



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat d'Infermeria i Fisioteràpia

Memòria del Treball de Fi de Grau

Quines alteracions pot provocar en el nadó el tractament amb quimioteràpia en la dona gestant amb càncer de mama?

Maria Francisca Sancho Calafat

Grau d'Infermeria

Any acadèmic 2017-18

DNI de l'alumne: 41535379-R

Treball tutelat per: Rosa Miró Bonet
Departament d'Infermeria

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>

Paraules clau del treball:

Càncer de mama; Embaràs; Quimioteràpia; Malformacions; Fetus.

Resum.

Introducció. El càncer de mama és la neoplàsia més comú diagnosticada durant l'embaràs, s'espera que la seva incidència augmenti a mesura que les dones retarden la maternitat. Generalment es dona un diagnòstic tardà que implica un estadi de malaltia avançat, amb mal pronòstic i major taxa de mortalitat i recurrència.

Objectiu. Identificar les alteracions que pot provocar en el nadó el tractament amb quimioteràpia en la dona gestant amb càncer de mama.

Estratègia de recerca. S'ha portat a terme una recerca bibliogràfica a les bases de dades PubMed i LILACS, de publicacions dins els darrers cinc anys.

Discussió. El tractament del CMDE requereix un judici prudent per equilibrar el benefici per la pacient i els riscos pel fetus. Qualsevol tractament durant la gestació millora la supervivència en comparació a posposar-lo fins després del part. L'avortament terapèutic no millora el pronòstic de la malaltia. La cirurgia es segura durant tota la gestació, però és recomana la cirurgia electiva a partir del segon trimestre. La radioteràpia, la teràpia dirigida i la teràpia hormonal estan contraindicades durant l'embaràs. La quimioteràpia s'ha de posposar fins després del primer trimestre de gestació, degut al seu risc elevat de teratogenicitat fetal. Hi ha una gran varietat de citotòxics i cada un d'ells té unes característiques físicoquímiques diferents i per tant, provoca alteracions congènites a diferents nivells.

Conclusions. Falten dades respecte a les alteracions congènites a llarg termini per poder guiar la pràctica clínica i elaborar protocols d'intervenció universals i segurs pel tractament del CMDE.

Paraules Clau

Càncer de mama; Embaràs; Quimioteràpia; Malformacions; Fetus.

Abstract.

Introduction. Breast cancer is the most common neoplasia diagnosed during pregnancy. Its incidence rate is expected to arise whenever the age of maternity is higher. Generally a late diagnostic is given, which involves an advanced disease stage, with bad prognosis and higher death rate and recurrence.

Objective. Identifying the alterations suffered by the foetus after the mother's chemotherapy treatments against her breast cancer.

Research strategy. A bibliographic search has been carried out in PubMed and LILIACS data bases for the papers published during the last five years.

Discussion. The treatment of pregnant women suffering from breast cancer requires a balanced risk-benefit approach. Any treatment during gestation improves survival of the mother, compared with post-delivery treatment. Therapeutic abortion does not improve prognosis of the disease. Surgery is safe during the whole gestation, but elective surgery is recommended from the second trimester. Radiotherapy, directed therapy and hormonal therapy are counter-indicated during pregnancy. Chemotherapy has to be postponed to after the first trimester of gestation, due to the high teratogenic risk. There is a great variety of cytotoxics, each one of them with different physico-chemical properties, causing congenital alterations at different levels.

Conclusions. Long term data are missing in order to guide clinical practice and prepare safe universal intervention protocols to treat breast cancer during pregnancy.

Key words

Breast cancer; Pregnancy; Chemotherapy; Malformation; Fetus.

Índex

1.Introducció	5
2.Objectius	8
2.1. Objectiu general	8
2.2. Objectius específics	8
3.Estratègies de recerca bibliogràfica	8
3.1. Criteris d'Inclusió	9
3.2. Criteris d'Exclusió	9
4.Resultats de recerca bibliogràfica	11
5.Discussió	15
5.1. Desenvolupament saludable del fetus durant l'embaràs	15
5.2. Abordatge terapèutic del càncer de mama en la dona gestant	18
5.2.1. Cirurgia	18
5.2.2. Radioteràpia.....	20
5.2.3. Teràpia hormonal	20
5.2.4. Teràpia dirigida	20
5.2.5.Quimioteràpia	21
5.3. Alteracions en el nadó exposat a quimioteràpia intrauterina pel tractament del càncer de mama en la dona gestant	22
6.Conclusions	24
7.Bibliografia	26
8.Annexos	29
8.1. Annex I. Taula resum dels articles seleccionats	29
8.2. Annex II. Estructures que deriven de les capes germinatives primàries	56
8.3. Annex III. Malformacions més rellevants de cada un dels citotòxics	57

1.Introducció

El tema central d'aquest estudi és la malaltia oncològica, per això és important donar una definició del què és el procés neoplàsic en si. El càncer es caracteritza per la multiplicació ràpida i desorganitzada de cèl·lules anormals, inclús podent propagar-se a altres parts dels cos, procés que denominem metàstasis(1).

El càncer és una de les principals causes de morbiditat i mortalitat en el món. Al 2015 va ocasionar 8'8 milions de morts i s'espera que el nombre de casos nous augmenti un 70% en els pròxims 20 anys. Els 5 tipus de càncers que causen major nombre de mortalitat són, el pulmonar, hepàtic, colorectal, gàstric i mamari(1).

En aquesta revisió ens centrarem amb el càncer de mama, és el tipus de càncer més comú en les dones de totes les parts del món(2). I forma part dels càncers ginecològics, tumors malignes més comuns que ocorren durant l'embaràs(3).

Les malalties oncològiques diagnosticades amb major freqüència durant l'embaràs són el càncer de mama, el càncer de coll uterí, el limfoma de Hodgkin, la leucèmia(3) i el càncer de pulmó(4). El càncer de mama és la neoplàsia maligna més comú que es produeix durant l'embaràs i el postpart(5)(6)(7)(8)(9)(10),es dona entre un 0.2 i 2.9% de tots els càncers de mama(5). I ocorre aproximadament entre 1 de cada 1000 o 3000 dones embarassades(11)(12)(8)(9)(13)(10)(3)(14)(15), en una edat mitjana entre 32-38 anys(8).

El càncer de mama durant l'embaràs (CMDE) s'ha definit com el càncer que es forma en els teixits del pit, generalment en els conductes i lòbuls(16), que ocorre en qualsevol moment durant la gestació, la lactància o dins del any posterior al part(6)(12)(8)(13)(17)(18)(14)(19)(20)(15)(21). És una forma de càncer de mama poc comú, però agressiva per diverses raons, l'edat jove de les pacients, diagnòstic tardà freqüent, estadi avançat i perfil histològic agressiu(20).

És d'importància el seu estudi, ja que s'espera que la incidència de CMDE augmenti a mesura que les dones retarden la maternitat en els països desenvolupats (22)(5)(11)(6)(12)(7)(8)(9)(13)(10)(18)(4)(23)(24)(14)(19)(16)(20)(21).

El CMDE en freqüència sol tenir un diagnòstic tardà, degut a que durant el transcurs del embaràs augmenten els nivells d'estrògens, progesterona i prolactina en la dona, el que provoca canvis en la textura del teixit mamari(4)(14), afavorint la sensibilitat natural, la ingurgitació(9), augment de la densitat(21), nodularitat(7), disminució del contingut de grassa(10) i hipertròfia fisiològica(17), portant a confusions entre els canvis en el pits produïts per l'embaràs o el càncer(12) i dificultant els anàlisis clínics i radiològics, i per consegüent el seu diagnòstic(7).

Aquest diagnòstic tardà implica un estadi de malaltia més avançat, majors possibilitats de desenvolupar un tumor T3-T4 i característiques més agressives(21) com afectació ganglionar i tumors majors de 2cm(16), tot això, podria explicar el mal pronòstic de la malaltia(7) i una major taxa de mortalitat (14%) i recurrència(17)(10). Ja que la supervivència de les dones embarassades és similar a les no embarassades diagnosticades en el mateix estadi de malaltia(17).

El CMDE és un gran desafiament ètic i professional tant per la pacient com per l'equip de tractament interprofessional en salut(25)(21). Tant la malaltia en si mateixa com les modalitats de tractament poden presentar riscos per la salut i la supervivència de la dona i el fetus(16).

El seu tractament requereix un judici prudent per equilibrar el benefici per la pacient amb càncer i els riscos pel fetus (26)(23)(16). Per això, el tractament ha de ser individualitzat, tenint en compte l'estadi i el subtipus de càncer(21), la salut general de la mare, la salut i l'edat gestacional del fetus en el moment del diagnòstic, l'extensió del tumor(5) i els desitjos i l'ètica de la pacient(3) i inclús els aspectes legals(13).

Qualsevol intervenció de tractament durant l'embaràs millora la supervivència general en comparació a retardar el tractament fins després del part: el 78.6% de supervivència per aquells que reben tractament durant l'embaràs i el 44.7% pels que retarden el tractament fins després del part(6).

L'avortament terapèutic no millora el pronòstic de la malaltia materna(9)(10)(6), però s'ha de considerar cada cas particular, especialment quan es diagnostica la neoplàsia al començament del embaràs(21) i/o en presència d'una afectació particularment greu(12).

El tractament de la dona embarassada no ha de diferir del estàndard, els seus objectius han de ser el control local i la prevenció sistèmica, però si ha de tenir en compte una sèrie de consideracions especials(14). En aquesta revisió s'analitzen els diferents tractaments pel càncer de mama durant l'embaràs, cirurgia, radioteràpia, teràpia hormonal, teràpia dirigida i quimioteràpia. Tot i que l'objectiu respon a un dels tractaments en concret, la quimioteràpia.

L'evidència recent afirma la seguretat del tractament amb quimioteràpia durant l'embaràs, encara que la majoria dels agents quimioterapèutics es classifiquen com a teratògens humans, afectant al curs de la diferenciació cel·lular durant la embriogènesis i la organogènesis, provocant malformacions en l'embrió(12)(13)(4).

La dosi, la freqüència, l'elecció dels agents quimioterapèutics, el moment d'inici del tractament i el mètode d'administració poden ajustar-se per obtenir els millors resultats del tractament matern i, a la vegada, minimitzar la toxicitat fetal(21)(4). La principal preocupació de l'administració de quimioteràpia durant l'embaràs és la malformació congènita(18).

Per això, en aquest Treball Fi de Grau (TFG) es descriu el desenvolupament saludable del fetus durant tot el transcurs de la gestació i s'analitza la literatura actual a fi de conèixer quines malformacions congènites, causa al nadó, l'administració de quimioteràpia a la dona embarassada amb càncer de mama. Donant resposta a la pregunta de reflexió:

Quines alteracions pot provocar en el nadó el tractament amb quimioteràpia en la dona gestant amb càncer de mama?

2.Objectius del treball.

2.1.Objectiu general: Identificar les alteracions que pot provocar en el nadó el tractament amb quimioteràpia en la dona gestant amb càncer de mama segons l'anàlisi de la literatura actual.

2.2.Objectius específics:

- ❖ Descriure quin és el desenvolupament saludable del fetus durant el transcurs de l'embaràs.
- ❖ Analitzar els diferents abordatges terapèutics del càncer de mama a la dona gestant.

3.Estratègies de recerca bibliogràfica

L'anàlisi de la literatura actual s'ha portat a terme entre els mesos Febrer-Abril del 2018. La recerca s'ha realitzat a les bases de dades PubMed i LILACS.

Primerament es van consultar les paraules clau al DeCs i es van obtenir els descriptor primaris. Una vegada obtinguts alguns articles significatius pel meu TFG, vaig refinar i seleccionar paraules claus específiques del tema que apareixien repetidament en els articles i les vaig utilitzar per ampliar la meva recerca, també vaig utilitzar sinònims dels descriptors, a fi d'aconseguir la informació més rellevant sobre el tema.

Tabla 1. Descriptors i paraules clau utilitzats en la recerca a les bases de dades.

Idioma	Anglès	Castellà	Català
Descriptors	Breast neoplasms Fetus Pregnancy Chemotherapy Teratogenesis	Cáncer de pecho Feto Embarazo Quimioterapia Teratogénesis	Càncer de pit Fetus Embaràs Quimioteràpia Teratogènesis
Paraules clau	Breast cancer Growth restriction Taxanes Epirubicin Tamoxifen Trastuzumab	Cáncer de pecho Restricción crecimiento Taxanos Epirubicina Tamoxifeno Trastuzumab	Càncer de pit Restricció creixement Taxans Epirubicina Tamoxifè Trastuzumab

3.1. Criteris d'inclusió i límits.

Per poder donar resposta a la pregunta de revisió i als objectius plantejats he establert una sèrie de criteris d'inclusió i així centrar la recerca de manera més específica, entre aquest hi ha:

- ❖ Articles relacionats amb dones embarassades diagnosticades de càncer de mama.
- ❖ Articles relacionats amb el tractament pel càncer de mama durant la gestació.
- ❖ Articles relacionats amb els resultats neonatals a curt i llarg termini de nadons exposats a quimioteràpia intrauterina.
- ❖ Articles publicats dins els darrers 5 anys.
- ❖ Articles d'accés gratuït a text complet online.
- ❖ Articles publicats en Anglès i Castellà.

3.2. Criteris d'exclusió i límits.

Els articles que per conseqüent s'han extret de l'anàlisi pel TFG són els següents:

- ❖ Articles relacionats amb el càncer de mama durant el puerperi.
- ❖ Articles relacionats amb la fertilitat i la possibilitat de gestació després de tractament amb quimioteràpia.
- ❖ Articles relacionats amb la quimioteràpia i lactància materna.
- ❖ Articles publicats fa més de 5 anys.
- ❖ Articles de revistes privades.

La recerca es va fer amb una sèrie de passes, primer vaig anar combinant els descriptors primaris per aconseguir els estudis més rellevants. En un principi només vaig considerar “*breast neoplasms*” i no “*breast cancer*”, però hem vaig adonar que utilitzant els dos, augmentaven els resultats que hem podien interessar. Com he comentat anteriorment, vaig seleccionar paraules claus dels articles de revisió útils per la meua recerca com “*growth restriction*” i noms de citotòxics específics pel tractament del càncer de mama: “*Taxanes*”, “*Epirubicin*”, “*Tamoxifen*” i “*Trastuzumab*”.

A continuació s'explica de manera detallada l'estratègia de recerca bibliogràfica, indicant la combinació dels descriptors i paraules claus utilitzats per seleccionar els articles d'interès. A l'apartat “*4.Resultats de la recerca bibliografia*” es pot veure de manera resumida a la taula 2. I els articles s'enumeren segons l'ordre establert en la taula 3.

1. Primer vaig introduir a PubMed (*breast neoplasms chemotherapy fetus*), hem van sortir 8 articles i en vaig seleccionar 3, l'article 1, 2 i 3 de la Taula 3.
2. Seguidament, vaig incloure a PubMed (*teratogenicity chemotherapy*) i vaig aconseguir 66 resultats, d'aquests en vaig seleccionar un, l'article 4.
3. Llavors vaig afegir a PubMed (*chemotherapy breast neoplasms pregnancy*) i vaig obtenir 79 resultats, dels quals en vaig seleccionar 3, l'article 5, 6 i 7.
4. Després vaig incloure a PubMed (*Chemotherapy breast cancer pregnancy*) i vaig obtenir 121 resultats, en vaig seleccionar un que correspon al article 8.
5. Seguidament, vaig incloure a PubMed (*breast cancer pregnancy*) per fer una recerca més global i assegurar-me de no deixar algun article que no hem sortís amb una recerca més específica, vaig obtenir 666 resultats, i en vaig seleccionar 7 d'interessants pel meu estudi, l'article 9, 10, 11, 12, 13, 14 i 15.
6. Llavors, vaig incloure a PubMed (*fetus chemotherapy*) i hem van sortir 630 resultats, dels quals en vaig seleccionar un, l'article 16.
7. Després de les primeres lectures dels articles vaig considerar que era important incloure algun article que parlés sobre la restricció del creixement fetal causat per la quimioteràpia i per això vaig afegir a PubMed: "*growth restriction*". Vaig combinar (*Chemotherapy growth restriction*) i hem van sortir 277 resultats, en vaig seleccionar un, l'article 17.
8. Una vegada feta la primera lectura dels articles seleccionats hem vaig donar compte que a tots els articles parlaven dels mateixos fàrmacs citotòxics utilitzats pel tractament del CMDE, per això vaig afegir el nom dels fàrmacs com a paraules clau i així centrar la meua recerca en el tema d'anàlisi. Vaig introduir a PubMed (*Taxanes Breast Cancer Pregnancy*) i vaig obtenir 47 resultats, dels quals vaig seleccionar l'article 18. Llavors vaig incloure (*Epirubicin breast cancer pregnancy*) i hem van sortir 3 resultats, dels quals vaig seleccionar l'article 19. Després vaig incloure (*Tamoxifen breast cancer pregnancy*) i vaig obtenir 14 resultats, dels quals vaig seleccionar l'article 20. I per acabar, vaig introduir (*Trastuzumab pregnancy*) i vaig obtenir 7 resultats, dels que vaig seleccionar l'article 21 de la taula 3.
9. Posteriorment vaig anar a la base de dades LILACS i vaig introduir (*cáncer mama embarazo*) i vaig obtenir 52 resultats dels quals vaig seleccionar l'article 22. Llavors vaig incloure (*cáncer mama embarazo quimioterapia*) i hem van sortir 4 resultats dels que vaig seleccionar l'article 23.

10. Per acabar la recerca vaig analitzar les referències bibliogràfiques dels articles i en vaig seleccionar 4 del meu interès publicats durant els 5 darrers anys, el primer és l'article 24, la referència bibliogràfica número 41 del article 2, el segon és l'article 25, la referència bibliogràfica 29 del article 3, el tercer és l'article 26, la referència bibliografia número 4 de l'article 4 i l'article 27, la referència bibliogràfica número 39 de l'article 17.

4. Resultats de la recerca bibliogràfica.

Tabla 2. Base de dates, articles localitzats i articles seleccionats.

	Articles trobats	Articles seleccionats
PUBMED		
Breast neoplasms chemotherapy fetus	8	3
Teratogenicity chemotherapy	66	1
Chemotherapy breast neoplasms pregnancy	79	3
Chemotherapy breast cancer pregnancy	121	1
Breast cancer pregnancy	666	7
Fetus chemotherapy	630	1
Chemotherapy growth restriction	277	1
Taxanes Breast Cancer Pregnancy	47	1
Epirubicin breast cancer pregnancy	3	1
Tamoxifen breast cancer pregnancy	14	1
Trastuzumab pregnancy	7	1
TOTAL PUBMED	1918	21
LILACS		
Cáncer mama embarazo	52	1
Cáncer mama embarazo quimioterapia	4	1
TOTAL LILACS	56	2
Referències bibliogràfiques		4
TOTAL	1974	27

Taula 3. *Enumeració dels articles seleccionats de la recerca bibliogràfica.*

Nombre	Títol
1	Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks with Oncologic Safety
2	Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy;
3	Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer.
4	Does anthracycline-based chemotherapy in pregnant women with cancer offer safe cardiac and neurodevelopmental outcomes for the developing fetus?
5	Study on the adverse effects following chemotherapy for breast cancer diagnosis during pregnancy: The first case report in China
6	Current management of pregnancy-associated breast cancer
7	Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary
8	Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: reassessing the evidences
9	Management of Breast Cancer during Pregnancy: Are We Compliant with Current Guidelines?
10	Breast Cancer Treatment During Pregnancy (PDQ®): Health Professional Version
11	Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities
12	Pregnancy-associated breast cancer: optimal treatment options.
13	Cancer treatment in pregnant women
14	Pregnancy associated breast cancer: An institutional experience
15	Challenges in managing breast cancer during pregnancy
16	Chemotherapy against cancer during pregnancy
17	Does Chemotherapy for Gynecological Malignancies during Pregnancy Cause Fetal Growth Restriction?
18	Taxanes for Breast Cancer During Pregnancy: A Systematic Review
19	Epirubicin: a new entry in the list of fetal cardiotoxic drug? Intrauterine death of one fetus in a twin pregnancy. Case report and review of literature

20	Safety of Tamoxifen During Pregnancy: 3 Case Reports and Review of the Literature.
21	Trastuzumab Exposure in Early Pregnancy for a Young Lady With Locally Invasive Breast Cancer
22	Cáncer de Mama Asociado al Embarazo.
23	Câncer de mama na gravidez e quimioterapia: revisão sistemática. Breast cancer during pregnancy and chemotherapy: a systematic review
24	Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy
25	Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated With Cancer Chemotherapy Use During Pregnancy
26	A single-institution study of 117 pregnancy-associated breast cancers (PABC): Presentation, imaging, clinicopathological data and outcome
27	Management of pregnancy associated breast cancer with chemotherapy in a developing country

Tots els articles seleccionats pel meu anàlisi compleixen els criteris d'inclusió comentats en l'apartat anterior. Després de la selecció a les bases de dades PubMed i LILACS el total d'articles incorporats pel meu treball són 27.

S'adjunta a l'*Annex I* una taula amb informació de cada un dels articles, allà on hi podem observar el títol, revista, autors, país, any, disseny, objectius, conclusions i fonts de dades.

La majoria dels articles seleccionats són Revisions Bibliogràfiques, dels 27 articles en total 18 corresponen a aquest tipus de revisió, conformant un 66.66%. A aquest percentatge el segueixen les Revisions Sistemàtiques amb un 14.81%, que equivalen a 4 articles, llavors els casos controls amb un 7.4%, que corresponen a 2 articles i per acabar trobem un article descriptiu retrospectiu, un assaig prospectiu i un manual.

Les ciutats de publicacions són de gran varietat. Hi ha una gran majoria de publicacions als Estats Units, un 44%, seguit per Regne Unit i Hong Kong (Xina) amb un 11.11%

cada un. Llavors hi ha una publicació de cada un d'aquests països: Grècia, Índia, Polònia, Itàlia, Turquia, Guatemala, Brasil, França i Nigèria.

S'ha fet una valoració dels articles segons la seva rellevància per respondre a la pregunta d'investigació mitjançant l'escala Liker, un 94% són articles de Liker 4, el que significa que són articles rellevants per la metodologia, resultats, conclusions i marc teòric del tema tractat en el TFG.

S'ha analitzat l'evidència científica de cada un dels articles mitjançant l'instrument de lectura crítica CASPe, s'han extret uns resultats globals que s'indiquen a continuació:

- ❖ El tema de tots els articles està clarament definit, apareix en el títol de l'article i coincideix amb els objectius.
- ❖ La població d'estudi està ben definida a tots els articles de manera explícita o implícita, ja que es tracta de dones embarassades amb càncer de mama i nadons exposats a quimioteràpia dins l'úter.
- ❖ El tipus d'estudi està definit en una minoria d'aquests, ja que la gran majoria són revisions bibliogràfiques i sistemàtiques.
- ❖ Tots els articles tenen un disseny apropiat per la revisió.
- ❖ Les intervencions estan destinades a la consecució dels objectius establerts, és a dir, són coherents amb el tipus d'estudi.
- ❖ Els resultats són específics, clars i rellevants en tots els estudis. Donen resposta a la pregunta i objectius d'investigació. Hi ha inclosos els estudis importants i pertinents per arribar a l'evidència científica.
- ❖ Tots els articles presenten resultats similars, si apareix un resultat diferent hi ha una justificació raonada per part del autor.
- ❖ Els resultats de tots els articles es poden aplicar al meu treball fi de grau.
- ❖ La gran majoria inclouen les limitacions del estudi, falta de dades, població escassa, malaltia poc freqüent, etc.
- ❖ Alguns parlen de la necessitat d'investigació futura sobre el tema, concretament sobre els resultats neonatals a llarg termini de nadons exposats a quimioteràpia intrauterina.

Per tant, de manera general podem dir que els estudis seleccionats per l'elaboració del meu treball fi de grau són de gran validesa científica.

5. Discussió.

5.1. Desenvolupament saludable del fetus durant l'embaràs.

Per poder donar resposta a la pregunta d'aquesta recerca hem de començar per descriure quin és el desenvolupament saludable del fetus durant l'embaràs i així poder analitzar les possibles alteracions congènites com a conseqüència d'exposició intrauterina a citotòxics.

El primer trimestre és l'etapa més crítica del desenvolupament, ja que és quan es formen les estructures dels òrgans més importants. Això fa que l'organisme en desenvolupament sigui més susceptible als efectes dels fàrmacs, radiacions i microorganismes infecciosos. Durant el segon trimestre es dur a terme el desenvolupament quasi complet dels sistemes orgànics del fetus i durant el tercer trimestre és de nou a terme el creixement fetal ràpid. (27) A continuació es detalla el desenvolupament embrionari i fetal per trimestres de gestació.

Primer trimestre de gestació:

Durant la primera setmana d'embaràs es du a terme la fecundació, la segmentació del zigot, la formació del blastòcit i la implantació. L'espermatozoide penetra un òvul i es crea una única cèl·lula de 46 cromosomes anomenada Zigot, que serà la base d'un futur ésser humà. El Zigot viatja durant una sèrie de dies per la trompa de Falopi fins arribar al úter, fent una divisió mitòtica ràpida, denominada segmentació, i donant lloc a una estructura esfèrica sòlida, anomenada Mòrula.(27) Una vegada aquesta entra a dins l'úter, al quart o quint dia, és una bolla d'unes 100 cèl·lules i s'anomena Blastòcit(28)(29)(30). Aquest es divideix en dos conjunts de cèl·lules, la capa externa, el trofoblast, que serà el que es convertirà amb la placenta, el cordó umbilical i les membranes fetals i la capa interna que es convertirà amb l'embrió(27), formada per cèl·lules mare(28)(29)(30). Llavors comença la implantació, és a dir, la fixació del blastòcit a l'endometri. (27)

Durant la segona setmana la massa cel·lular interna es diferencia amb la capa hipoblàstica i la capa epiblàstica, les que formen el disc embrionari bilaminar, que evolucionarà a la formació de les tres capes germinatives primàries, l'ectoderma, el mesoderma i l'endoderma, procés que s'anomena gastrulació, a partir de les quals es

desenvoluparan els òrgans del embrió. (27) A l'Annex II podem veure les estructures que deriven de les tres capes germinals primàries.

En aquest moment es forma la línia primitiva, que estableix els límits entre la part cefàlica i caudal del embrió i la dreta i l'esquerra. A l'extrem cefàlic de la línia primitiva es comencen a generar cèl·lules nervioses i es forma un conjunt de cèl·lules cilíndric anomenat nòdul primitiu, que serà el que es convertirà amb el cap i el cervell(27) i també amb el Sistema Nerviós Central (SNC) en la seva totalitat, nervis, ganglis, meninges, etc.(28)(29)(30)

A principis de la tercera setmana, també es comença a formar el cor(27), una única cèl·lula cardíaca comença a batejar i les del seu voltant segueixen el mateix ritme constant, encara no hi ha control cerebral. També es formen venes i cèl·lules sanguínies responsables del transport d'oxigen i nutrients(28)(29)(30).

El període entre la setmana 4 i 8 és molt important, ja que és quan es constitueix l'etapa de formació dels òrgans principals i sistemes corporals, s'anomena organogènesis.

A les 4 setmanes apareixen els ulls, com a dues taques negres, i els contorns inicials del front, nas, boca, orelles i altres parts de la cara. També es comencen a desenvolupar cames i braços(27). Les galtes s'ajunten dels costats per formar el llavi superior. També hi ha la formació del intestí primitiu, que serà el precursor del tub digestiu, els arcs farínges i els esbossos pulmonars(27)(28)(29)(30).

A les 6 setmanes es pot veure el contorn dels dits. Les fosses nasals són visibles i el nas és desenvolupa. El cap és molt gran amb relació al cos(28)(29) i adquireix trets humans (27). La formació dels pulmons, mandíbula i paladar comencen en aquest moment(30).

A les 7 setmanes es comencen a formar els fol·licles del pel, els mugrons, els genitals externs, les parpelles i la llengua(30) també s'originen els orificis urogenital i anal(27). I també s'inicia la ossificació i la formació de cèl·lules sanguínies en el feto(27).

A la setmana 8 ens trobem al final del període embrionari i al començament del període fetal, en aquest moment els teixits i òrgans que s'han desenvolupat creixen i es diferencien(27). És correspon en el moment en que el fetus ja no depèn del sac vitel·lí,

sinó únicament del cordó umbilical arrelat a la placenta i com a conseqüència de la sang materna per la nutrició i oxigenació. La placenta també actua com a barrera impedit el pas de toxines presents a la sang de la mare que podrien danyar al fetus encara que no ho pot aturar tot, con les drogues o l'alcohol(28)(29)(11).

A la setmana 9 el SNC permet el moviment del fetus, amb espasmes involuntaris (30). Fins a la setmana 11 és quan es sofreixen més transformacions a nivell de desenvolupament i quan aquest és més fràgil, amb un increment de la taxa d'avortaments espontanis(28)(29)(11). A final de la setmana 11 s'han format tots els òrgans, 200 classes de cèl·lules a llocs adequats, músculs, nervis, fetge, ronyons, estómac i genitals que produeixen hormones, en el nin testosterona i en la nina òvuls(28)(29).

Segon trimestre de gestació:

Als 4 mesos el fetus comença a moure's molt, el cervell ha assumit el control dels músculs i fa que el cor bategui sang a un ritme constant. Ja té els dits de les mans i els peus ben definits i els ossos s'estan endurint(28)(29). La pell és transparent i apareix pel fi al cap(30).

A la setmana 18 comença a funcionar el sistema digestiu del fetus i traga i digereix líquid amniòtic. Es van formant les celles, les pestanyes i les ungles. Cap a la setmana 20 es forma el vèrnix, substància blanca i pastosa que cobreix la pell del fetus per protegir-lo del líquid amniòtic, i el lanugen(27). De la setmana 21 a la 23 comença a acumular grassa(30).

A les 24 setmanes el nadó podria néixer i sobreviure amb cuidats intensius, ja que els pulmons no estan acabats de formar, però el fetus ja comença a segregat surfactant(27). En quant als sentits, la oïda, l'olfacte, el gust i el tacte ja es troben presents, la vista és l'únic sentit que no s'acaba de desenvolupar fins després del part.

Tercer trimestre de gestació:

A la setmana 26 el fetus exclusivament es concentra amb el creixement(27). I desenvolupa la memòria i la consciència(28)(29). De la setmana 28 a la 32 comencen a descendir els testicles cap al escrot en els nins. La medul·la òssia vermella és la

principal productora de cèl·lules sanguínies.(27) A les 30 setmanes el fetus té una pell rosada i suau(27). A la setmana 32 hi ha alguns moviments de respiració, encara que els pulmons no estan completament desenvolupats. Els ossos estan formats però són flexibles(30). A partir de la setmana 35 podria ser un nadó completament funcional i autosuficient(28)(29).

5.2. Abordatge terapèutic del càncer de mama en la dona gestant.

Les pacients diagnosticades amb CMDE han de rebre el mateix tractament que les dones no embarassades, encara que s'han de tenir en compte una sèrie d'aspectes per assegurar la supervivència materna i disminuir el risc fetal(7)(9)(26). Així i tot, l'objectiu és el mateix, controlar el càncer localment i evitar la disseminació sistèmica(10)(14)(19). El tractament s'ha de decidir amb un equip interdisciplinar(26)(16)(20).

Les alternatives terapèutiques han de tenir en compte l'estadi, la biologia i l'extensió del tumor, l'edat gestacional i el trimestre d'embaràs, la genètica, la salut de la mare i el fetus, les opcions de tractament, els aspectes legals i l'opinió, psicologia, religió, ètica i desitjos de la pacient (5)(21)(18)(24)(16).

Dins aquestes alternatives hi trobem la cirurgia, radioteràpia, teràpia hormonal, teràpia dirigida i quimioteràpia(9). Qualsevol intervenció durant l'embaràs millora la supervivència general de la dona en comparació a posposar el tractament fins després del part(6)(10).

L'avortament terapèutic no millora la supervivència i no està indicat a no ser que es tracti d'una malaltia amb un estadi molt avançat o d'alt risc durant el primer trimestre i progressió maligne o dany fetal irreversible (12)(7)(10)(6)(19)(31)(26).

Cirurgia.

La cirurgia de mama es pot dur a terme durant tot el període de gestació(22)(6)(12)(7)(13)(14), ja que no hi ha evidència de teratogenicitat dels anestèsics(21)(10). Encara que, es recomana retardar-la fins després de la organogènesis, degut a que el primer trimestre s'associa a un major risc d'avortament

espontani. Per això, el moment més segur per dur a terme la cirurgia electiva és a partir del segon trimestre(22)(12)(13)(26)(18)(14)(19).

Trobem dues opcions de cirurgia segures pel CMDE, la mastectomia radical modificada i la cirurgia conservadora de mama amb dissecció de ganglis limfàtics axil·lars(21)(6)(8)(9), les dues tenen resultats de supervivència similars per estadis I i II(12)(10). Es recomana la mastectomia radical modificada quan la neoplàsia es diagnostica durant el primer trimestre i la cirurgia conservadora de mama quan es diagnostica a partir del segon trimestre, ja que aquesta darrera necessita radioteràpia adjuvant i en el cas d'un diagnòstic al principi del embaràs es retardaria massa l'administració de radioteràpia, portant a un increment en el risc de recurrència (21)(7)(9)(13)(10)(26)(18)(14). La seva elecció depèn també de les característiques del tumor i de les preferències de la dona (8).

Hi ha estudis que avalen la seguretat de la biòpsia del gangli sentinella, ja que la dosis de radiació uterina està per baix del llindar de teratogenicitat fetal (21)(6)(8)(10)(14) i dels límits establerts pel Consell Nacional de Protecció Contra la Radiació (12) i mesures dels EEUU(7). Encara que, hi ha altres estudis que la desaconsellen degut a que la seguretat és limitada a una sèrie d'estudis retrospectius(9) i que les dades són insuficients (13)(26)(18), com la Societat Nord-americana d'Oncologia Clínica(7).

Hi ha un consens absolut amb la contraindicació de l'ús del blau de metilè per la biòpsia del gangli sentinella, degut al risc d'anafilaxia materna(12)(7)(8)(13)(10)(18)(14).

Durant la cirurgia s'han de tenir en compte una sèrie d'aspectes en la dona embarassada, a partir de la setmana 20 de gestació, la pacient s'ha de col·locar en desplaçament uterí lateral esquerre a fi de disminuir la compressió aortocaval provocada per el creixement de l'úter. Per dur a terme la intubació s'ha de tenir en compte el retràs de buidament gàstric i s'ha de monitoritzar i prevenir especialment la hipòxia i la hipovolèmia de la mare(10), la glucèmia i la hipotèrmia, ja que són els factors relacionats amb els possibles efectes negatius en el fetus(26).

A partir de les 24 setmanes de gestació es fa una monitorització continua del fetus durant la cirurgia, en canvi, als de menys de 24 setmanes se'ls fa una monitorització pre i post cirurgia. S'ha de tenir en compte la hipercoagulabilitat(21) provocada per

l'embaràs, per això, durant la cirurgia i el postoperatori la dona ha de portar compressions a les extremitats inferiors per evitar el risc de trombosis venosa profunda i embòlia pulmonar. (10). El dolor postoperatori pot induir a un part prematur, per això és molt important tenir-lo controlat amb analgèsia durant i després de la cirurgia(26).

Radioteràpia.

La radioteràpia està contraindicada durant la gestació pel seu risc d'avortament involuntari, teratogenicitat, microcefàlia, restricció del creixement intrauterí, inducció de càncer infantil, trastorns hematològics(6), microftàlmies, degeneració de la retina, cataractes, alteracions en la dentició(26), disminució del coeficient intel·lectual, retràs mental(12) o mort fetal(7), per això, s'aconsella posposar-la fins després del part(13)(10)(18)(14)(21)(19).

Teràpia hormonal.

La teràpia hormonal pel tractament del CMDE està contraindicada(5)(32)(10). El fàrmac més utilitzat és el Tamoxifè i està contraindicat fins després del part, ja que s'associa a un 20% de defectes congènits(12)(13)(26), com risc de displàsia auriculovertebral (Síndrome de Goldenhar), hemorràgia vaginal, avortament espontani, genitals ambigus i mort fetal (6)(7)(8)(9)(18)(33)(14)(16)(21), també hi ha manca de dades sobre la teratogenicitat a llarg termini. Si una dona té intenció de quedar-se embarassada ha de suspendre el tractament amb Tamoxifè dos mesos abans degut a la llarga vida del fàrmac(33).

Teràpia dirigida.

La teràpia dirigida és útil per tractar els càncers de mama en etapa avançada, els seus fàrmacs més utilitzats són el Trastuzumab, el Pertuzumab i el Lapatinib. Aquesta teràpia està contraindicada durant tot el transcurs de l'embaràs (32)(5).

El Trastuzumab no s'associa a malformacions congènites però sí a un alt risc de oligohidramnis, anhidramnis, insuficiència renal, aplàsia pulmonar, i mort al néixer quan s'administra durant el segon i tercer trimestre, amb una incidència del 73.3%, provocant part prematur. Els estudis mostren que és relativament segur durant el primer trimestre. L'abandonament del fàrmac restableix el volum de líquid amniòtic i es pot

continuar amb l'embaràs. Tampoc es coneixen les seqüeles a llarg termini pel fetus.
(6)(12)(8)(9)(13)(10)(26)(18)(3)(34)(19)(16).

La seguretat del Pertuzumab i el Lapatinib és limitada, ja que hi ha dades insuficients(21)(13)(18). Per tant, l'ús de la teràpia dirigida s'ha de posposar fins després del part(7).

Quimioteràpia.

La quimioteràpia es pot aplicar durant la gestació, però s'ha de tenir en compte que la majoria dels citotòxics pertanyen a la categoria D segons la FDA(Administració de medicaments i aliments)(19) i són de baix pes molecular, per tant, poden traspasar la barrera placentària i causar toxicitat fetal(6)(26)(14)(16), així i tot el seu ús queda justificat per la necessitat de tractament(19).

La quimioteràpia s'ha d'evitar durant el primer trimestre d'embaràs(22)(9)(10), ja que des de la concepció fins a la implantació pot causar mort o avortament espontani o pel contrari la supervivència intacte(4). I durant la organogènesis i fins a la setmana 14, el risc d'avortament espontani i de teratogenicitat fetal és molt elevat, amb una taxa global del 14-25%, ja que és el període de diferenciació dels teixits definitius, com el cor i el sistema nerviós central(7)(8)(26)(18)(19)(11)(6)(21)(12)(13)(14)(19)(31)(16).

Les evidències científiques actuals avalen la seguretat d'administrar quimioteràpia durant el segon i el tercer trimestre d'embaràs(3)(14)(15), ja que les taxes de malformacions fetals associades estan entre un 1.3 i 3%, similars a la població general i es mostren bons resultats oncològics i fetals secundaris a la seva administració (22)(21)(5)(11)(6)(7)(8)(13)(18)(4)(3)(31)(12)(16). Encara que, hi ha estudis que associen alteracions relacionades amb l'edat gestacional i pes al néixer en el nadó exposat a quimioteràpia intrauterina durant el segon i tercer trimestre (22)(21)(6)(7)(8)(13)(4)(3)(31)(16)(20).

La quimioteràpia s'ha de suspendre tres setmanes abans del part o a la setmana 34-35 de gestació(7)(10), per prevenir la mielosupressió neonatal transitòria (leucopènia, neutropènia, anèmia i/o trombocitopènia), l'hemorràgia i la sepsis de la mare i del nadó i per evitar l'acumulació de fàrmacs en el fetus i donar temps a la seva excreció

mitjançant la placenta, ja que sobretot els nadons prematurs tenen el sistema hepàtic i renal immadur(22)(6)(8)(13)(18)(4)(19).

La dosificació de quimioteràpia indicada per pacients embarassades s'estableix segons l'àrea real de la superfície corporal afectada, la biologia i l'etapa del tumor(7), seguint el mateix criteri que les dones no embarassades(18). Encara que, s'han de tenir en compte els canvis fisiològics que es produeixen durant la gestació en les dones, relacionats amb el volum sanguini, que augmenta un 50%, les modificacions del funcionament gastrointestinal i del metabolisme hepàtic i renal, ja que això pot afectar a la farmacocinètica, l'absorció i la concentració de fàrmac en sang, i com a conseqüència a la seva toxicitat(21)(11)(6)(13)(10)(14).

La quimioteràpia a dosis denses durant l'embaràs, és a dir l'administració de citotòxics de forma més seguida entre cicles que en el pla de tractament estàndard, permet completar-la més ràpidament i la recuperació materna pel part(6)(12), a més, no es mostren diferències en quant a l'edat gestacional al néixer, el creixement intrauterí, el pes, les anomalies congènites i la neutropènia materna i infantil amb comparació a dosis estàndards(10)(3). Encara que, hi ha altres estudis que comenten que no s'ha d'utilitzar per falta de dades disponibles(7).

5.3. Alteracions en el nadó exposat a quimioteràpia intrauterina pel tractament de càncer de mama en la dona gestant.

Com he comentat en el punt anterior, el moment més susceptible de malformacions fetals a nadons exposats a quimioteràpia intrauterina és durant la embriogènesis i la organogènesis, és a dir durant el primer trimestre d'embaràs, les més comuns són, llavi leporí, paladar fes, alteracions en la formació ocular, dels genitals, hipospàdies, agenèsia del ronyó i urèter, gastrosquisis, micrognàtia, malformacions de mans i peus, fístula d'artèria pulmonar, defectes en el tub neural, neurofibromatosis, defectes cardíacs, ventriculomegàlia, alteracions en la formació del sistema hematopoètic i pèrdua fetal(21)(6)(19)(16).

Durant el segon i tercer trimestre el risc de malformacions congènites no està incrementat en comparació a la població general, però hi ha estudis que assenyalen un

increment en alteracions neonatals com restricció de creixement intrauterí, prematuritat, baix pes al néixer, hipertensió en l'embaràs, ruptura prematura de membrana i mort fetal i neonatal, a l'administració de quimioteràpia durant el segon i el tercer trimestre (22)(21)(6)(7)(8)(13)(4)(3)(31)(16)(20). Això s'explica perquè la diferenciació cel·lular pel desenvolupament dels sistemes ja s'ha dut a terme durant el primer trimestre i en aquests dos i sobretot a partir de la setmana 26 el fetus es concentra amb el creixement(27).

Altres estudis confirmen que les complicacions que es donen en els nadons exposats a quimioteràpia durant els dos darrers trimestres no s'associen tant als citotòxics sinó que a la prematuritat, afirmen que la morbiditat i la mortalitat del recent nat estan relacionades amb aquesta(6)(11)(7)(10). Les alteracions més freqüents d'un prematur són baix pes al néixer, dificultats respiratòries i trastorns pulmonars, trastorns del sistema immune, ductus, enterocolitis necrosant, reflux gastroesofàgic, deficiències auditives i visuals, trastorns del sistema nerviós central, dany cerebral, discapacitat, problemes d'aprenentatge i mort fetal i neonatal (4)(5)(21)(16)(31)(28)(29). Tot i que l'estat cognitiu dels nins es relaciona amb l'edat gestacional al néixer i no amb l'administració de quimioteràpia(9)(13)(18)(8), la quimioteràpia augmenta el risc de prematuritat i per tant de les complicacions derivades d'ella.

Hi ha una gran varietat de possibles citotòxics utilitzats pel tractament de càncer de mama i cada un té unes característiques diferents i pot travessar la barrera placentària en quantitats diferents, cosa que repercuteix en la divisió cel·lular i per consegüent a la teratogenicitat (13)(4)(31)(11)(6). Aquests es poden combinar i tenint en compte la dosis i el moment d'administració es pot aconseguir un tractament satisfactori per la mare i garantir la seguretat pel fetus(6)(12)(3).

Els diferents tipus de citotòxics que s'estudien a la literatura actual pel tractament de CMDE són el 5-fluorouracilo, les antraciclins (doxorubicina, epirubicina, daunorubicina i idarubicina), la ciclofosfamida, els agents de platí (Carboplatí i Cisplatí), els Taxans (Docetaxel i Paclitaxel) i el Metotrexat.

La combinació de citotòxics més utilitzada pel tractament del CMDE és, 5-fluorouracilo, doxorubicina o epirubicina i ciclofosfamida, aquesta combinació no

mostra complicacions significatives a curt termini de nins exposats a quimioteràpia intrauterina.(21)(5)(12)(9)(13) (10) (26)(18)(3) (24) (14)(19)

A l'*Annex III* es detallen les malformacions congènites més importants i comuns provocades per l'administració de quimioteràpia a la dona gestant per cada un dels citotòxics pel tractament del CMDE.

6. Conclusió.

Segons el meu punt de vista el tema d'anàlisi d'aquesta recerca bibliogràfica és de gran importància, així com comenten diversos autors, degut a que el CMDE és una neoplàsia maligna, la incidència de la qual augmenta a mesura que les dones retarden la maternitat en els països desenvolupats. Per això, s'espera que de cada vegada hi hagi més casos de processos neoplàsics en dones embarassades.

A més, la importància es magnifica si pensem que quan es diagnostica una neoplàsia durant l'embaràs es posen en perill dues vides, la del fetus i la de la mare. És un procés complex i delicat, en el que ha d'intervenir un equip interdisciplinari i escollir el millor tractament per afavorir la supervivència materna i disminuir els riscos fetals.

Com hem comentat en els punts anteriors, el CMDE normalment es sol presentar en una etapa de malignitat avançada degut al retràs en el diagnòstic per la confusió en els canvis dels pits. Considero que s'hauria de realitzar una atenció preventiva a totes les dones embarassades, avaluant l'estat dels pits i fomentant a les dones comentar amb els professionals qualsevol canvi en aquests. Així com fer les proves diagnòstiques adequades quan es presenta una anomalia i tenir en compte els canvis fisiològics que es produeixen en les mames durant l'embaràs. A fi d'intentar diagnosticar la malignitat el més prest possible.

Qualsevol tractament millora la supervivència en comparació a posposar-lo fins després del part. Com hem comentat la cirurgia electiva s'hauria de posposar fins després del primer trimestre, la radioteràpia, teràpia endocrina i teràpia dirigida s'han de posposar fins després del part i la quimioteràpia es pot administrar a partir del segon trimestre.

Hi ha una gran varietat de citotòxics, cada un amb unes característiques fisicoquímiques diferents i amb un perfil lipofílic diferent, i per tant, travessen la barrera placentària i causen toxicitat fetal en diferents nivells.

L'efecte d'un únic citotòxic és mal d'analitzar, ja que totes les pacients solen rebre teràpia combinada. A més, hi ha una falta de protocols i uniformitat de tractament amb quimioteràpia durant l'embaràs, relacionats amb la dosi, el temps d'inici, els fàrmacs, la cirurgia, els cicles, el mètode d'administració i els desitjos i ètica de cada pacient (3)(16).

De forma general es pot dir que el seguiment de nins i nines exposats a quimioteràpia intrauterina no mostra resultats significativament diferents en comparació a nins no exposats a aquest tractament, en quant a resultats neurocognitiu(10), dimensió i funció cardíaca(10)(31), salut general, comportament, audició i creixement(22)(7)(4)(19).

Uns factors que preocupen són els possibles problemes futurs de fertilitat a mesura que els nadons exposats a quimioteràpia intrauterina arribin a la pubertat i la incidència de desenvolupar càncer(5)(7)(23).

Degut als tipus d'estudis presents en l'evidència científica, la majoria són petits estudis retrospectius i contenen amb una mostra petita, és necessari el registre de dades de casos de càncer durant l'embaràs i augmentar la mostra de població estudiada (13)(26)(17)(4)(3)(19), ja que falten dades a llarg termini sobre les alteracions en els nadons, per poder guiar la pràctica clínica en quant al tractament de dones amb CMDE. I així poder elaborar uns protocols d'intervenció universals i segurs. (8) (5)(11)(12)(7)(24)(33).

7. Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. The Lancet Global Health. 2016 [cited 2018 May 2]. p. e609–16. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X16301437>
2. OMS | Cáncer de mama: prevención y control. WHO. World Health Organization; 2014;
3. Abdalla N, Bizoń M, Piórkowski R, Stanirowski P, Cendrowski K, Sawicki W. Does Chemotherapy for Gynecological Malignancies during Pregnancy Cause Fetal Growth Restriction? *Biomed Res Int.* 2017;2017.
4. Esposito S, Tenconi R, Preti V, Groppali E, Principi N. Chemotherapy against cancer during pregnancy. *Ovid.* 2016;95(38):e4899.
5. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, Hodge S, Ramirez MM, Milbourne A, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014;16(6):500.
6. Yu HHY, Cheung PSY, Leung RCY, Leung TN, Kwan WH. Current management of pregnancy-associated breast cancer. *Hong Kong Med J.* 2017;23(4):387–94.
7. Fedro AP, Matteo L, Giovanna S, Lino DP, Giovanni C-P. Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: reassessing the evidences. *Cancer Biol Med.* 2018;15(1):6.
8. Shlensky V, Hallmeyer S, Parilla B V. Management of Breast Cancer during Pregnancy: Are We Compliant with Current Guidelines? *Thieme.* 2017;1(212):39–43.
9. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Breast Cancer Treatment During Pregnancy (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. 2017.
10. Cardonick E. Pregnancy-associated breast cancer: Optimal treatment options. *Int J Womens Health.* 2014;6:935–43.
11. Framarino-dei-Malatesta M, Sammartino P, Napoli A. Does anthracycline-based chemotherapy in pregnant women with cancer offer safe cardiac and neurodevelopmental outcomes for the developing fetus? *BMC Cancer.* BMC Cancer; 2017;17(1):1–9.
12. Cordeiro Hristina N, Gemignani ML. Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary Christina. *Breast J.* 2018;

13. Zagouri F, Dimitrakakis C, Marinopoulos S, Tsigginou A, Dimopoulos M-A. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities: Table 1. *ESMO Open*. 2016;1(3):e000016.
14. Estrada Zaldaña, Erick E; Lau de la Vega, Julio; Cifuentes, Gabriela; Ruano, Hugo D; Reyes Martínez CA. Cáncer de mama asociado al embarazo. 2015.
15. Sule EA, Ewemade F. Management of pregnancy associated breast cancer with chemotherapy in a developing country. *Int J Surg Case Rep. Surgical Associates Ltd*; 2015;17:117–20.
16. Kembra L. Howdeshell, PhD, Michael D. Shelby, PhD Vickie R. Walker Kristina A. Thayer, PhD, Mary Wolfe, PhD. Danica Andrews Denise Lasko Lori White, PhD, Judy Stevens, Hatem Azim Jr, MD Elyce Cardonick, MD Richard L. Theriault D. Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated with Cancer Chemotherapy use during Pregnancy. *NTP Monogr*. 2013;2(May):i-214.
17. Raina V, Gogia A, Deo S, Shukla N, Mohanti B. Pregnancy associated breast cancer: An institutional experience. *Indian J Cancer*. 2014;51(2):167.
18. Zagouri F, Psaltopoulou T, Dimitrakakis C, Bartsch R, Dimopoulos MA. Challenges in managing breast cancer during pregnancy. *J Thorac Dis*. 2013;5(SUPPL.1):1–6.
19. Monteiro DLM, Trajano AJB, Menezes DCS, Silveira NLM, Magalhães AC, Miranda FRD De, et al. Breast cancer during pregnancy and chemotherapy: a systematic review. *Rev da Assoc Médica Bras (English Ed)*. 2013;59(2):174–80.
20. Langer A, Mohallem M, Stevens D, Rouzier R, Lerebours F, Chérel P. A single-institution study of 117 pregnancy-associated breast cancers (pabc): Presentation, imaging, clinicopathological data and outcome. *Diagn Interv Imaging. Elsevier Masson SAS*; 2014;95(4):435–41.
21. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, Zagar TM, Faso A, Muss HB, et al. Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. *Oncologist*. 2017;22(3):324–34.
22. Cordeiro CN, Gemignani ML. Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks with Oncologic Safety. *Obstet Gynecol Surg*. 2017;
23. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Dimitrakakis C, Tsigginou A, Zografos CG, et al. Taxanes for Breast Cancer during Pregnancy: A Systematic Review. *Clin Breast Cancer. Elsevier*; 2013;13(1):16–23.
24. Framarino-dei-Malatesta M, Perrone G, Giancotti A, Ventriglia F, Derme M,

- Iannini I, et al. Epirubicin: A new entry in the list of fetal cardiotoxic drugs? Intrauterine death of one fetus in a twin pregnancy. Case report and review of literature. *BMC Cancer*. *BMC Cancer*; 2015;15(1):1–7.
25. Ye X, He Q, Zhou X. Study on the adverse effects following chemotherapy for breast cancer diagnosis during pregnancy. *Ovid*. 2014;1–5.
 26. Basta P, Bak A, Roszkowski K. Cancer treatment in pregnant women. *Współczesna Onkol*. 2015;5:354–60.
 27. Tortora, G. J. Derrickson B. H. Tortora-Derrickson. *Principios de Anatomía y Fisiología*. 11th ed. Panamericana EM, editor. 2006. 1112-1149 p.
 28. Mcdonald T. *In the Womb (2005)*, by Toby Mcdonald and National Geographic Channel. Natl Geogr Channel. 2005;
 29. En el vientre materno. National Geographic on Vimeo [Internet]. [cited 2018 May 7]. Available from: <https://vimeo.com/52520764>
 30. Su Bebé en Desarrollo - Asociación Americana del Embarazo [Internet]. [cited 2018 May 7]. Available from: <http://americanpregnancy.org/es/while-pregnant/>
 31. Frédéric Amant, Tineke Vandembroucke, Magali Verheecke, Monica Fumagalli, Michael J. Halaska, Ingrid Boere, M.D, Sileny Han, Mina, Mhallem Gziri, Fedro Peccatori, Lukas Rob, Christianne Lok, Petronella Witteveen. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2016;374(7):691–2.
 32. Tratamiento del cáncer de seno durante el embarazo. American Society [Internet]. [cited 2018 May 12]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/tratamiento-del-cancer-de-seno-durante-el-embarazo.html>
 33. Koca E, Kuzan TY, Babacan T, Turkbeyler IH, Sarici F, Altundag K. Safety of tamoxifen during pregnancy: 3 case reports and review of the literature. *Breast Care*. 2013;8(6):453–4.
 34. Pianca N, Shafiei M, George M. Trastuzumab Exposure in Early Pregnancy for a Young Lady With Locally Invasive Breast Cancer. *World J Oncol*. 2015;6(3):381–2.

ANNEX I. Informació específica de cada un dels articles seleccionats per l'anàlisi del TFG.

1. Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks with Oncologic Safety	
Revista	<i>PMC. US National library of Medicine. National Institutes of Health</i>
Any	2017
Autors	Christina N. Cordeiro Mary L. Gemignani
País	Estats Units d'Amèrica
Disseny	Revisió bibliogràfica.
Introducció	La incidència de càncer ginecològic durant l'embaràs és de 0.05-0.1% de tots els embarassos. S'espera que la incidència de càncer de mama durant l'embaràs augmenti als EEUU, així com les dones retarden la maternitat. És important un enfocament multidisciplinari, tenir en compte les alternatives de tractament i els possibles riscos. Es va realitzar una enquesta a oncòlegs i ginecòlegs europeus, el 44% recomanava la interrupció del embaràs quan el diagnòstic és al primer o tercer trimestre i el 37% no administrar tractament si el diagnòstic és al tercer. La literatura objectiva bons resultats oncològics i fetals en pacients tractades durant l'embaràs.
Objectiu	Resumir les recomanacions actuals pel tractament del càncer ginecològic, concretament el càncer de coll uterí i el d'ovari, en la dona embarassada, fent èmfasis en la seguretat quirúrgica i quimioterapèutica, així com també en els resultats oncològics i fetals.
Conclusió	En general, el tractament quirúrgic i la quimioteràpia adjuvant i neoadjuvant són factibles en la majoria dels casos. Tot i que aporten bon resultats fetals, falten estudis sobre les dades a llarg termini de nins exposats a quimioteràpia dins l'úter.
Font d'obtenció	PubMed

2.Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy

Revista	The Oncologist
Any	2017
Autors	Shlomit Strulov Shachar; Kristalyn Gallagher ; Kandace McGuire; Timothy M. Zagar; Aimee Faso; Hyman B. Muss; Raeshall Sweeting; Carey K. Anders
País	Carolina del Norte, Estats Units.
Disseny	Revisió Bibliogràfica
Introducció	<p>El càncer de mama durant l'embaràs es poc comú, un 0.4% de tots els diagnòstics de càncer de mama entre 16-49 anys.</p> <p>La selecció i administració de tractament estàndard s'ha de modificar per assegurar la seguretat de la mare i el fetus.</p> <p>Aquesta revisió es centre en el càncer de mama durant l'embaràs, però també pot incloure casos diagnosticats després del part o la lactància.</p>
Objectiu	Resumir l'epidemiologia, diagnòstic, tractament oncològic de la pacient embarassada amb càncer de mama i resultats de la mare i el fetus.
Conclusió	El càncer de mama durant l'embaràs és un repte ètic i professional ja que s'ha de garantir la seguretat de la mare i del fetus en desenvolupament. Per això s'ha de fer un pla de tractament individualitzat, tenint en compte el trimestre d'embaràs, el tipus i l'estadi del tumor de mama.
Font d'obtenció	PubMed

3.Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer

Revista	BMC (BioMed central). Breast Cancer Research
Any	2014
Autors	Rashmi K Murthy; Richard L Theriault; Chad M Barnett; Silvia Hodge; Mildred M Ramirez; Andrea Milbourne; Sue A Rimes; Gabriel N Hortobagyi; Vicente Valer; Jennifer K Litton.
País	Regne Unit
Disseny	Assaig Prospectiu.
Introducció	<p>El càncer de mama és el més comú durant l'embaràs, tot i així, només es dona entre un 0.2% i un 2.9% de tots els càncers de mama. S'espera que la incidència augmenti així com es retarda la maternitat als EEUU.</p> <p>Pel tractament s'ha de considerar l'extensió, la salut de la mare i el fetus, l'edat gestacional i el trimestre d'embaràs.</p> <p>És freqüent un diagnòstic tardà, amb major extensió i afectació de ganglis limfàtics.</p> <p>La cirurgia és la primera opció, la quimioteràpia es factible i la radioteràpia s'ha de posposar fins després del part.</p>
Objectiu	Proporcionar una actualització vuit anys després del estudi inicial sobre les complicacions neonatals agudes i ampliar els resultats post-neonatal de nins exposats a quimioteràpia dins l'úter.
Conclusió	És una cohort prospectiva de resultats de nins exposats a antraciclins, per tractar el càncer de mama, dins l'úter. El tractament amb aquest citotòxic és segur per la teratogenicitat fetal. Hi ha la preocupació de possibles problemes futurs de fertilitat i futurs parts a mesura que els nadons arribin a la pubertat així com la incidència de càncer a la població exposada a quimioteràpia dins l'úter. És necessari el seguiment a llarg termini per poder donar informació a pediatres i pares.
Font d'obtenció	PubMed

4. Does anthracycline-based chemotherapy in pregnant women with cancer offer safe cardiac and neurodevelopmental outcomes for the developing fetus?

Revista	BMC (BioMed central).
Any	2017
Autors	Maria Luisa Framarino-dei-Malatesta; Paolo Sammartino; Angela Napoli
País	Regne Unit
Disseny	Revisió Bibliogràfica
Introducció	<p>El càncer de mama associat al embaràs afecta a 1 de cada 1000 o 1500 embarassos i al 0.7% de tots els càncers de mama. Encara que la incidència va augmentant així com les dones retarden la maternitat en els països desenvolupats. El tractament sistèmic es fa majoritàriament amb antraciclins, es necessita informació actualitzada i exhaustiva sobre quin tipus d'antraciclins utilitzar, com reduir els efectes teratogènics i la toxicitat fetal.</p>
Objectiu	Avaluar els principals descobriments d'investigació sobre la transferència placentària de fàrmacs, la teratogenicitat i la cardiotoxicitat.
Conclusió	<p>La toxicitat cardíaca del fetus durant l'embaràs depèn de l'antraciclina utilitzada pel tractament del càncer de mama, els estudis demostren que DOX i EPI tenen un perfil de seguretat acceptable.</p> <p>És necessari un seguiment a llarg termini dels pacients amb toxicitat cardíaca o neurològica per antraciclins.</p>
Font d'obtenció	PubMed

5. Study on the adverse effects following chemotherapy for breast cancer diagnosis during pregnancy: The first case report in China

Revista	Ovid
Any	2017
Autors	Xin Ye; Qi He; Xiaoyun Zhou
País	Xina
Disseny	Cas Control
Introducció	<p>El càncer de mama durant l'embaràs és un dilema ètic pels professionals. La quimioteràpia i la cirurgia són els tractaments utilitzats durant aquest pel tractament de la neoplàsia.</p> <p>En aquest estudi es recull informació de tres pacients xineses amb càncer de mama dura l'embaràs tractat amb quimioteràpia.</p>
Objectiu	Analitzar els efectes adversos de la quimioteràpia a tres dones embarassada amb càncer de mama, tractades amb Epirubicina i Paclitaxel.
Conclusió	El tractament del càncer de mama durant l'embaràs amb Epirubicina i Paclitaxel és ben tolerat per les dones embarassades i el nadó, ja que provoca poca toxicitat o efectes adversos.
Font d'obtenció	PubMed

6. Current management of pregnancy-associated breast cancer

Revista	HONK KONG Medical Journal
Any	2017
Autors	Harry HY Yu,; Polly SY Cheung; Roland CY Leung; TN Leung ; WH Kwan.
País	Honk Kong
Disseny	Revisió bibliogràfica
Introducció	<p>El càncer de mama és el més comú durant l'embaràs i s'espera que la seva incidència augmenti en els països mes enriquits. És defineix com el càncer que ocorre durant el transcurs de l'embaràs o durant el primer any postpart.</p> <p>Es creia que el càncer de mama durant l'embaràs tenia un pitjor pronòstic que el no associat a embaràs i era freqüent la recomanació de l'avortament. Amb l'anàlisi de la literatura aquestes deduccions queden desafiades.</p>
Objectiu	Revisar les publicacions recents i resumir les recomanacions actuals relacionades amb el càncer de mama durant l'embaràs.
Conclusió	<p>Hi ha moltes opcions de quimioteràpia per tractar la malaltia oncològica i garantir la seguretat al nadó. La teràpia hormonal i els anticossos mononuclears estan contraindicats fins després del part. Els tractaments quirúrgics es poden dur a terme i la radioteràpia s'ha de posposar fins després del part.</p> <p>L'objectiu general és que el nadó neixi a terme, les complicacions en el nadó, molt probablement es relacionen amb el part prematur i no amb l'administració de quimioteràpia.</p>
Font d'obtenció	PubMed

7. Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary

Revista	The Breast Journal
Any	2018
Autors	Christina N. Cordeiro, MD* and Mary L. Gemignani
País	Estats Units
Disseny	Revisió Bibliogràfica
Introducció	<p>El càncer de mama durant l'embaràs es defineix com el càncer que ocorre durant el transcurs d'aquest o durant el primer any postpart. Té una incidència de 1 de cada 3000 embarassos i una edat mitja de 33 anys, s'espera un augment en aquesta ja que les dones retarden la maternitat.</p> <p>Habitualment es produeix un retard en el diagnòstic degut a les confusions entre els canvis en el pit produïts per l'embaràs o per el càncer.</p>
Objectiu	Discutir el tractament del càncer de mama durant l'embaràs i la seguretat de la cirurgia i quimioteràpia. Així com proporcionar els resultats oncològics i fetals.
Conclusió	<p>Es recomanacions del tractament del càncer de mama durant l'embaràs depenen del trimestre. En general el tractament quirúrgic i la quimioteràpia són factibles. Diversos autors han mostrat bons resultats oncològics i fetals administrant quimioteràpia després del primer trimestre.</p> <p>És necessiten estudis a llarg termini de nins tractats amb quimioteràpia dins l'úter.</p>
Font d'obtenció	PubMed

8. Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: reassessing the evidences

Revista	PMC. U.S. National library of Medicine. National Institutes of Health. Cancer, Biology and Medicine.
Any	2018
Autors	Fedro Alessandro Peccatori, Matteo Lambertini, Giovanna Scarfone, Lino Del Pup, and Giovanni Codacci- Pisanelli
País	Estats Units
Disseny	Revisió Bibliogràfica.
Introducció	El càncer de mama és el tumor més prevalent en les dones i sobretot en les dones en edat reproductiva, un 7% es diagnostiquen a dones menors de 40 anys. La incidència de càncer de mama durant l'embaràs està entre 2.4 i 7.3 per cada 100.000 embarassos i s'espera que aquesta incidència augmenti a mesura que les dones retarden la maternitat.
Objectiu	Revisar el tractament local i sistèmic de les dones amb càncer de mama durant l'embaràs, la biologia, el diagnòstic i l'estadificació del tumor, l'atenció obstètrica i el seguiment dels nins a llarg termini exposats a tractament anticancerós.
Conclusió	El diagnòstic de càncer de mama durant l'embaràs provoca dilemes religiosos, morals i socials. El seu abordatge necessita d'un equip multidisciplinari. És necessita més investigació sobre el tema per obtenir resultats més concloents.
Font d'obtenció	PubMed

9. Management of Breast Cancer during Pregnancy: Are We Compliant with Current Guidelines?

Revista	Thieme. American Journal of Perinatology Reports
Any	2017
Autors	Victoria Shlensky, MD, ¹ Sigrun Hallmeyer, MD, ² Lourdes Juarez, MD, ¹ and Barbara V. Parilla, MD ¹
País	Estats Units
Disseny	Revisió Bibliogràfica
Introducció	El càncer de mama és el més prevalent durant l'embaràs i el postpart, es dona en 1 de cada 3000 dones embarassades i s'espera que la incidència augmenti així com les dones retarden la maternitat. L'edat mitja de la dona amb càncer de mama durant l'embaràs és entre 32 i 38 anys.
Objectiu	Avaluar el tractament de pacients amb càncer de mama en <i>Advocate Health Care</i> i determinar si aquests pacients varen ser tractats d'acord a les pautes per pacients embarassades i així optimitzar els resultats materns i fetals.
Conclusió	És molt necessària la investigació d'alteracions al nadó a llarg termini per proporcionar la millor atenció possible al les pacients diagnosticades de càncer de mama durant l'embaràs.
Font d'obtenció	PubMed

10. Breast Cancer Treatment During Pregnancy (PDQ®): Health Professional Version

Revista	National Cancer Institute
Any	2017
Autors	PDQ Adult Treatment Editorial Board.
País	Estats Units
Disseny	Llibre
Introducció	<p>El càncer de mama és el més habitual en l'embaràs, té una incidència de 1 per cada 3000 dones embarassades i s'espera que aquesta augmenti així com les dones retarden la maternitat. Actualment la mitjana està entre 32 i 38 anys.</p> <p>És diagnòstica de 5 a 15 mesos després de l'aparició dels primers símptomes, degut als canvis als pits, com la sensibilitat natural i la ingurgitació, aquest diagnòstic es retarda en comparació a les dones no embarassades i per això la supervivència global de les dones embarassades pot ser pitjor.</p>
Objectiu	Proporcionar informació basada en l'evidència sobre el tractament del càncer de mama durant l'embaràs.
Conclusió	Les opcions de tractament per les dones amb càncer de mama són cirurgia, quimioteràpia (després del primer trimestre), radioteràpia (postpart), teràpia endocrina (postpart)
Font d'obtenció	PubMed

11.Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities

Revista	ESMO open
Any	2016
Autors	Flora Zagouri, Constantine Dimitrakakis, Spyridon Marinopoulos, Alexandra Tsigginou, Meletios- Athanassios Dimopoulos
País	Societat Europea d'Oncologia Mèdica. (EUROPA). Autors de Atenes, Grècia.
Disseny	Revisió Bibliogràfica.
Introducció	<p>El càncer de mama durant l'embaràs és aquell que es dona des del primer dia d'embaràs fins a un any després del part. 1 de cada 1000 dones embarassades es diagnostica de càncer. La seva incidència va augmentant així com les dones retarden la maternitat. El seu tractament és més complex, ja que la mare i el fetus es poden veure afectats.</p> <p>Els estudis relacionats amb l'evidència són limitats, la majoria són estudis retrospectius de petita mostra.</p> <p>A més dels factors mèdics s'han de tenir en compte els aspectes ètics, religiosos, psicològics i legals. Per tant, requereixen un abordatge interdisciplinar.</p>
Objectiu	Analitzar la bibliografia actual sobre el tractament del càncer durant l'embaràs.
Conclusió	<p>El tractament s'ha d'especialitzar i realitzar-se en centres especialitzats.</p> <p>L'evidència està basada en petits estudis retrospectius, per tant, és necessària la col·laboració dels centres i el registre de les dades de casos de càncer durant l'embaràs. Ja que de cada cop es trobarà més present en les dones que retarden la maternitat.</p>
Font d'obtenció	PubMed

12.Pregnancy-associated breast cancer: optimal treatment options

Revista	International Journal Women's Health.
Any	2014.
Autors	Cardonick E
País	Estats Units
Disseny	Revisió Bibliogràfica
Introducció	<p>El càncer de mama és la neoplàsia més comú diagnosticada durant l'embaràs, és dona en 1 de cada 3000 embarassos, la seva incidència augmenta ja que les dones retarden el primer embaràs en una mitja de 26-49 anys i la majoria dels càncer de mama es diagnostiquen dels 30-40 anys. El més comú és el ductal invasiu 80-90%.</p> <p>Freqüentment es dona un diagnòstic tardà, amb un tumor en estadi més avançat i afectació ganglionar i evitar-ho és essencial. El pronòstic de les dones amb càncer de mama durant l'embaràs és similar al de les dones no embarassades. Encara que, degut al diagnòstic tardà s'ha observat una major taxa mortalitat (14%) en dones embarassades. També afecta l'edat, com major és la dona en el seu diagnòstic major gravetat presenta. La interrupció del embaràs no millora el pronòstic.</p>
Objectiu	Detallar les opcions de diagnòstic i estadificació, tractament i les conseqüències d'aquest.
Conclusió	L'aparició d'una massa mamària durant l'embaràs s'ha d'examinar primer amb la mamografia. S'han de tenir en compte els canvis fisiològics que ocorren durant l'embaràs, però la biòpsia i la cirurgia es poden dur a terme durant tot el transcurs d'aquest. Per administrar la quimioteràpia s'ha de tenir en compte l'edat gestacional en el moment del diagnòstic. I aquest tractament s'ha de suspendre a la setmana 34. Els resultats en el 2n i 3r trimestre són favorables.
Font d'obtenció	PubMed

13.Cancer treatment in pregnant women

Revista	PMC. U.S. National library of Medicine. National Institutes of Health. Wspolczesna Onkologia.
Any	2014
Autors	Pawel Basta, Anna Bak, and Krzysztof Roszkowski
País	Estats Units
Disseny	Revisió Bibliogràfica
Introducció	<p>El coneixement actual sobre el tractament de càncer durant l'embaràs es basa en anàlisis retrospectius i revisions sistemàtiques de la literatura.</p> <p>El tractament de la dona embarassada amb càncer no hauria de ser diferent al de la dona no embarassada, encara que, això resulta complicat degut a la teratogenicitat d'alguns citotòxics i als efectes negatius de la radiació.</p> <p>El tractament s'ha de decidir amb un equip interdisciplinari i la família.</p>
Objectiu	Revisar la literatura sobre les teràpies per tractar el càncers durant l'embaràs: càncer de mama, melanoma, càncer de coll uterí, malaltia de Hodgkin i càncer de tiroides.
Conclusió	<p>La decisió sobre l'inici i la continuació del tractament ha d'anar sempre acompanyada d'un anàlisi dels riscos i beneficis per la mare i el fetus. I s'ha de respectar sempre la voluntat de la pacient.</p> <p>Degut al tipus d'estudis presents no hi ha un consens generalment acceptat relacionat amb el tractament del càncer durant l'embaràs.</p>
Font d'obtenció	PubMed

14. Pregnancy associated Breast Cancer: An institutional experience

Revista	Indian Journal of Cancer
Any	2014
Autors	A Gorgia, SVS Deo, NK Shukla, BK Mohanti, V Raina
País	Nova Delhi, Índia.
Disseny	Revisió Bibliogràfica
Introducció	<p>El càncer de mama és un dels més comuns durant l'embaràs, juntament amb el càncer de coll uterí i el melanoma. PABC és dona durant l'embaràs o fins un any després del part.</p> <p>La majoria de les dones es troben en estadis més avançats i afectació ganglionar en el moment del diagnòstic, ja que aquest es sol donar tardà, degut a la congestió i hipertròfia fisiològica de la mama durant l'embaràs i la lactància.</p> <p>El PABC s'associa de manera independent a la supervivència. Aquesta es similar a les dones amb càncer no embarassades.</p>
Objectiu	Analitzar les característiques clinicopatològiques del càncer de mama durant l'embaràs i els seus resultats.
Conclusió	<p>PABC va ser un 0,7% de tots el càncer en l'hospital del estudi, la majoria va presentar malaltia avançada.</p> <p>És necessiten més estudis aleatoritzats prospectius per poder fer una bona orientació terapèutica.</p>
Font d'obtenció	PubMed

15.Challenges in managing breast cancer during pregnancy

Revista	JTD. Journal of Thoracic disease
Any	2013
Autors	Flora Zagouri, Theodora Psaltopoulou, Constantine Dimitrakakis, Rupert Bartsch, Meletios-Athanassios Dimopoulos
País	Hong Kong
Disseny	Revisió Bibliogràfica
Introducció	<p>El càncer de mama durant l'embaràs (PABC) és aquell que es dona durant l'embaràs, la lactància o un any després del part. Té una incidència d'un per cada 3000-10000 embarassos i s'espera que augmenti així com les dones retarden la maternitat. És un dels càncers més comuns, juntament amb el melanoma i el càncer de coll uterí.</p> <p>Hi ha controvèrsia amb el pronòstic, alguns estudis diuen que el pitjor pronòstic s'associa amb el retard de diagnòstic i altres diuen que el pronòstic és pitjor durant l'embaràs.</p> <p>La principal preocupació és l'efecte negatiu dels citotòxics damunt el fetus i la seva evolució a llarg termini.</p>
Objectiu	Centrar la revisió en qüestions crítiques relacionades amb el tractament del càncer de mama durant l'embaràs.
Conclusió	<p>Tractar el càncer durant l'embaràs és una situació no molt comú. Les dades són limitades.</p> <p>La teràpia per tractar el càncer durant l'embaràs ha de tenir en compte l'edat gestacional, l'estadi del tumor, les opcions de tractament, els desitjos, la psicologia, la religió i l'ètica de la pacient, així com els aspectes legals.</p>
Font d'obtenció	PubMed

16. Chemotherapy against cancer during pregnancy

Revista	Ovid
Any	2016
Autors	Susanna Esposito, MD; Rossana Tenconi, MD, Valentina Preti, MD, Elena Groppali, MD, Nicola Principi, MD
País	Estats Units
Disseny	Revisió Sistemàtica
Introducció	<p>La incidència de càncer durant l'embaràs és de 1-2 casos per 1000 embarassos, encara que han augmentat en els darrers anys degut al retard en el primer embaràs.</p> <p>Els càncers més comuns durant l'embaràs són el de mama (més comú, 1-3 casos per 10.000), el de coll uterí, leucèmia, limfoma i de pulmó. El diagnòstic en freqüència es retarda perquè és confonen els símptomes, engrandiment mamari i canvis en la textura del pit. El diagnòstic causa un dilema ètic i terapèutic, sobretot amb la quimioteràpia, per això és important considerar el moment d'inici de la teràpia, el fàrmac citotòxic i la dosis a administrar.</p>
Objectiu	Descriure l'evidència sobre l'impacte neonatal a curt i llarg termini de la quimioteràpia administrada a dones embarassades.
Conclusió	<p>Els estudis i els casos són limitats, però així i tot els resultats dels nins que varen rebre quimioteràpia dins l'úter són positius.</p> <p>Només l'administració de quimioteràpia durant el primer trimestre és perillosa i pot portar a la interrupció del embaràs.</p> <p>Quan la neoplàsia es diagnostica després del primer trimestre, el risc d'alteracions fetals és baix i la interrupció del embaràs no és necessària. Molts dels medicaments administrats en les dones embarassades en dosis habitual mostren unes concentracions inferiors que en dones no embarassades.</p>
Font d'obtenció	PubMed

17. Does Chemotherapy for Gynecological Malignancies during Pregnancy Cause Fetal Growth Restriction?

Revista	Hindawi. BioMed Research International
Any	2017
Autors	Nabil Abdalla, Magdalena Bizoń, Robert Piórkowski, Paweł Stanirowski, Krzysztof Cendrowski, and Włodzimierz Sawicki
País	Varsòvia, Polònia.
Disseny	Revisió Bibliogràfica
Introducció	<p>Un de 1000 embarassos coincideix amb càncer, els més comuns són els ginecològics, la leucèmia i el limfoma de Hodgkin. El principal inconvenient d'administrar quimioteràpia durant l'embaràs són les malformacions congènites, l'administració d'aquesta després del primer trimestre no s'associa a defectes en el naixement per damunt del 3%.</p> <p>Altres riscos de la quimioteràpia són el creixement intrauterí retardat, la ruptura espontània de membrana, el part prematur, la mort fetal i neonatal. Encara que les investigacions relacionades amb aquest tema són limitades per una sèrie de motius, perquè el càncer i l'embaràs pocs cops coincideixen i perquè la majoria de la literatura són estudis de casos i retrospectius.</p> <p>La falta de protocols precisos i uniformes de quimioteràpia durant l'embaràs dificulta l'anàlisi dels resultats. Ja que cada pacient rep un tractament individualitzat, amb un temps d'inici, una teràpia multifarmacològica, cirurgia o no, dosis, intervals de cicle, mètodes d'administració, desitjos i ètica, particular.</p>
Objectiu	Analitzar si la quimioteràpia té un efecte damunt el creixement intrauterí retardat.
Conclusió	Hi ha una falta de protocols nacionals i consens respecte al tractament amb quimioteràpia en dones embarassades. La majoria de la literatura són casos o estudis retrospectius d'un petit nombre de pacients. Cosa que dificulta l'anàlisi de la seva eficàcia.
Font d'obtenció	PubMed

18. Taxanes for Breast Cancer During Pregnancy: A Systematic Review.

Revista	Clinical Breast Cancer
Any	2013
Autors	Zagouri F.; Sergeantanis T.N.; Chysikos D.; Dimitrakakis C.; Tsiggnou A.; Zografos C.G. ; Dimopoulos M.A.; Papadimitriou C.A.
País	Wisconsin, Estats Units.
Disseny	Revisió Sistemàtica
Introducció	<p>La incidència de càncer de mama és de 1-3000 o 10000 embarassos. Les recomanacions de tractament són complexes i seran importants en els pròxims anys degut a la tendència de retardar la maternitat i l'elecció de tractament en lloc de interrupció del embaràs.</p> <p>Segons la Societat Europea d'Oncologia mèdica (ESCO) l'administració de taxans durant l'embaràs és relativament segura, quan s'administra després del primer trimestre. Encara que, segons les pautes del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) no s'han d'administrar durant l'embaràs.</p>
Objectiu	Sintetitzar les dades disponibles que deriven de casos de càncer de mama tractats amb taxans durant l'embaràs a fi d'avaluar la seva eficàcia i seguretat.
Conclusió	Els taxans poden ser de gran utilitat pel tractament del càncer de mama durant l'embaràs
Font d'obtenció	PubMed

19.Epirubicin: a new entry in the list of fetal cardiotoxic drug? Intrauterine death of one fetus in a twin pregnancy.

Case report and review of literature.

Revista	BMC Cancer
Any	2015
Autors	Marialuisa Framarino-dei-Malatesta; Giuseppina Perrone,; Antonella Giancotti; Flavia Ventriglia; Martina Derme; Isabella Iannini; Valentina Tibaldi; Paola Galoppi; Paolo Sammartino; Gianluca Cascialli and Roberto Brunelli
País	Itàlia
Disseny	Revisió Bibliogràfica
Introducció	<p>S'espera que la incidència de càncer de mama augmenti.</p> <p>El tractament depèn de la biologia del tumor, de l'estadi, de l'edat gestacional i dels desitjos de la pacient. Es recomana el tractament estàndard basat en antraciclins. Tots els citotòxics són potencialment teratogènics, o poden provocar toxicitat o disfunció orgànica, però l'administració d'antraciclins, inclosa la Epirubicina quasi no tenen cardiotoxicitat fetal.</p>
Objectiu	Estimar el risc de cardiotoxicitat de la Epirubicina.
Conclusió	<p>Les evidències disponibles indiquen que els efectes nocius de la epirubicina en el cor del fetus són molt limitats.</p> <p>Segons les evidències la mort del bessó i la cardiotoxicitat de l'altre varen ser causals a l'administració de epirubicina.</p> <p>Per això, es conclou, que la epirubicina ha de ser inclosa com a tractament amb precaució. Monitoritzant el volum de líquid amniòtic per detectar oligohidramnis i així evitar el major risc de cardiotoxicitat. Revisions del cardiòleg de la funció diastòlica del ventricle dret fetal. També s'ha d'evitar l'administració de glucocorticoides i epirubicina en períodes de temps propers, ja que aquests també augmenten el risc de cardiotoxicitat.</p>
Font d'obtenció	PubMed

20.Safety of Tamoxifen During Pregnancy: 3 Case Reports and Review of the literature.

Revista	Breast Care
Any	2013
Autors	Koka E, Kuzan T.Y, Babacan T, Turkbeyler I.H. Sarici F, Altundag K.
País	Turquia
Disseny	Revisió Bibliogràfica
Introducció	El tamoxifè és una opció de tractament pel càncer de mama positiu per receptors de estrògens i es considera un agent teratogènic. Hi ha estudis que mostren que pot causar defectes genitals humans en el fetus i altres no mostren cap alteració. En aquest estudi s'analitzen tres casos concrets i es fa una revisió bibliogràfica.
Objectiu	Revisar la bibliografia evidenciada per estimar la seguretat del tamoxifè durant l'embaràs.
Conclusió	En aquest estudi es comenten tres casos de dones amb càncer de mama que es van quedar embarassades durant el tractament amb tamoxifè. Degut a la falta de dades a llarg termini sobre la teratogenicitat de l'ús de tamoxifè durant l'embaràs, aquest està contraindicat, a pesar dels estudis que suggereixen naixements de nadons sans.
Font d'obtenció	PubMed

21.Trastuzumab Exposure in Early Pregnancy for a Young Lady With Locally Invasive Breast Cancer

Revista	PMC. U.S. National library of Medicine. National Institutes of Health. World journal of Onclogy.
Any	2015
Autors	Natasha Pianca, Mohsen Shafiei and Mathew George
País	Estats Units
Disseny	Revisió Bibliogràfica
Introducció	<p>El càncer de mama més freqüent és el carcinoma ductal infiltrant (70-80%).</p> <p>El trastuzumab està indicat en el tractament de càncer de mama localitzat HER 2- positiu després de la cirurgia.</p> <p>El trastuzumab és un anticòs monoclonal humà que inhibeix la proliferació i la supervivència d'aquests tumors dependents de HER2.</p> <p>El trastuzumab es considera de categoria D durant l'embaràs, ja que causa toxicitat embriofetal.</p> <p>El risc majoritari del trastuzumab durant l'embaràs és l'aparició de oligohidramnis segons la FDA de EEUU.</p>
Objectiu	Estimar la seguretat del trastuzumab per tractar el càncer de mama durant l'embaràs.
Conclusió	La literatura disponible sobre els efectes del trastuzumab durant el primer trimestre és limitada. Es relaciona amb la oligohidramnis i major risc d'avortaments espontanis. Però no es relaciona amb anormalitats congènites.
Font d'obtenció	PubMed

22.Cáncer de mama asociado al embarazo

Revista	Revista Centroamericana de Obstetricia y Ginecología
Any	2015
Autors	Estrada Zaldaña, Erick E; Lau de la Vega, Julio; Cifuentes, Gabriela; Ruano, Hugo D; Reyes Martínez, César A.
País	Guatemala
Disseny	Revisió Bibliogràfica.
Introducció	<p>El càncer de mama durant l'embaràs (CMDE) és aquell que es dona durant el seu transcurs o fins un any després del part. La seva incidència és de 1 a cada 1000-1300 embarassos, amb una mitja d'edat de 33 anys i unes 21 setmanes de gestació en el moment del diagnòstic. S'espera que augmenti degut al retràs amb la maternitat.</p> <p>El més comú és el carcinoma ductal invasiu i generalment són d'alt grau i tenen afectació ganglionar en el moment del diagnòstic. Això, és degut al retràs en el diagnòstic (1-3mesos). Ja que durant l'embaràs incrementen els nivells d'estrògens, progesterona i prolactina les que tenen un efecte proliferatiu damunt el teixit mamari.</p>
Objectiu	Analitzar els diferents tractaments que es poden dur a terme a la dona embarassada amb càncer de mama.
Conclusió	<p>El tractament del CMDE té els mateixos objectius que les dones no embarassades, el control local i la prevenció sistèmica.</p> <p>La cirurgia està indicada durant l'embaràs amb dues opcions la cirurgia conservadora de mama i la mastectomia radical modificada. La radioteràpia s'ha de posposar fins després del part i la quimioteràpia es pot administrar a partir del segon trimestre com a tractament adjuvant o neoadjuvant, tenint en compte les propietats fisico- químiques dels fàrmacs citotòxics per assegurar el desenvolupament saludable del fetus.</p>
Font d'obtenció	LILACS

23. Breast cancer during pregnancy and chemotherapy: a systematic review

Revista	Revista d'associació mèdica Brasilenya
Any	2013
Autors	Denise Leite Maia Monteiro; Alexandre José Baptista Trajano; Daniela Contage Siccardi Menezes, Norma Luiza Machado Silveira; Alessandra Caputo Magalhaes; Fatima Regina Dias de Miranda; Barbara Caldas.
País	Rio de Janeiro, Brasil
Disseny	Revisió Sistemàtica
Introducció	El càncer de mama durant l'embaràs és aquell que es dona durant el seu transcurs, la lactància o fins un any del postpart. Aplazar el tractament per protegir al fetus pot comprometre la vida de la dona. La incidència és de 1-3000 a 1-10000 embarassos i s'espera que augmenti, ja que la dona moderna retarda el primer embaràs. El diagnòstic es realitza més tardà que en les dones no embarassades. I l'objectiu del tractament és el mateix en les dues, el control local del càncer i la prevenció de metàstasis sistèmica. Encara que, en la dona embarassada s'han de seguir unes precaucions per evitar el dany fetal. La cirurgia no té risc de malformacions congènites encara que pot provocar avortament espontani i part prematur. La radioteràpia s'ha de posposar fins el postpart i la quimioteràpia està indicada després del 1r trimestre.
Objectiu	Identificar en la literatura evidències sobre la seguretat de l'administració de quimioteràpia en la dona embarassada amb càncer de mama i verificar els possibles efectes adversos en la mare i el fetus.
Conclusió	L'anàlisi d'aquest estudi queda limitat degut a la qualitat dels estudis inclosos, i al petit nombre de mostra que fa no es pugi fer una bona comparació amb la població general, i conèixer si la causa ha estat causal o per la quimioteràpia.
Font d'obtenció	LILACS

24. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy

Revista	The New England journal of Medicine
Any	2015
Autors	Frédéric Amant, Tineke Vandembroucke, Magali Verheecke, Monica Fumagalli, Michael J. Halaska, Ingrid Boere, M.D, Sileny Han, Mina, Mhallem Gziri, Fedro Peccatori, Lukas Rob, Christianne Lok, Petronella Witteveen,
País	Regne Unit
Disseny	Cas Control
Introducció	<p>A les dones que es diagnostica càncer durant l'embaràs, el factor estrès, la mateixa malaltia, proves de diagnòstic i tractament poden influir negativament en el desenvolupament fetal.</p> <p>El fàrmacs citotòxics poden travessar la barrera placentària en quantitats diferents, i això, repercuteix a la divisió cel·lular del fetus. Els estudis recomanen la quimioteràpia i desaconsellen la interrupció del embaràs.</p>
Objectiu	Avaluar l'estat general de salut, creixement, desenvolupament cognitiu, estructura i funció cardíaca dels nins fills de mares amb càncer i comparar els resultats amb nins d'un grup control.
Conclusió	<p>En general no es varen observar efectes adversos clars en el creixement o en la funció cognitiva o cardíaca dels nadons exposats a quimioteràpia dins l'úter.</p> <p>La interrupció del embaràs no es recomana com a opció terapèutica.</p> <p>La prematuritat és major en el grup prenatal però les complicacions d'aquests serà igual que la del grup control.</p>
Font d'obtenció	PubMed

25. Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated With Cancer Chemotherapy Use During Pregnancy

Revista	NTP. National Toxicology Program
Any	2013
Autors	Kembra L. Howdeshell, PhD, Michael D. Shelby, PhD Vickie R. Walker Kristina A. Thayer, PhD, Mary Wolfe, PhD. Danica Andrews Denise Lasko Lori White, PhD, Judy Stevens, Hatem Azim Jr, MD Elyce Cardonick, MD Richard L. Theriault, DO
País	Estats Units
Disseny	Revisió Sistemàtica
Introducció	La incidència de càncer durant l'embaràs és de 17 a 100 per cada 100.000 embarassos, s'espera que augmenti ja que les dones retarden la maternitat, i el càncer augmenta amb l'edat. Tant el càncer en si mateix com els diferents tractaments poden presentar riscos per la salut i la supervivència de la dona i el fetus. El tractament sempre sol involucrar algun quimioterapèutic i aquests es coneixen com a sospitosos de teratogenicitat fetal. La majoria dels informes d'aquests tema són casos controls i això dificulta la presa de decisions, ja que són d'evidència epidemiològica dèbil.
Objectiu	Proporcionar informació sobre, Malformacions congènites associades a tractament en el primer/segon/tercer trimestre, Pèrdua fetal espontània, Complicacions del embaràs, Pes i salut del recent nat i creixement i desenvolupament, Agents quimioterapèutics, Càncer més freqüents durant l'embaràs (mama)
Conclusió	El tractament amb quimioteràpia del càncer de mama depèn del moment del diagnòstic, s'ha de tenir en compte l'edat gestacional i l'afectació del tumor. Ha de ser un tractament interdisciplinar. S'han de avaluar els possibles riscos pel fetus i per la mare i escollir el millor tractament per augmentar els beneficis i disminuir els riscos.
Font d'obtenció	PubMed

26.A single-institution study of 117 pregnancy-associated breast cancers (PABC): Presentation, imaging, clinicopathological data and outcome

Revista	Diagnostic and Interventional Imaging
Any	2014
Autors	A.Langer, M.Mohallem, D.Stevens, R.Rouzier, F.Lerebours, P.Chérel
País	França
Disseny	Estudi descriptiu retrospectiu
Introducció	El càncer de mama durant l'embaràs (PABC) és aquell que es dona durant el transcurs de la gestació o fins un any després del part. La seva incidència és de 1/3000 a 1/10000 i va augmentant així com les dones retarden la maternitat. El PABC té un pronòstic desfavorable degut a l'edat jove de les pacients, al diagnòstic tardà i al estadi avançat.
Objectiu	Descriure les principals característiques clíniques, radiològiques i histològiques i el càncer de mama associat al embaràs, amb èmfasi en les imatges i dificultat de diagnòstic.
Conclusió	El diagnòstic del PABC s'ha de considerar davant qualsevol anomalia de les mames durant l'embaràs. Quan se diagnostica càncer s'han de tenir en compte molts de factors per reduir el risc pel fetus sense retardar el tractament de la mare
Font d'obtenció	PubMed

27. Management of pregnancy associated breast cancer with chemotherapy in a developing country

Revista	International Journal of Surgery Case Reports
Any	2015
Autors	Emmanuel A. Sulea, Festus Ewemade
País	Nigèria
Disseny	Revisió Bibliogràfica
Introducció	<p>El càncer de mama és una neoplàsia molt comú, però quan s'associa al embaràs la seva incidència disminueix, 1 de cada 3000 dones embarassades. És el càncer que es dona durant l'embaràs i fins un any després del part.</p> <p>El tractament amb quimioteràpia es considera segur a partir del segon trimestre.</p> <p>Hi ha estudis que argumenten casos semblants de supervivència del càncer associat al embaràs o a la població general, i altres que mostren un pitjor pronòstic relacionat amb l'embaràs, per casos avançats i afectació de ganglis limfàtics. A cops associat un a un diagnòstic tardà.</p>
Objectiu	Revisar els casos de càncer de mama durant l'embaràs tractats amb quimioteràpia intrapart.
Conclusió	La quimioteràpia durant el part té resultats exitosos en el naixement dels nadons, amb un desenvolupament saludable.
Font d'obtenció	PubMed

ANNEX II. Estructures que deriven de les tres capes germinals primàries.

ENDODERMA	MESODERMA	ECTODERMA
<ul style="list-style-type: none"> • Tub digestiu (menys boca i anus) • Glàndules • Bufeta urinària • Fetge • Vesícula biliar • Faringe • Trompa auditiva de Eustaqi • Amígdales • Laringe • Tràquea • Bronquis • Pulmons • Pàncrees • Tim • Pròstata • Vagina • vestíbul • Uretra. 	<ul style="list-style-type: none"> • Teixit muscular cardíac i esquelètic, major part del teixit muscular llis, cartílag, ossos i altres teixits connectius. • Sang, medul·la òssia vermella i teixit limfàtic. • Endoteli dels vasos sanguinis i limfàtics. • Dermis. • Túnica fibrosa i túnica vascular del ull • Oïda mitja • Mesoteli toràctic, abdominal i pèlvic. • Epiteli dels ronyons i urèters, de la cortesa suprarenal i de les gònades i conductes genitals. 	<ul style="list-style-type: none"> • Teixit nerviós. • Epidermis • Fol·licles pilosos • múscul erector del pel • Ungles • glàndules cutànies i mamàries. • Cristal·lí, còrnia i músculs intrínsecs del ull. • Oïda extern i intern. • Neuroepiteli dels òrgans sensitius. • Epiteli de la cavitat bucal i nasal, sinus paranasals, glàndules salivals i canal anal. • Epiteli de la glàndula pineal, hipòfisis i medul·la suprarenal.

ANNEX III. Malformacions més rellevants de cada un dels citotòxics per tractar el CMDE.

Citotòxic	Malformacions Congènites
Antraciclins	<p>Són la primera opció de tractament, es poden administrar en seguretat durant el segon i tercer trimestre de gestació, no provoquen resultats adversos en el desenvolupament del fetus(18)(24)(14).</p> <p>La taxa d'anomalies va ser similar a la població general, sent les més freqüents síndrome de Down, reflux uretral i peu equinovar(19).</p> <p>Els principals problemes a llarg termini van ser les al·lèrgies i els èczemes. A una edat de 7 anys els nadons exposats a antraciclins segueixen un desenvolupament saludable, tot i que hi ha pocs estudis a llarg termini.(5)</p> <p>Tenen un risc associat de cardiotoxicitat(10), podent causar miocardiopatia irreversible i insuficiència cardíaca congestiva, però tenen un pas transplacentària baix. La cardiotoxicitat depèn del tipus i del moment de l'administració(11)(4) no totes les antraciclins tenen la mateixa taxa de transferència transplacentària(24), a continuació és detalla cada una d'elles.</p>
Doxorrubicina	<p>La Doxorrubicina dona dosis indetectables(11)(25)(24) té un perfil de seguretat acceptable, per això és una de les més utilitzades durant l'embaràs(6)(26).</p> <p>Administrada durant el segon i tercer trimestre no augmenta el risc de teratogenicitat però si el naixement prematur i el baix pes al néixer(11)(6)(10)(24).</p> <p>La doxorrubicina s'associa a una taxa de malformacions durant el primer trimestre del 13%, entre aquestes destaquen les malformacions esquelètiques, anus imperforat i fístula rectovaginal(16).</p>
Epirubicina	<p>La Epirubicina dona dosis indetectables(11)(25)(24) té un perfil de seguretat acceptable, per això és una de les més utilitzades durant l'embaràs(6)(26).</p>

	<p>Administrada duran el segon i tercer trimestre no augmenta el risc de teratogenicitat però si el naixement prematur i el baix pes al néixer(11)(6)(10)(24).</p> <p>S'associa a una taxa del 20% en el primer trimestre, amb les complicacions més freqüents de malformacions esquelètiques importats i avortament involuntari. La taxa de complicacions durant el segon i tercer trimestre són similar a la població general, però destaquen ronyó poliquístic i peu equinovar.(16)</p> <p>Té una vida mitja més curta que la doxorubicina i per tant provoca menys efectes sistèmics i cardiotòxics (24)</p>
Idarrubicina	<p>La idarrubicina al ser més lipofílica creua amb més facilitat la barrera placentària i causa toxicitat fetal al segon trimestre(26)(24)</p> <p>Podent aparèixer dilatació cardíaca, hipertròfia miocardiaca, dilatació d'artèries coronàries o de l'aurícula-ventricle dret, petits defectes septals i conducte arteriós persistent(11)(16).</p>
Daunorubicina	<p>La daunorubicina dosis baixes, només s'han d'administrar quan no hi ha altre alternativa de tractament, ja que causen toxicitat cardíaca al tercer trimestre</p> <p>Podent aparèixer dilatació cardíaca, hipertròfia miocardiaca, dilatació d'artèries coronàries o de l'aurícula-ventricle dret, petits defectes septals i conducte arteriós persistent(11)(16).</p>
Citotòxic	Malformacions Congènites
Ciclofosfamida	<p>Les malformacions esquelètiques són freqüents després de l'exposició al primer trimestre, amb un índex del 18%, amb absència o hipoplàsia dels ossos de les mans i peus, sindactília dels dits de la ma, absència dels dits dels peus, polidactília, anomalies oculars, orelles enfonsades, paladar fos, atrèsia esofàgica, vena cava inferior anormal, estenosis pilòrica, agenèsia renal, calcificacions hepàtiques i malformacions cranials (16)(26).</p>

Citotòxic	Malformacions Congènites
5-fluorouracilo	Les principals malformacions es donen quan l'administració de 5-fluorouracilo és al primer trimestre i les més freqüents són, alteracions cranioencefàliques, malformacions esquelètiques i sindactília de mans i peus. També augmenta la taxa d'avortament espontani amb un 25% envers d'un 13% de la població general(16).
Citotòxic	Malformacions Congènites
Metotrexat	El metotrexat està contraindicat durant l'embaràs (14). Les malformacions més comuns són les craniofacials, del sistema esquelètic, retràs en el creixement i toxicitat en el desenvolupament, després de l'exposició en les setmanes 6 i 8 de gestació(16).
Citotòxic	Malformacions Congènites
Taxans	<p>L'administració de taxans durant l'embaràs és relativament segura quan s'administra a partir del segon trimestre ja que no provoca toxicitat fetal(22)(5)(7)(26)(18)(3)(14), fet avalat segons la Societat Europea d'Oncologia mèdica (ESCO), encara que, segons les pautes del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) no s'han d'administrar durant l'embaràs. La majoria dels nadons varen néixer sans, amb un pes i desenvolupament adequats i un Apgar dins els valors normals. (23)</p> <p>Els taxans es metabolitzen pel Citocrom P450 que augmenta entre un 50-100% durant el tercer trimestre i provoca una vida més curta de fàrmac reduint la toxicitat però també l'eficàcia, per això, les dosis convencionals pareixen insuficients per les dones embarassades (23).</p> <p>Per tant, es recomanen quan les antraciclins estan contraindicades(18), el paclitaxel és l'opció preferida envers el</p>

	docetaxel(6)(13).Tenen dades de seguretat limitada (9) (18) (19) i es posposen fins després del part, encara que de cada cop hi ha més evidència sobre la seva seguretat(10)
Docetaxel	La complicació més freqüent és la estenosis pilòrica i apareix una alta taxa de fetus petits per l'edat gestacional i baixos pesos al néixer. (16)
Paclitaxel	No provoca toxicitat i no mostra resultats fetals alterats(22) (25) hi ha falta de dades de toxicitat. (16)
Citotòxic	Malformacions Congènites
Agents de platí	Poden causar retràs en el desenvolupament del fetus, síndrome de dificultat respiratòria i deficiència auditiva.
Cisplatí	Té risc de restricció de creixement intrauterí (8.3%), oligohidramnis (5.6%) i polihidramnis (2.8%), naixement prematur (8.3%), dificultat respiratòria (8%) i anèmia neonatal (5.6%) .(22) I malformacions d'un 20% durant el primer trimestre, sent la microftàlmia una complicació freqüent.(16)
Carboplatí	Té risc de teratogenicitat del 25% en el 1r trimestre i de 1.3% en el 2n i 3r. Provoca toxicitat en els ossos(22)