

# Patología quirúrgica de la mama y su relación con la lactancia

## Surgical pathology of the breast and its relationship with lactation

Eddy Verónica Mora

### RESUMEN

*Los hallazgos anatómicos e histológicos de las lesiones de mama asociadas al embarazo/lactancia y las dificultades diagnósticas son discutidas. Estas lesiones incluyen el adenoma de la lactancia, mastitis, absceso, galactocele, fibroadenomas, cáncer y metástasis. En muchos casos no difieren de los hallazgos de las pacientes no gestantes, sin embargo, otras específicas de la gestación tienen hallazgos clínicos y ultrasonográficos sospechosos y son necesarias biopsias para el diagnóstico diferencial entre benigno o maligno. El cáncer de mama el cáncer gestacional (CG) es la neoplasia maligna más común del embarazo/lactancia, aumentando la incidencia en las últimas décadas. Se diagnostica en estadios clínicos avanzados. Su comportamiento en pacientes lactando es significativamente peor, con un acortamiento de la sobrevida global y aumento de la mortalidad asociada a metástasis. Su manejo posee*

*un reto exclusivo, un balance entre la salud fetal, el recién nacido y la materna y requiere un equipo multidisciplinario experimentado.*

**Palabras clave:** *Mama, gestación, lactancia, adenoma, mastitis, cáncer gestacional.*

### SUMMARY

*The anatomical and histological features of gestational-associated breast lesions (pregnancy and lactation) its difficulties in diagnosis are discussed. Breast lesions are detected during pregnancy and lactation (lactating adenoma, mastitis, abscesses, galactocele, fibroadenomas, breast cancer, and metastasis). The pregnancy-associated breast lesions did not differ from the features of non-pregnancy-associated breast lesions; however, some pregnancy-associated benign lesions had suspicious clinical and ultrasonographic features and core biopsy is necessary for differentiating benign from malignant. Pregnancy-associated breast cancer or Gestational cancer (GC) is the most common malignancy during pregnancy/breastfeeding with a rise in incidence in the last decades. This cancer is often advanced at the time of diagnosis. The lactating patients have an even worst outcome, with a shorter free disease survival and the biggest mortality associated with metastatic disease. Management of breast cancer during pregnancy poses unique challenges dictated by the balance of maternal versus fetal health and requires an expert multidisciplinary approach.*

**Keywords:** *Breast, pregnancy, lactation, adenoma, mastitis, gestational cancer.*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s3.14>

ORCID: 0000-0002-5976-0325

Anatomopatólogo. Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Titular de la UC Investigadora Titular del CIMBUC. Miembro Correspondiente Nacional de la ANM puesto N° 1.

Tel: +56943532786

E-mail: emora2@uc.edu.ve veroinmuno@gmail.com

**Recibido: 16 de agosto 2021**

**Aceptado: 6 de septiembre 2021**

## INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de una masa en la mama durante el embarazo o la lactancia es algo bastante común, la mayoría son lesiones benignas, específicamente inflamatorias, algunas ya se encontraban en la mama sin ser detectadas y se hacen evidentes con los cambios anatómicos y fisiológicos del embarazo. Se consideran lesiones asociadas a la gestación aquellas que aparecen durante el embarazo o hasta un año después del final del embarazo. De estas lesiones un tercio son cambios propios y específicos del embarazo y la lactancia, los dos tercios restantes son las patologías que se observan en mujeres de acuerdo con su edad, independientemente la gestación (1-3).

### Cambios micro anatómicos e histológicos de la mama gestante

La mama es un órgano muy particular, no está totalmente formada al nacer, pero que experimentará enormes cambios relacionados con la influencia hormonal (4).

Es una glándula apocrina modificada responsable de la nutrición y desarrollo inmunológico de los recién nacidos y la descendencia humana. Para comprender la patología de la mama durante la lactancia, es necesario comprender la microanatomía e histología normal de la mama y las modificaciones que se producen como consecuencia de la gestación y la lactancia. Salvo algunas excepciones, en este artículo nos vamos a referir como mama gestante a los cambios en la mama tanto durante el embarazo como en la lactancia (5,6).

La microanatomía consta de una unidad morfofuncional (Figura 1), la Unidad Ducto Lobular Terminal (UDLT) y un sistema de ductos. La UDLT está formada por los lóbulos mamarios, en estos se produce la secreción de la mama, mediante un proceso de secreción por decapitación. El producto de la secreción debe ser transportado por un sistema de ductos hacia el exterior, en el pezón. Los lobulillos se continúan con los ductos terminales, este conjunto representa la porción secretora de la glándula.

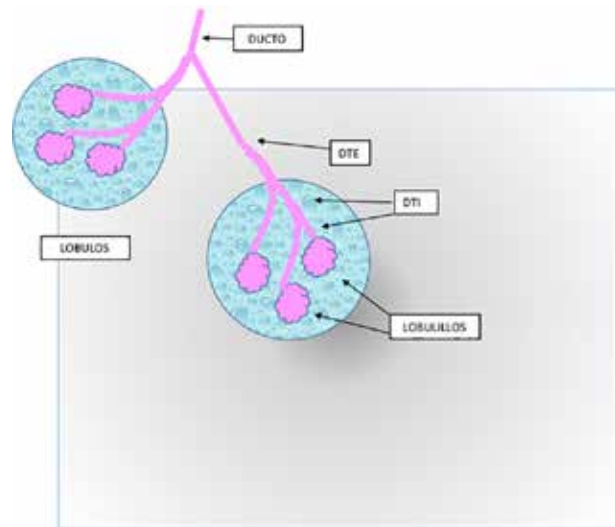


Figura 1. Esquema de la Unidad Ducto Lobular Terminal (UDLT), ducto terminal extralobular (DTE), ducto terminal intralobular (DTI).

Los ductos terminales se continúan con los ductos subsegmentarios y estos con los ductos segmentarios, ductos colectores o conductos galactóforos terminales los que desembocan en el pezón. Entre el conducto segmentarios y los ductos colectores, que se abren al pezón se encuentra un espacio dilatado conocido como el seno Lactífero (5).

La UDLT tiene una arquitectura muy característica, está formada por los lobulillos mamarios, rodeados por un estroma laxo mixoide altamente especializado, que responde activamente a los niveles hormonales y carece de fibras elásticas. Por el contrario, a medida que nos alejamos de los lobulillos, los diferentes ductos carecen de este estroma especializado. Esta arquitectura es extremadamente importante para el desarrollo y la función de la glándula mamaria.

En el pezón desembocan los ductos terminales, 5 o 6 orificios con numerosas glándulas sebáceas que se abren hacia el ducto de manera independiente de folículos pilosos y se acompaña de un estroma con el músculo pilo erector. Los tubérculos de Montgomery son

unas pequeñas formaciones nodulares que se hacen marcadamente hiperplásicas durante el embarazo, son de 15 a 20 y están formadas por los conductos lactíferos y glándulas sebáceas, responsables de la lubricación del pezón (7).

Es durante el embarazo cuando la mama asume su proceso de desarrollo, el cual se alcanza a plenitud durante la lactancia. Solo con el inicio del embarazo comienzan los cambios morfológicos y funcionales. Histológicamente los lobulillos aumentan significativamente de número y de tamaño, disminuyendo la cantidad de estroma mamario especializado. Durante el último trimestre y hacia el final del embarazo, prácticamente la mama está conformada casi exclusivamente por lobulillos. A finales del primer trimestre se reconocen vacuolas de secreción con material lipídico en el citoplasma con un incremento marcado de la actividad proliferativa (8).

Los cambios histológicos se mantienen mientras dure la lactancia (hasta 4 años después del parto). Una vez que cesa la lactancia, las células epiteliales se descaman, se acumulan en las luces de UDLT y los lobulillos, siendo fagocitadas por macrófagos. Los lobulillos se atrofian y disminuyen de tamaño y número y la mama disminuye significativamente su tamaño, sin embargo, nunca regresa al estado pregestacional (6,8-10).

Todos estos cambios fisiológicos impactan de manera importante tanto en la anatomía de la mama como los hallazgos imagenológicos e histológicos. La importancia del conocimiento de esta organización micro anatómica y funcional de la mama, es necesaria para entender el origen de las diferentes patologías de la mama durante la lactancia.

### Patología

Podemos dividir la patología de la mama durante la lactancia en aquellos procesos que están exclusivamente relacionados con la lactancia y patología neoplásica que se presenta durante el embarazo o la lactancia. Además, se pueden observar cambios semejantes a la gestación o la lactancia en pacientes que no embarazadas (1).

## Lesiones gestacionales/puerperales

### Adenoma de la lactancia

También conocido como cambios de la lactancia o hiperplasia lobular. Se trata de los cambios fisiológicos que se observan durante el embarazo/lactancia, pero acompañados de un nódulo palpable. Es más frecuente de las pacientes jóvenes embarazadas o amamantando, en la segunda o tercera década de la vida. Se trata de un nódulo único, bien delimitado, móvil e indoloro, menor de 3 centímetros que se presenta durante el tercer trimestre o en la lactancia. Afecta predominantemente a primigestas (11,12).

Histológicamente se caracteriza por una proliferación de acinos con células de citoplasma vacuolado, llenas de secreción lipídica y túbulos, todos con presencia de la capa de células mioepiteliales (Figura 2). Es una lesión de crecimiento lento y puede desaparecer después del parto, por lo que el diagnóstico histológico casi nunca es necesario. Las lesiones pueden ser múltiples e incluso presentarse en remanentes del tejido mamario localizados en la línea mamaria (Adenoma lactante inguinal) (13).

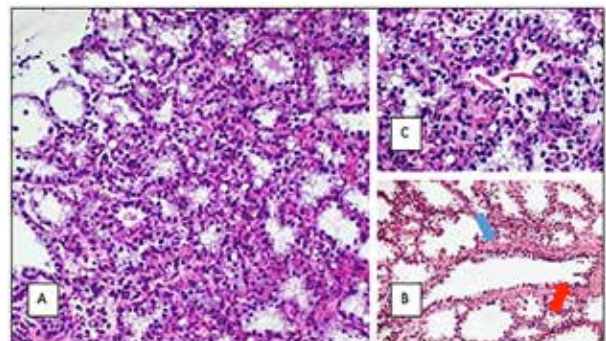


Figura 2. Adenoma de lactancia con proliferación acinar y abundante secreción luminal (A), estroma poco evidente (flecha azul) y células en forma de lápida (flecha roja) (B), células de citoplasma vacuolado por abundante secreción lipídica (C). (HE 10X,20X,40X).

El origen de estos nódulos está relacionado con los cambios hormonales del embarazo y la lactancia. El diagnóstico diferencial debe establecerse con lesiones benignas bien

delimitadas como el fibroadenoma, tumor filodes o neoplasias malignas bien delimitadas, como el carcinoma mucinoso o el antiguo carcinoma medular.

En estos casos se hace un seguimiento clínico e imagenológico de la paciente de manera que ante algún cambio sospechoso se puede hacer una biopsia para el diagnóstico histológico definitivo. Sin embargo, los riesgos de biopsias percutáneas durante el embarazo son hemorragias, infecciones y fístulas, por lo que el procedimiento debe estar bien justificado (4,11).

Un 5 % de los casos pueden presentar un infarto y experimentar un crecimiento rápido. Prácticamente cualquier neoplasia benigna de la mama puede sufrir un infarto debido al incremento agudo del riego sanguíneo, esto se asocia con necrosis, mitosis y calcificaciones que puede llevar a un diagnóstico errado de una neoplasia maligna (13-20).

### **Cambios de la lactancia, calcificaciones y cuerpos de Psamoma**

Las calcificaciones no son un hallazgo común de la mama lactante o post lactaciones. Se pueden observar calcificaciones durante un estudio de imágenes rutinario tanto en ductos como en lobulillos y están relacionadas con procesos de ectasis y apoptosis de la leche (21).

### **Agrandamiento de la mama axilar**

Restos embrionarios de tejido mamario pueden localizarse en la axila y toda la línea mamaria en 0,2-6 % de la población general, este es un tejido que puede sufrir exactamente los mismos cambios morfofuncionales de la mama durante embarazo y lactancia, por lo que se puede presentar aumento de tamaño y malestar e incluso galactorrea en caso de que exista un complejo areola pezón (22).

### **Aumento de tamaño de ganglios linfáticos intramamarios o axilares**

En el parénquima mamario no es raro encontrar ganglios linfáticos intramamarios, son redondos, bien delimitados, bilaterales y múltiples. Se

asocian con condiciones benignas como artritis reumatoide, procesos inflamatorios, linfomas o neoplasias malignas. Durante la lactancia estos ganglios van a sufrir un aumento de tamaño, esto puede estar relacionado con pequeñas estrías en el pezón. En caso de observarse cambios focales asimétricos o un nodo hipoecoico pérdida de hilio graso, son hallazgos sospechosos de malignidad, es recomendable una punción aspirativa o una biopsia percutánea para diagnóstico definitivo.

### **Obstrucción de ductos lactantes**

Como consecuencia de cambios en el patrón de alimentación o de procesos cicatriciales por cirugías o tratamientos previos se puede producir obstrucción de los ductos mamarios, retroareolares o en cualquier ducto. Si esta condición no se corrige con masajes y expresión de la leche, se puede complicar con una mastitis.

### **Mastitis**

La mastitis es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una condición inflamatoria de la mama que puede o no ir acompañada de infección. Se observa principalmente en la lactancia con una incidencia de 6,6 % a 33 %. La causa es la mala adherencia del recién nacido a la mama, con agrietamiento de los pezones lo cual es una vía retrógrada para el paso de bacterias. La ectasia de la leche y la obstrucción de los ductos provoca un medio para la proliferación bacteriana.

### **Absceso mamario**

Si la mastitis no es resuelta adecuadamente se produce el absceso mamario, el cual requiere drenaje o tratamiento quirúrgico.

### **Galactocele**

Es la lesión benigna más frecuente de la mama lactante y hasta el 50 % se observan en mamas no gestantes. Se puede ver desde el tercer trimestre, después del parto e incluso después del cese de la lactancia. Es causada por un ducto obstruido,

lo que lleva a una distensión proximal a la obstrucción, con ruptura y derrame del contenido de leche al tejido circundante. Los bordes de la lesión pueden ser variables de acuerdo con la presencia de componente inflamatorio periférico. Histológicamente se trata de una lesión quística con un revestimiento de epitelio plano o cúbico, asociado a un componente inflamatorio de linfocitos, plasmocitos y neutrófilos y residuos celulares. Se pueden realizar punciones para drenar el contenido.

## **Tumores**

### **Fibroadenomas**

Es el tumor más frecuente de la mama y más frecuente en las mujeres jóvenes. Es una neoplasia bifásica conformada por la proliferación de ductos y estroma mamario el cual es un tejido mesenquimático especializado, altamente hormono sensible. Durante el embarazo y el puerperio pueden experimentar incremento del flujo sanguíneo y en ocasiones experimentar infarto. Se caracteriza por un agrandamiento doloroso y súbito del fibroadenoma, con presencia de microcalcificaciones en los estudios imagenológicos, en ocasiones se pueden ver bordes irregulares y áreas quísticas, lo cual puede causar confusión con neoplasias malignas.

### **Tumores malignos**

La mama es el sitio más común de presentación de neoplasias malignas durante el embarazo y la lactancia, pueden ser tanto tumores primarios como metástasis.

El cáncer de mama en el embarazo y lactancia es muy raro, ocurre con una frecuencia de 1 cada 3 000 a 10 000 embarazos, siendo el 1 % a 3 % de todos los cánceres de mama. Se define como carcinoma de mama asociado al embarazo o cáncer gestacional (CG) (23,24).

Epidemiología: El CG se define como el cáncer de mama que ocurre durante el embarazo o un año después de este, representa el 6,9 % de todos los tumores en menores de 45 años y 15,6 % en menores de 35 años. Se ha observado un incremento de la frecuencia del CG durante

las últimas décadas, asociado al retraso de la maternidad de la mujer en la vida moderna. De esto podemos deducir que el CG tendrá una distribución bimodal, un grupo predominante en mujeres de 35 años y otro grupo de paciente gestantes tardías (25-28).

Una de las principales dificultades para entender esta enfermedad es que la frecuencia es muy baja y en muchos metaanálisis y revisiones sistemáticas tienen diferentes definiciones, algunos consideran el CG hasta 6 meses del posparto, otros 12 meses y otros 24 meses.

Diagnóstico: El método diagnóstico recomendado es el ultrasonido, se reporta una sensibilidad y valor predictivo positivo cercana al 100 % y permite toma de biopsias guiadas por imágenes. La mamografía, en caso de ser necesaria, tiene bajo riesgo de irradiación (4mGy), especialmente con el empleo del peto abdominal, sin embargo, al tratarse de pacientes más jóvenes con mamas más densas su sensibilidad diagnóstica oscila entre 25 %-75 % y en algunas revisiones hasta 81 %-90 %.

La utilidad clínica de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es cuestionable ya que el Gadolinio se asocia a malformaciones en ratas, su acumulación en el fluido amniótico tiene efectos desconocidos y los cambios gestacionales hacen que el contraste se acumule en la mama y la RMN sin contraste carece de valor diagnóstico. En Europa está aprobado el empleo de gadobenato dimeglumina and gadoterato de meglumina en pacientes embarazadas.

Hallazgos histológicos: Casi el 80 % de los tumores son carcinomas invasivos de tipo no especiales (conocidos como ductales NOS) y tumores poco diferenciados (grado III).

Existen diferencias significativas con respecto a los biomarcadores de pronóstico entre el CG comparados con tumores en pacientes con cáncer no gestacional (CNG). Son tumores no hormono dependientes ya que el 67 % no expresan receptores de estrógeno y progesterona, entre 20 % y 30 % son tumores triple negativos, más del 20 % expresan HER2 y menos subtipos luminal A. Esto es contradictorio con los elevados niveles hormonales de estrógeno y progesterona durante el embarazo, por lo que la tumorigénesis y progresión debe estar relacionada con otros

factores (25,27-34).

Se ha propuesto que los altos niveles de estrógeno circulante actúan sobre el estroma mamario altamente especializado y no sobre el epitelio, culminando en el desarrollo de tumores de mama receptores de estrógeno negativo. Se ha observado un incremento en el riesgo de desarrollar tumores de mama, con receptores hormonales negativos, el año siguiente a la culminación del embarazo.

En modelos experimentales la disminución farmacológica de los niveles circulantes de estrógenos disminuye el riesgo de desarrollar cáncer hormono negativo. Otros efectos del estrógeno circulante son el aumento de la angiogénesis tumoral por la movilización y el reclutamiento de las células derivadas de la médula ósea hacia la masa tumoral y la estimulación de la producción de los fibroblastos asociados al cáncer (CAF), componentes de la matriz extracelular tumoral que expresan un conjunto de biomarcadores importantes en la regulación inmune del microambiente tumoral (TME) (35-39).

Toda paciente con cáncer de mama menor de 40 años o en menores de 50 con cáncer de mama triple negativo independientemente si se trata de un CG o no, se debe hacer un estudio de panel de genes de cáncer de ovario y mama hereditario, el BRCA 1 y 2, TP53 (síndrome de Li-Fraumeni), STK11 (Síndrome de Peutz-Jeghers), CDH1 (Síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario), PTEN (Síndrome de Cowden) o PALB2 y con genes de moderada penetrancia como ATM, CHEK2, BRIP1, RAD51C o RAD51D (40-43).

La predisposición genética al cáncer de mama en pacientes embarazadas o amamantando es mayor que en la población general, las portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2 tiene un riesgo de 50-80 % de desarrollar cáncer de mama y 16 %-65 % de riesgo de por vida de desarrollar cáncer de ovario, mucho mayor que en la población no gestante. El conocimiento de si la paciente es portadora de mutaciones de BRCA1 y BRCA2 y otros genes es importante para decidir el tipo de cirugía de mama, decidir cirugías reductoras de riesgo incluyendo el cáncer de ovario y tratamiento con PARP (poli-ADP ribosa polimerasa) en enfermedad metastásica, al culminar el embarazo (26,44).

**Tratamiento:** El tratamiento del CG es semejante al cáncer no gestacional, sin embargo, tiene una diferencia muy importante, el reto único que significa un balance entre la salud materna y el bien estar fetal. No se ha demostrado de que el aborto terapéutico mejore la sobrevida de la paciente (24,45,46).

**Tratamiento quirúrgico:** La mastectomía total o parcial con cirugía de la axila es bastante segura desde el principio del embarazo, especialmente después de la semana 12, sin embargo, el incremento de riesgo de aborto hace que el tratamiento quirúrgico se realice en el segundo y tercer trimestre seguido de la radioterapia después del parto.

La lactancia materna después del tratamiento con radioterapia, tanto por el cáncer gestacional, como el no gestacional, puede modificar la lactancia materna, esto dependerá de la cirugía realizada, es decir, la cantidad de mama residual y la dosis de radioterapia, el volumen de leche materna disminuye hasta en 50 %, sin afectarse la mama contralateral. Entre los factores de esta disminución está el consejo médico en contra de la lactancia, rechazo del recién nacido por la mama tratada, falta de consejo e información a la madre.

El tratamiento sistémico con quimioterapia y anticuerpos monoclonales están contraindicados en la lactancia materna, en estos casos se debe ponderar el riesgo y necesidades de tratamiento de la madre, que ameriten suspender la lactancia materna. Hay muy escasa información disponible en relación con la composición de la leche materna posterior al tratamiento sistémico con quimioterapia o anticuerpos monoclonales, por radioterapia y postratamiento quirúrgico (47-51).

**Pronóstico:** Estos tumores se consideran de mal pronóstico por diversas razones, en primer lugar, algunos estudios muestran la incidencia en mujeres más jóvenes (35 años) y el diagnóstico en estadios clínicos más avanzados.

La causa principal del diagnóstico tardío es la confusión con los cambios anatómicos, histológicos y hormonales gestacionales y durante la lactancia. Los tumores tienen un tamaño de 3,5 cm o más al momento del diagnóstico y esto se asocia con un mayor riesgo de invasión linfovascular y metástasis ganglionar (52-57).

En el caso específico del cáncer de mama diagnosticado en la mama lactando, tiene un curso biológico más agresivo, con mayor mortalidad y acortamiento del tiempo libre de recaída y mayor mortalidad por enfermedad metastásica. Las células adiposas del estroma lactante expresan niveles más altos de citoquinas inflamatorias que son altamente angiogénicas y promotoras del crecimiento, lo que lleva a tumores más agresivos. El microambiente de lactancia es un fuerte impulsor de la progresión tumoral, las células adiposas estromales expresan niveles más altos de citoquinas inflamatorias con funciones angiogénicas y promotoras del crecimiento, tienen una fase de involución más corta y un ambiente pseudoinflamatorio con propiedades promotores de tumor (10,49,58,59).

Además de las complejidades propias de esta enfermedad se presenta la necesidad de plantear un tratamiento que considere tanto a la madre como al hijo. Debido a que muchas drogas utilizadas en el tratamiento sistémico del cáncer son teratogénicas, las dificultades en los estudios de imágenes y el tratamiento quirúrgico, todo esto es en parte responsable del retardo en el diagnóstico, retardo en el tratamiento y peor pronóstico (49,50,54,60,61).

### **Neoplasias secundarias (metástasis)**

Las metástasis representan el 1,7 a 6,6 % de todos los tumores malignos de la mama durante el embarazo y el puerperio. Aunque prácticamente cualquier tumor puede metastatizar a la mama, la gran mayoría son de la mama contralateral. Otras lesiones secundarias son linfomas y leucemias, melanomas y carcinoma de pulmón. Las metástasis generalmente son múltiples, tienen características imagenológicas y clínicas sospechosas y se pueden diagnosticar con biopsias percutáneas.

### **CONCLUSIÓN**

Los cambios gestacionales de la mama, entendidos como los cambios asociados tanto a la gestación como la lactancia, son modificaciones anatómicas, fisiológicas e histológicas que hacen

difícil la interpretación de los hallazgos clínico y patológicos, aun por los más expertos. Las lesiones benignas y los cambios fisiológicos pueden ser interpretados de manera adecuada con especialistas experimentados y una información clínica completa. Sin embargo, las lesiones malignas representan un verdadero reto ya que el CG es una lesión de peor pronóstico y difícil tratamiento.

### **Recomendaciones**

Un examen de las mamas cuidadoso tanto durante el control prenatal y durante el puerperio, que permita detectar lesiones potencialmente sospechosas o la aparición de signos de alarma.

Ante la presencia de nódulos que se prolongan más de 2 a 4 semanas se debe considerar estudios ultrasonográficos y un examen clínico cuidadoso que permitan la realización de biopsias percutáneas para un diagnóstico histológico precoz.

En neoplasias malignas diagnosticadas durante la lactancia, considerar los riesgos del retardo en el tratamiento en la salud materna y ponderar este en relación con mantener la lactancia.

No olvidar a la necesidad de realizar una consulta genética y estudios de genes responsables del cáncer de mama y ovario hereditario, el cual es más frecuente en pacientes con CG.

Finalmente, el manejo es multidisciplinario entre obstetras, oncólogos, perinatólogos, cirujano y en centros con experiencia en CG.

### **Agradecimientos**

A los Dra. María Capetillo (Anatomopatóloga), Dr. José Rafael Prince (Cirujano Oncólogo), Dra. Liliana Castillo (Oncólogo Médico), Dr. Fabio de Lima (Radioterapeuta) por sus valiosos consejos para la realización de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Pathology Outlines - Pregnancy / lactation n.d. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastpregnancylactation.html> (consultado en August 11, 2021).
2. Son EJ, Oh KK, Kim EK. pregnancy-associated breast disease: radiologic features and diagnostic dilemmas. *yonsei med j*. 2006;47:34-42.
3. Odedina SO, Ajayi IO, Adeniji-Sofoluwe A, Morhasonbello IO, Huo D, Olopade OI, et al. a longitudinal study of the prevalence and characteristics of breast disorders detected by clinical breast examination during pregnancy and six months postpartum in Ibadan, Southwestern Nigeria 11 Medical and Health Sciences 1112 Oncology and Carcinogenesis 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. *BMC Womens Health*. 2018;18.
4. Lee SE, Bae YK. Breast lesions during pregnancy and lactation: a pictorial essay. *Ultrasonography*. 2020; 39:298.
5. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252:3-7.
6. Truchet S, Honvo-Houéto E. Physiology of milk secretion. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017; 31:367-84.
7. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book - John R. Goldblum, Laura W. Lamps, Jesse McKenney, Jeffrey L Myers - Google Libros n.d. <https://books.google.cl/books?id=-7ZEDwAAQBAJ&pg=PA1512&lpg=PA1512&dq=McCarty+KS,+Nath+M.+Breast.+In:+Sternberg+SS,+ed.+Histology+for+Pathologists.+Philadelphia:+Lippincott-Raven;+1997:71-82.+11.+Joshi+K,+Smith+JA,+Perusinghe&source=bl&ots=w3oPy2eWRs&sig=ACFu3U03TVcoH21mqsx0HIJAGI4pT1hjA&hl=es&sa=X&ved=2ahUKewiOyvie9KzyAhVaIbkGHV2NBXQQ6AF6BAGCEAM#v=onepage&q&f=false> (consultado en August 9, 2021).
8. Battersby S, Anderson TJ. Proliferative and secretory activity in the pregnant and lactating human breast. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol*. 1988;413(3):189-196.
9. Jindal S, Gao D, Bell P, Albrektsen G, Edgerton SM, Ambrosone CB, et al. Postpartum breast involution reveals regression of secretory lobules mediated and tissue-remodeling. *Breast Cancer Res*. 2014;16.
10. Battersby S, Anderson TJ. Histological changes in breast tissue that characterize recent pregnancy. *Histopathology*. 1989;15(4):415-419.
11. Baker TP, Lenert JT, Parker J, Kemp B, Kushwaha A, Evans G, et al. Lactating adenoma: A diagnosis of exclusion. *Breast J*. 2001;7(5):354-357.
12. Nebreda IB, Vidal MAC, Fraile M, Canales L, González C, Giménez N, et al. Lactating adenoma of the breast. *J Hum Lact*. 2016;32:559-562.
13. Moulaz IR, Oliveira FSS de, Silva EC da, Machado JM, Santos MCLFS. Giant lactating adenoma. *Autops Case Rep*. 2021;11.
14. Reeves ME, Tabuenca A. Lactating adenoma presenting as a giant breast mass. *Surgery*. 2000;127:586-588.
15. Choudhury M, Singal MK. Lactating adenoma - Cytomorphologic study with review of literature. *Indian J Plant Pathol Microbiol*. 2001;44:445-448.
16. Phung HT, Nguyen LT, Nguyen H van, Nguyen C van, Nguyen HT. Aggressive lactating adenoma mimicking breast carcinoma: A case report. *Internat J Surg Case Reports*. 2020;70:17-19.
17. Prasaad PR. Fine needle aspiration cytologic diagnosis of lactating adenoma: Report of two Cases. *J Clin Diag Res: JCDR*. 2013;7:2417-2418.
18. Szabo J, Garcia D, Ciomek N, Margolies L. Spuriously aggressive features of a lactating adenoma prompting repeated biopsies. *Radiology Case Reports*. 2017;12:215.
19. Teng CY, Diego EJ. Case report of a large lactating adenoma with rapid antepartum enlargement. *Internat J Surg Case Reports*. 2016;20:127-129.
20. Rosen's Breast Pathology - Google Books n.d. [https://books.google.tg/books?id=\\_DJvdehOkzgC](https://books.google.tg/books?id=_DJvdehOkzgC) (consultada el 11 de julio, 2021).
21. Torous VF, Schnitt SJ, Collins LC. Benign breast lesions that mimic malignancy. *Pathology*. 2017;49(2):181-196.
22. F Bray JFISRSLTAJ. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
23. Lyons TR, Schedin PJ, Borges VF. Pregnancy and breast cancer: When they collide. *J Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2009;14:87-98.
24. Suelmann BBM, van Dooijeweert C, van der Wall E, Linn S, van Diest PJ. Pregnancy-associated breast cancer: Nationwide Dutch study confirms a discriminatory aggressive histopathologic profile. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(3):699-704.
25. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, Saunders C, Peccatori F, Cardoso F, et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast*. 2015;24:201-207.
26. Han BY, Li XG, Zhao HY, Hu X, Ling H. Clinical features and survival of pregnancy-associated breast cancer: a retrospective study of 203 cases in China. *BMC Cancer*. 2020;20(1):244.
27. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: Results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet*



- Gynecol MFM. 2003;189:1128-1135.
28. Clinical subtypes and prognosis of pregnancy-associated breast cancer: results from the Korean Breast Cancer Society Registry database. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;172(1):113-121.
  29. Bae SY, Kim SJ, Lee J, Lee ES, Kim EK, Park SM, et al. Clinical characteristics and prognosis of pregnancy-associated breast cancer: Poor survival of luminal B subtype. *Oncology (Switzerland).* 2018;95:163-169.
  30. Botha MH, Rajaram S, Karunaratne K. Cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2018;143:137-142.
  31. Macdonald HR. Pregnancy associated breast cancer. *Breast J.* 2020;26:81-85.
  32. Lee GE, Mayer EL, Partridge A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163(3):417-421.
  33. Suleman K, Osmani AH, Hashem H, Twegieri T, Ajarim D, Jastaniyah N, et al. Behavior and outcomes of pregnancy associated breast cancer. *APJCP.* 2019;20:135.
  34. Chen PY, Wei WF, Wu HZ, Fan LS, Wang W. Cancer-associated fibroblast heterogeneity: A factor that cannot be ignored in immune microenvironment remodeling. *Front Immunol.* 2021;12:671595.
  35. Gupta PB, Proia D, Cingoz O, Weremowicz J, Naber SP, Weinberg RA, et al. Systemic stromal effects of estrogen promote the growth of estrogen receptor-negative cancers. *Cancer Res.* 2007;67:2062-2071.
  36. Oliveira M de MS, Salgado C de M, Viana LR, Gomes-Marcondes MCC. Pregnancy and cancer: Cellular biology and mechanisms affecting the placenta. *Cancers.* 2021;13.
  37. Slepicka PF, Cyrill SL, Dos Santos CO. Pregnancy and breast cancer: Pathways to understand risk and prevention. *Trends Mol Med.* 2019;25(10):866-881.
  38. Rumford M, Lythgoe M, McNeish I, Gabra H, Tookman L, Rahman N, et al. Oncologist-led BRCA 'mainstreaming' in the ovarian cancer clinic: A study of 255 patients and its impact on their management. *Sci Rep.* 2020;10:1-9.
  39. Gallagher S, Hughes E, Kurian AW, Domchek SM, Garber J, et al. Comprehensive Breast Cancer Risk Assessment for CHEK2 and ATM Pathogenic Variant Carriers Incorporating a Polygenic Risk Score and the Tyrer-Cuzick Model. *JCO Precis Oncol.* 2021;5:PO.20.00484.
  40. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, et al. Cancer Risks Associated with Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J Clin Oncol.* 2020;38(7):674-685.
  41. Barnes DR, Rookus MA, McGuffog L, Leslie G, Mooij TM, Dennis J, et al. Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *Genet Med.* 2020;22(10):1653-1666.
  42. Chen J, Prasath V, Axilbund J, Habibi M. Concerns of Hereditary Breast Cancer in Pregnancy and Lactation. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1252:129-132.
  43. Basta P, Bak A, Roszkowski K. Cancer treatment in pregnant women. *Wspolczesna Onkologia.* 2015;19:354-360.
  44. Cordeiro CN, Gemignani ML. Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary. *Breast J.* 2017;23:200-205.
  45. McCullough L, Ng A, Najita J, Janov A, Henderson T, Mauch P, et al. Breastfeeding in survivors of Hodgkin lymphoma treated with chest radiotherapy. *Cancer.* 2010;116:4866-4871.
  46. Bhurosy T, Niu Z, Heckman CJ. Breastfeeding is Possible: A Systematic Review on the Feasibility and Challenges of Breastfeeding Among Breast Cancer Survivors of Reproductive Age. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(7):3723-3735.
  47. 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):324-334.
  48. Pistilli B, Bellettini G, Giovannetti E, Codacci-Pisanelli G, Azim HA, Benedetti G, et al. Chemotherapy, targeted agents, antiemetics and growth-factors in human milk: How should we counsel cancer patients about breastfeeding? *Cancer Treat Rev.* 2013;39:207-211.
  49. Zagouri F, Sargentanis TN, Chrysikos D, Dimitrakakis C, Tsigginou A, Zografos CG, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: A Systematic Review. *Clin Breast Cancer.* 2013;13:16-23.
  50. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: Assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer.* 2003;98:1055-1060.
  51. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):45-51.
  52. Johansson ALV, Weibull CE, Fredriksson I, Lambe M. Diagnostic pathways and management in women with pregnancy-associated breast cancer (PABC): no evidence of treatment delays following a first healthcare contact. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174:489-503.
  53. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Giermek J, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: Results from an international collaborative study. *J Clin Oncol.* 2013; 31:2532-2539.
  54. Hartman EK, Eslick GD. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after

## PATOLOGÍA QUIRÚRGICA DE LA MAMA

- pregnancy: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160:347-360.
55. Gooch JC, Chun J, Kaplowitz E, Guth A, Axelrod D, Shapiro R, et al. Pregnancy-associated breast cancer in a contemporary cohort of newly diagnosed women. *Breast J.* 2020;26:668-671.
56. Butt S, Borgquist S, Anagnostaki L, Landberg G, Manjer J. Breastfeeding in relation to risk of different breast cancer characteristics. *BMC Research Notes.* 2014;7:216.
57. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, Stavrou E, Black K, Morris J, et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: A population-based linkage study. *BJOG.* 2012;119:1572-1582.
58. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Goldwasser F. Use of platinum derivatives during pregnancy. *Cancer.* 2008;113:3069-3074.
59. Framarino-dei -Malatesta M, Sammartino P, Napoli A. Does anthracycline-based chemotherapy in pregnant women with cancer offer safe cardiac and neurodevelopmental outcomes for the developing fetus? *BMC Cancer.* 2017;17.