the following factors: ER status, nodal status, age, delay between diagnosis and pregnancy, adjuvant chemotherapy, and adjuvant hormonal therapy.

Survival plots were drawn using the Kaplan-Meier method, and the differences were evaluated using the log-rank test. Reported *P* values are two sided, with *P* values less than .05 considered as statistically significant. Statistical analyses were performed using SAS, version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Patient Characteristics

A total of 1,476 patients were registered to the study, of whom 406 patients became pregnant after BC diagnosis. After data cleaning, 269 patients were excluded for various reasons (Fig 1), resulting in 1,207 patients (333 pregnant and 874 nonpregnant) eligible for the analysis. Patient characteristics are summarized in Table 1.

Nearly 60% of the patients were recruited from the DBCG registry (Appendix Table A1, online only). Patients who became subsequently pregnant were younger (median age, 31 v 34 years; *P* < .001) and were more likely to have undergone breast-conserving surgery (50% v 42%; *P* = .02). A total of 686 patients (57%) had ER-positive BC, 194 and 492 in the pregnant and nonpregnant groups, respectively. No information was available on previous parity or the use of assisted reproductive technologies (ART).

Survival Analysis

In the pregnant group, the median time from BC diagnosis to conception was 2.4 years. The median follow-up from conception for the pregnant group or a similar time point for the nonpregnant group was 4.7 years (interquartile range, 3.1 to 6.9 years) and 4.7 years (interquartile range, 2.5 to 7.2 years), respectively, with no differences according to ER status. Overall, 354 patients (29.3%) experienced a DFS event, with no differences in event rates observed between the ER-positive (*n* = 199; 29%) and ER-negative (*n* = 153; 30%) cohorts.

In patients with ER-positive BC, no difference in DFS was observed between those who became pregnant after BC diagnosis and the matched nonpregnant group (HR = 0.91; 95% CI, 0.67 to 1.24; *P* = .55; Fig 2A). The same observation was made when the analysis was restricted to patients with ER-negative disease (HR = 0.75; 95% CI, 0.51 to 1.08; *P* = .12) or when considering all patients irrespective of ER status (HR = 0.84; 95% CI, 0.66 to 1.06, *P* = .14; Figs 2B and 2C).

Regarding the OS analysis, the pregnant group showed a better OS (HR = 0.72; 95% CI, 0.54 to 0.97, *P* = .03), with no interaction observed according to ER status (*P* = .11; Figs 3A to 3C).

Subgroup Analysis

Pregnancy outcome. Pregnancy outcome was unknown in 10 patients, and hence 323 patients (97%) were eligible for this analysis and were compared with 856 patients (98%) who did not become subsequently pregnant. We did not find any difference in DFS between patients who completed their pregnancy to term and their matched group (HR = 0.79; 95% CI, 0.57 to 1.08; *P* = .14; Fig 4A).

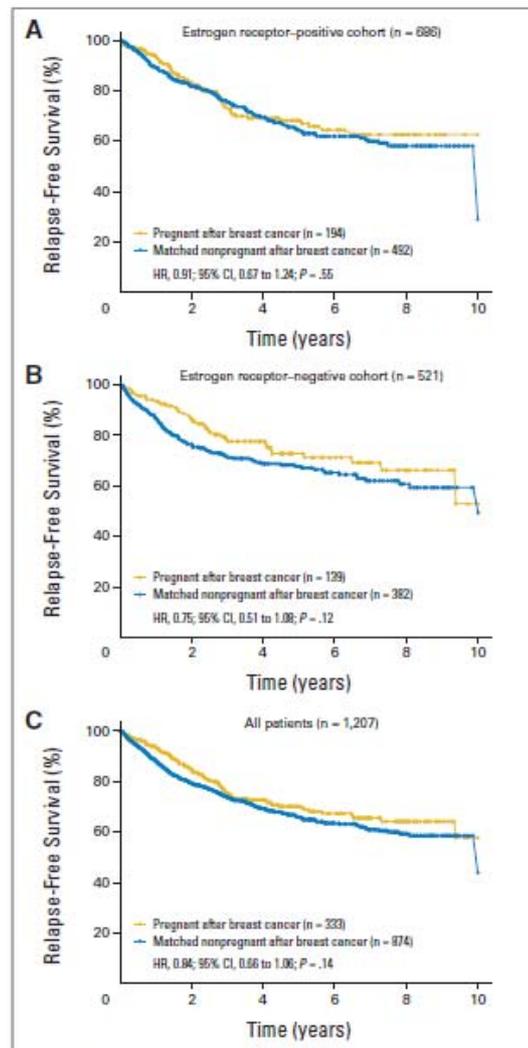


Fig 2. Differences in disease-free survival between the pregnant group and matched nonpregnant group. (A) Estrogen receptor (ER) –positive cohort; (B) ER-negative cohort; (C) all patients. Hazard ratios (HRs) with 95% CIs are provided. *P* values are calculated using the log-rank test.

The same results were observed when comparing the outcome of patients who had an abortion or miscarriage and their matched group (HR = 0.87; 95% CI, 0.58 to 1.31; *P* = .5).

Time to pregnancy after BC diagnosis. We found no difference in DFS between patients who became pregnant \geq 2 years from BC diagnosis and their matched group (HR = 1.13; 95% CI, 0.64 to 1.98; *P* = .68; Fig 4B). To the contrary, those who became pregnant within 2 years of BC diagnosis had a better DFS (HR = 0.56; 95% CI, 0.34 to

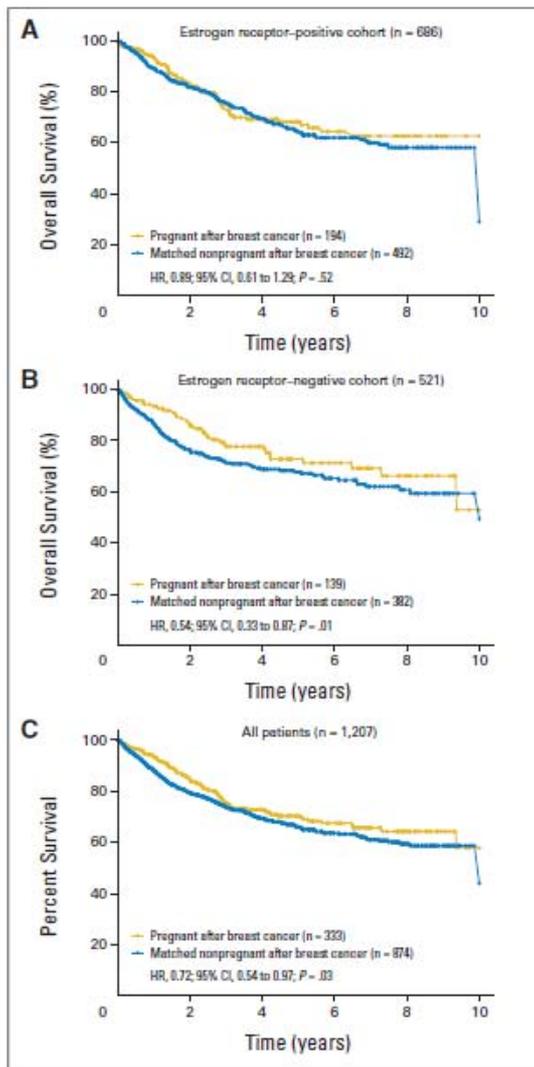


Fig 3. Differences in overall survival between the pregnant group and the matched nonpregnant group. (A) Estrogen receptor (ER) -positive cohort; (B) ER-negative cohort; (C) all patients. Hazard ratios (HRs) with 95% CIs are provided. P values are calculated using the log-rank test.

0.92; $P = .02$) with a significant interaction ($P = .01$) but no interaction according to ER status ($P = .84$).

To determine whether this was a true protective effect of early pregnancy or the result was confounded by some sort of bias, we compared the DFS of the nonpregnant patients who were matched to women who became pregnant before or after 2 years from BC diagnosis. We found that the nonpregnant group who were matched to the early pregnancy cohort (ie, < 2 years) had a significantly lower DFS ($P < .001$) even after adjustments for ER, tumor size, nodal status,

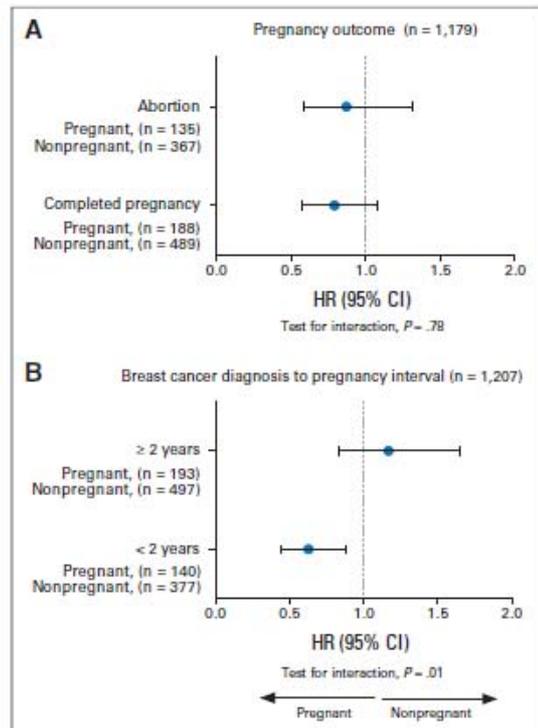


Fig 4. Forest plots of predefined subgroup analyses. Dotted lines represent a hazard ratio (HR) of 1.0, and error bars represent 95% CI. (A) Pregnancy outcome (completed pregnancy v induced abortion and miscarriage); (B) breast cancer diagnosis to pregnancy interval (< 2 v ≥ 2 years). The P value of interaction is provided.

histologic grade, and use of adjuvant chemotherapy (HR = 2.2; 95% CI, 1.7 to 2.8; $P < .001$; Appendix Fig A1, online only). Although the selection of the nonpregnant patients was random, it seemed that those with relatively long DFI were more likely to be matched with patients who became pregnant after 2 years since BC diagnosis.

We performed a similar analysis in the pregnant patients, but no difference in DFS was observed ($P = .45$), even after adjustment for the same covariates (HR = 1.1; 95% CI, 0.78 to 1.7; $P = .43$; Appendix Fig A1). These analyses suggest that the improved outcome in the early pregnancy group could be the result of selection bias rather than a true protective effect.

Breastfeeding status. We had information on breastfeeding only for 64 patients, of whom 25 breastfed their newborns, whereas 39 did not. The low number of patients did not allow adequate statistical analysis.

DISCUSSION

In this study, we addressed for the first time the prognostic impact of subsequent pregnancy in women with a history of an endocrine-sensitive BC. The main analysis indicated that pregnancy did not seem

to be protective against BC recurrence in patients with an endocrine-sensitive disease. Although we included a higher number than planned of pregnant patients with ER-positive disease (194 v161), the event rate was lower than expected (29% instead of 35%), which slightly reduced the power of the study (75% instead of 80%). However, the DFS analysis in the ER-positive population indicated that subsequent pregnancy is not detrimental. In addition, the pregnant group had a better OS independent of ER status. These findings point out that pregnancy after BC diagnosis could be considered safe in women with history of an ER-positive disease.

Apart from the safety of subsequent pregnancy, previous studies failed to show convincing evidence regarding other relevant questions such as the therapeutic role of induced abortion and the optimal time to become subsequently pregnant. Consistent with earlier studies,¹²⁻¹⁴ we found that approximately 30% of patients who became pregnant after BC diagnosis had an induced abortion. However, we did not find that abortion had an effect on BC outcome, irrespective of ER status. Hence, based on these findings, abortion should not be promoted for therapeutic reasons. On the other hand, we found no difference in DFS between patients who became pregnant within 2 years of BC diagnosis and those who became pregnant afterward. Of note, the study was not powered to provide a definitive answer for these end points, which should be taken into account. However, to the best of our knowledge, this is the largest matched study that addresses these questions.

Limited information was available about breastfeeding in our study. Previous reports have shown that breastfeeding after BC seems to be associated with relatively low rate of BC-related events.^{15,16} However, neither included a comparator group to allow proper evaluation of the safety of breastfeeding. Hence further studies are needed to elucidate the impact of breastfeeding on BC outcome in these patients.

Our study nevertheless has some limitations. The study was designed to show a protective effect of pregnancy rather than equivalence or absence of harmful effect, which is probably more clinically relevant. However, the feasibility of conducting a noninferiority trial in this setting is low. In addition, we wanted to confirm whether a true protective effect exists. Although our results failed to demonstrate any definite protective effect from pregnancy subsequent to the diagnosis of BC, there was no evidence of a deleterious effect either. Another limitation was the large number of patients who had missing information on HER2 status (80%). This is secondary to inclusion of patients who were diagnosed before routine testing of HER2.

The retrospective nature of the study hindered us from accurately registering the number of required events and from completely ruling out the impact of selection bias. However, it is important to note that addressing the impact of subsequent pregnancy on BC prognosis in a prospective randomized trial is impossible, and thus we will have to rely on data from large, well-conducted retrospective studies.

No information was available on the use of ART in patients who became subsequently pregnant in our study. However, this study

included patients who were diagnosed with BC before 2008, the time when none of the participating sites were routinely offering ART for patients with BC. In addition, we lack strong evidence linking the use of ART to BC recurrence¹⁷ or the risk of developing BC in the general population.^{18,19} Hence it is unlikely that the absence of information on ART in this study would have significant implications on the interpretation of our findings.

Our study was not designed to address the feasibility and safety of early interruption of hormonal therapy in patients with endocrine-sensitive disease. Patients in both groups (ie, pregnant and nonpregnant) received a median duration of standard 60 months of hormonal therapy. However, not all patients with ER-positive disease received hormonal therapy, which was possibly due to the inclusion of patients diagnosed before routine implementation of adjuvant hormonal therapy in young women. Hence until further data are available, women should be advised to complete adequate hormonal therapy before considering becoming pregnant. This remains rather challenging for some patients, as chances of pregnancy could be low after 5 years of tamoxifen.²⁰⁻²³ Currently, the Breast International Group and the North American Breast Cancer Group are launching a study to provide guidance about adopting customized strategies for patients who wish to become pregnant before completion of classic endocrine therapy.²³

In conclusion, this study indicated that pregnancy is not protective against BC recurrence in women with a history of an endocrine-sensitive BC at least during the first 5 years after pregnancy. However, the results are rather reassuring for a lack of detrimental effect irrespective of ER status. We believe that our study adequately addressed many of the limitations of previous studies and hence would be highly relevant to the counseling of young women wishing a pregnancy after BC diagnosis.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The author(s) indicated no potential conflicts of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Hatem A. Azim Jr, Marianne Paesmans, Martine J. Piccart, Fedro A. Peccatori

Administrative support: Hatem A. Azim Jr, Marianne Paesmans, Lieveke Ameye, Evandro de Azambuja, Fedro A. Peccatori

Provision of study materials or patients: All authors

Collection and assembly of data: Hatem A. Azim Jr, Niels Kroman, Marianne Paesmans, Shari Gelber, Nicole Rotmensz, Lieveke Ameye, Leticia De Mattos-Arruda, Barbara Pistilli, Alvaro Pinto, Maj-Britt Jensen, Octavi Cordoba, Fedro A. Peccatori

Data analysis and interpretation: Hatem A. Azim Jr, Marianne Paesmans, Lieveke Ameye, Shari Gelber, Fedro A. Peccatori

Manuscript writing: All authors

Final approval of manuscript: All authors

REFERENCES

- DeSantis C, Siegel R, Bandi P, et al: Breast cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin* 61:409-418, 2011
- Mayer EL, Gropper AB, Neville BA, et al: Breast cancer survivors' perceptions of survivorship care options. *J Clin Oncol* 30:158-163, 2012
- Bifulco G, De Rosa N, Tomesello ML, et al: Quality of life, lifestyle behavior and employment experience: A comparison between young and midlife survivors of gynecology early stage cancers. *Gynecol Oncol* 124:444-451, 2012
- Matthews TJ, Hamilton BE: Delayed child-bearing: More women are having their first child later in life. *NCHS Data Brief* 1-8, 2009
- Azim HA Jr, Peccatori FA, de Azambuja E, et al: Motherhood after breast cancer: Searching for la dolce vita. *Expert Rev Anticancer Ther* 11:287-298, 2011
- Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, et al: Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. *Cancer* 118:4579-4588, 2012

Pregnancy After ER-Positive Breast Cancer

7. Litton JK: Breast cancer and fertility. *Curr Treat Options Oncol* 13:137-145, 2012
 8. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, et al: Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 47:74-83, 2011
 9. Sankila R, Heinävaara S, Hakulinen T: Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect." *Am J Obstet Gynecol* 170:818-823, 1994
 10. Song RX, Mor G, Naftolin F, et al: Effect of long-term estrogen deprivation on apoptotic responses of breast cancer cells to 17beta-estradiol. *J Natl Cancer Inst* 93:1714-1723, 2001
 11. Kamper-Jørgensen M, Biggar RJ, Tjønneland A, et al: Opposite effects of microchimerism on breast and colon cancer. *Eur J Cancer* 48:2227-2235, 2012
 12. Ives A, Saunders C, Bulsara M, et al: Pregnancy after breast cancer: Population based study. *BMJ* 334:194, 2007
 13. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al: Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 19:1671-1675, 2001
 14. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, et al: Is pregnancy after breast cancer safe? *Breast J* 16:404-411, 2010
 15. Azim HA Jr, Belletini G, Gelber S, et al: Breast-feeding after breast cancer: If you wish, madam. *Breast Cancer Res Treat* 114:7-12, 2009
 16. Azim HA Jr, Belletini G, Liptrott SJ, et al: Breastfeeding in breast cancer survivors: Pattern, behaviour and effect on breast cancer outcome. *Breast* 19:527-531, 2010
 17. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K: Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: A prospective controlled study. *J Clin Oncol* 26:2630-2635, 2008
 18. Brinton LA: Breast cancer risk after use of fertility drugs: Stimulating new controversy. *J Natl Cancer Inst* 104:962-964, 2012
 19. Stewart LM, Holman CD, Hart R, et al: In vitro fertilization and breast cancer: Is there cause for concern? *Fertil Steril* 98:334-340, 2012
 20. Ganz PA, Land SR, Geyer CE Jr, et al: Menstrual history and quality-of-life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABP B-30 trial. *J Clin Oncol* 29:1110-1116, 2011
 21. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, et al: The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer* 116:791-798, 2010
 22. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, et al: Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: A prospective study. *J Clin Oncol* 24:1045-1051, 2006
 23. Pagani O, Partridge A, Korde L, et al: Pregnancy after breast cancer: If you wish, ma'am. *Breast Cancer Res Treat* 129:309-317, 2011
-

Bibliografía

- (1) Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJL et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *The Lancet* 2011; 378(9801):1461-1484.
- (2) Pollan M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Arguelles M, Martos C, Galceran J et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(22):1584-1591.
- (3) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-333.
- (4) Kolata G. Study is Halted Over Rise Seen in Cancer Risk. *The New York Times* 2002 Sep 7.
- (5) Parkin DM. 10. Cancers attributable to exposure to hormones in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011; 105(S2):S42-S48.
- (6) Lambe M, Wigertz A, Holmqvist M, Adolfsson J, Bardage C, Fornander T et al. Reductions in use of hormone replacement therapy: effects on Swedish breast cancer incidence trends only seen after several years. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121(3):679-683.
- (7) Farhat GN, Walker R, Buist DSM, Onega T, Kerlikowske K. Changes in Invasive Breast Cancer and Ductal Carcinoma In Situ Rates in Relation to the Decline in Hormone Therapy Use. *J Clin Oncol* 2010; 28(35):5140-5146.
- (8) Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ et al. The Decrease in Breast-Cancer Incidence in 2003 in the United States. *New England Journal of Medicine* 2007; 356(16):1670-1674.
- (9) StatBite: Relative Survival and Incidence Rates: Ductal Carcinoma In Situ. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2010; 102(1):8.
- (10) Nederend J, Duijm L, Voogd A, Groenewoud J, Jansen F, Louwman M. Trends in incidence and detection of advanced breast cancer at biennial screening mammography in The Netherlands: a population based study. *Breast Cancer Research* 2012; 14(1):R10.
- (11) Verkooijen H, Koot V, Fioretta G, van der Heiden M, Schipper M, Rapiti E et al. Hormone replacement therapy, mammography screening and changing age-specific incidence rates of breast cancer: an ecological study comparing two European populations. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008; 107(3):389-395.

- (12) Zbuk K, Anand SS. Declining incidence of breast cancer after decreased use of hormone-replacement therapy: magnitude and time lags in different countries. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2012; 66(1):1-7.
- (13) Ventura S, Curtin S, Abma JC, Henshaw SK. Estimated pregnancy rates and rates of pregnancy outcomes for the United States, 1990-2008. *Natl Vital Stat Rep* 2012; 60(7):1-21.
- (14) Datos de natalidad on line Instituto Nacional de Estadística en <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?per=12&type=db&divi=IDB&idtab=13>. 6-2-2013.

Ref Type: Internet Communication

- (15) Ward HW. Anti-oestrogen therapy for breast cancer: a trial of tamoxifen at two dose levels. *Br Med J* 1973; 6(1):13-14.
- (16) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100ΓÇê000 women in 123 randomised trials. *The Lancet* 2012; 379(9814):432-444.
- (17) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. *The Lancet* 2011; 378(9804):1707-1716.
- (18) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(6):546-553.
- (19) Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C. The decline in breast cancer mortality in Europe: An update (to 2009). *The Breast* 2012; 21(1):77-82.
- (20) Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M et al. Web-Based Survey of Fertility Issues in Young Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(20):4174-4183.
- (21) Watson CJ, Khaled WT. Mammary development in the embryo and adult: a journey of morphogenesis and commitment. *Development* 2008; 135(6):995-1003.
- (22) Russo J, Rivera R, Russo IH. Influence of age and parity on the development of the human breast. *Breast Cancer Res Tr* 1992; 23(3):211-218.
- (23) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001; 98(19):10869-10874.

- (24) Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7(3):131-142.
- (25) Van Keymeulen A, Rocha A, Ousset M, Beck B, Rock J, Sharna N et al. Distinct stem cells contribute to mammary gland development and maintenance. *Nature* 2011; 479(7372):189-193.
- (26) Siwko SK, Dong J, Lewis MT, Liu H, Hilsenbeck SG, Li Y. Evidence that an early pregnancy causes a persistent decrease in the number of functional mammary epithelial stem cells--implications for pregnancy-induced protection against breast cancer. *Stem Cells* 2008; 26(12):3205-3209.
- (27) DCruz CM, Moody SE, Master SR, Hartman JL, Keiper EA, Imielinski MB et al. Persistent Parity-Induced Changes in Growth Factors, TGF- β 3, and Differentiation in the Rodent Mammary Gland. *Molecular Endocrinology* 2002; 16(9):2034-2051.
- (28) Wilson B, Giguere V. Meta-analysis of human cancer microarrays reveals GATA3 is integral to the estrogen receptor alpha pathway. *Molecular Cancer* 2008; 7(1):49.
- (29) Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1):57-70.
- (30) Meier-Abt F, Milani E, Roloff T, Brinkhaus H, Duss S, Meyer D et al. Parity induces differentiation and reduces Wnt/Notch signaling ratio and proliferation potential of basal stem/progenitor cells isolated from mouse mammary epithelium. *Breast Cancer Research* 2013; 15(2):R36.
- (31) Peri S, de Cicco R, Santucci-Pereira J, Slifker M, Ross E, Russo I et al. Defining the genomic signature of the parous breast. *BMC Medical Genomics* 2012; 5(1):46.
- (32) Weber CE, Kuo PC. The tumor microenvironment. *Surg Oncol* 2012; 21(3):172-177.
- (33) McCready J, Arendt L, Rudnick J, Kuperwasser C. The contribution of dynamic stromal remodeling during mammary development to breast carcinogenesis. *Breast Cancer Research* 2010; 12(3):205.
- (34) Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of Body Mass Index on Breast Cancer during Premenopausal and Postmenopausal Periods: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2012; 7(12):e51446.
- (35) Patsialou A, Wyckoff J, Wang Y, Goswami S, Stanley ER, Condeelis JS. Invasion of Human Breast Cancer Cells In vivo Requires Both Paracrine and Autocrine Loops Involving the Colony-Stimulating Factor-1 Receptor. *Cancer Research* 2009; 69(24):9498-9506.
- (36) Klintschar M, Schwaiger P, Mannweiler S, Regauer S, Kleiber M. Evidence of Fetal Microchimerism in Hashimoto's Thyroiditis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(6):2494-2498.

- (37) Nelson JL, Furst DE, Maloney S, Gooley T, Evans PC, Smith A et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *The Lancet* 1998; 351(9102):559-562.
- (38) Gadi VK, Nelson JL. Fetal microchimerism in women with breast cancer. *Cancer Res* 2007; 67:9035-9038.
- (39) Pasqualini JR. Enzymes involved in the formation and transformation of steroid hormones in the fetal and placental compartments. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2005; 97(5):401-415.
- (40) Bocchinfuso WP, Lindzey JK, Hewitt SC, Clark JA, Myers PH, Cooper R et al. Induction of Mammary Gland Development in Estrogen Receptor-^{-/-} Knockout Mice. *Endocrinology* 2000; 141(8):2982-2994.
- (41) Li C, Beaber E, Tang MT, Porter P, Daling J, Malone K. Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20-44 years of age. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137(2):579-587.
- (42) Mac Mahon B, Cole P, Lin M, Lowe C, Mirra A, Ravnihar B et al. Age at First Birth and Breast Cancer Risk. *Bull World Health Organ* 1970; 43:209-221.
- (43) Reeves GK, Pirie K, Green J, Bull D, Beral V. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100(3):538-544.
- (44) Lambe M, Hsieh CC, Chan HW, Ekblom A, Trichopoulos D, Adami HO. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population-based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 38(3):305-311.
- (45) Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360(9328):187-195.
- (46) Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvale G, Lund E, Meirik O et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990; 46(4):597-603.
- (47) Li CI, Malone KE, Daling JR, Potter JD, Bernstein L, Marchbanks PA et al. Timing of Menarche and First Full-Term Birth in Relation to Breast Cancer Risk. *American Journal of Epidemiology* 2008; 167(2):230-239.
- (48) Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive Factors and Breast Cancer Risk. Do They Differ According to Age at Diagnosis? *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72(2):107-115.

- (49) Millikan R, Newman B, Tse CK, Moorman P, Conway K, Smith L et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(1):123-139.
- (50) Redondo CM, Gago-Domínguez M, Ponte SM, Castelo ME, Jiang X, García AA et al. Breast Feeding, Parity and Breast Cancer Subtypes in a Spanish Cohort. *PLoS ONE* 2012; 7(7):e40543.
- (51) Gaudet M, Press M, Haile R, Lynch C, Glaser S, Schildkraut J et al. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56-years or younger. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130(2):587-597.
- (52) Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL et al. Associations of Breast Cancer Risk Factors With Tumor Subtypes: A Pooled Analysis From the Breast Cancer Association Consortium Studies. *Journal of the National Cancer Institute* 2011; 103(3):250-263.
- (53) Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Kuller LH et al. Reproductive History and Oral Contraceptive Use in Relation to Risk of Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2011; 103(6):470-477.
- (54) Redondo CM, Gago-Domínguez M, Ponte SM, Castelo ME, Jiang X, García AA et al. Breast Feeding, Parity and Breast Cancer Subtypes in a Spanish Cohort. *PLoS ONE* 2012; 7(7):e40543.
- (55) Warren Andersen S, Newcomb PA, Hampton JM, Titus-Ernstoff L, Egan KM, Trentham-Dietz A. Reproductive factors and histologic subtype in relation to mortality after a breast cancer diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130(3):975-980.
- (56) Liu Q, Wu J, Lambe M, Hsieh SF, Ekblom A, Hsieh CC. Transient increase in breast cancer risk after giving birth: postpartum period with the highest risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2002; 13(4):299-305.
- (57) Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):855-861.
- (58) Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R. Small for gestational age is not a diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(4):225-228.
- (59) Ives AD, Saunders CM, Semmens JB. The Western Australian gestational breast cancer project: A population-based study of the incidence, management and outcomes. *The Breast* 2005; 14(4):276-282.
- (60) Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women. *Cancer* 2003; 98(5):1055-1060.

- (61) Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010; 16(1):76-82.
- (62) Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008; 19(4):607-613.
- (63) Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *The Lancet Oncology* 2012; 13(9):887-896.
- (64) Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, Somer R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2012; 23(12):3016-3023.
- (65) The BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole Therapy Alone or in Sequence with Tamoxifen in Women with Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2009; 361(8):766-776.
- (66) Smith IE, Dowsett M. Aromatase Inhibitors in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(24):2431-2442.
- (67) Beatson G. ON THE TREATMENT OF INOPERABLE CASES OF CARCINOMA OF THE MAMMA: SUGGESTIONS FOR A NEW METHOD OF TREATMENT, WITH ILLUSTRATIVE CASES. *The Lancet* 1896; 148(3803):162-165.
- (68) Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, Bonichon F, Julien JP, Charpin C et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: A case-control study. *International Journal of Cancer* 1997; 72(5):720-727.
- (69) Son EJ, Oh KK, Kim EK. Pregnancy-associated breast disease: radiologic features and diagnostic dilemmas. *Yonsei Med J* 2006; 47(1):34-42.
- (70) Ahn BY, Kim HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES et al. Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2003; 22(5):491-497.
- (71) Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology* 1994; 191(1):245-248.
- (72) AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010.
- (73) Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, Thoresen S, Lilleng P, Nesland JM. Pregnancy and breast cancer: a population-based study. *Virchows Arch* 2003; 443:44-50.
- (74) Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Giermek J et al. Prognosis of Women With Primary Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Results From an International Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2013; 31(20):2532-2539.

- (75) Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67:869-872.
- (76) Petrek JA. Breast cancer and pregnancy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;(16):113-121.
- (77) Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G, Smeets A et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *European Journal of Surgical Oncology* 2005; 31(3):232-236.
- (78) Macpherson A. Embarassades amb químiu. *La Vanguardia* 2012 Oct 17;27.
- (79) Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107(6):1219-1226.
- (80) Cordoba O, Llurba E, Cortes J, Sabadell MD, Lirola JL, Ferrer Q et al. Complete pathological remission in a patient with hormone-receptor positive and c-erbB-2 expression-negative breast cancer treated with FAC chemotherapy during pregnancy. *Tumori* 2010; 96(4):629-632.
- (81) Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010; 46(18):3158-3168.
- (82) Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, Pristauf G, Petru E. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007; 8(1):79-81.
- (83) Witzel ID, Müller V, Harps E, Janicke F, de Wit M. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol* 2008; 19(1):191-192.
- (84) Beale JM, Tuohy J, McDowell SJ. Herceptin (trastuzumab) therapy in a twin pregnancy with associated oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(1):e13-e14.
- (85) Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994; 271(24):1905-1906.
- (86) Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997; 350(9072):183.
- (87) Mari G, Detti L, Oz U, Zimmerman R, Duerig P, Stefos T. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2002; 99(4):589-593.
- (88) Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Ginsburg E, Sampson E, Rosenberg R et al. Fertility and menopausal outcomes in young breast cancer survivors. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(1):65-69.

- (89) Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004; 100(3):465-469.
- (90) Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersen B. Pregnancy after treatment of breast cancer A population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncologica* 2008; 47(4):545-549.
- (91) Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer* 1999; 86(4):697-709.
- (92) Sinha G. Pregnancy After Breast Cancer Appears Safe. *Journal of the National Cancer Institute* 2012; 104(10):725-726.
- (93) Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE. Breast Cancer in Younger Women: Reproductive and Late Health Effects of Treatment. *J Clin Oncol* 2003; 21(22):4184-4193.
- (94) Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14(5):1718-1729.
- (95) Buijs C, Willemse PH, de Vries EG, Ten Hoor KA, Boezen HM, Hollema H et al. Effect of tamoxifen on the endometrium and the menstrual cycle of premenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(4):677-681.
- (96) Mourits MJ, de Vries EG, Ten Hoor KA, van der Zee AG, Willemse PH. Beware of amenorrhea during tamoxifen: it may be a wolf in sheep's clothing. *J Clin Oncol* 2007; 25(24):3787-3788.
- (97) Smith IE, Dowsett M, Yap YS, Walsh G, Lonning PE, Santen RJ et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006; 24(16):2444-2447.
- (98) Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer--a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med* 2006; 3(9):e336.
- (99) von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995; 13(2):430-434.
- (100) Velentgas P, Daling JR, Malone KE, Weiss NS, Williams MA, Self SG et al. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999; 85(11):2424-2432.
- (101) Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007; 334(7586):194.

- (102) Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, Lindtner J et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1671-1675.
- (103) Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003; 98(6):1131-1140.
- (104) Azim HA, Jr., Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011; 47(1):74-83.
- (105) Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997; 350(9074):319-322.
- (106) Azim HA, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L et al. Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Oncol* 2013; 31(1):73-79.
- (107) Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(3):818-823.
- (108) Hulvat M, Jeruss J. Maintaining Fertility in Young Women with Breast Cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2009; 10(5):308-317.
- (109) Krychman ML, King T. Pregnancy after breast cancer: a case study resolving the reproductive challenge with a gestational surrogate. *Breast J* 2006; 12(4):363-365.
- (110) Peate M, Meiser B, Hickey M, Friedlander M. The fertility-related concerns, needs and preferences of younger women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment* 2009; 116(2):215-223.
- (111) Rippy EE, Karat IF, Kissin MW. Pregnancy after breast cancer: the importance of active counselling and planning. *Breast* 2009; 18(6):345-350.
- (112) Thewes B, Meiser B, Taylor A, Phillips KA, Pendlebury S, Capp A et al. Fertility- and Menopause-Related Information Needs of Younger Women With a Diagnosis of Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):5155-5165.