U.PORTO

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Relatório tipo *Case Report*

Mestrado Integrado em Medicina

CANCRO DA MAMA E GRAVIDEZ, A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Joana de Castro Pereira e Rocha

Orientador: Dr. Franklim Marques

Porto 2010

Resumo

O cancro da mama é a neoplasia mais comum na mulher, sendo também a mais comum no período da gravidez. A incidência tem aumentado constantemente nas últimas décadas, mas a mortalidade parece estar a diminuir, sugerindo benefício do diagnóstico precoce e tratamentos mais efectivos.

O cancro da mama durante a gravidez é raro, mas infelizmente muitas vezes apresenta-se com gânglios axilares positivos e de grande tamanho.

Existem vários factores de risco associados com o cancro da mama na gravidez. As primigestas e as mulheres na faixa dos 30 anos são as mais afectadas.

O diagnóstico é muitas vezes atrasado porque nem a mulher nem o médico suspeitam de malignidade. As alterações fisiológicas da gravidez podem mascarar um cancro da mama, contribuindo para um diagnóstico mais tardio e em estádio mais avançado. A investigação da mama deve ser semelhante à da mulher não grávida, com as devidas protecções. A biópsia é fundamental para a confirmação histológica. A avaliação do estadiamento da mulher grávida com cancro deve ser guiada pelo estádio clínico da doença, com a opção de uso da ecografia e ressonância magnética sem contraste. A documentação da presença de metástases pode alterar o plano de tratamento e influenciar a decisão da doente com respeito a manter a gravidez. A estimativa da data do parto pode ajudar no planeamento da terapêutica sistémica e radioterapia. A consulta materno-fetal deve incluir conselhos sobre a manutenção e terminação da gravidez.

O seguimento das doentes é uma etapa muito importante. O risco de recidiva é maior nos primeiros cinco anos.

Em contexto desta temática, é abordado um caso clínico de uma grávida na qual é diagnosticado cancro da mama no primeiro trimestre de gravidez.

Palavras chave: cancro da mama, gravidez, interrupção da gravidez, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia.

Introdução

Epidemiologia

As neoplasias epiteliais da mama são responsáveis por cerca de 33% de todos os cancros nas mulheres.[1] A proporção da doença entre mulheres e homens é de 150:1. [1]

O cancro da mama parece ser uma doença dependente de hormonas, estando estas relacionadas na vida da mulher com três momentos de maior impacto na incidência de cancro: a idade da menarca, a idade da primeira gestação a termo e a idade da menopausa.

O carcinoma da mama é uma das neoplasias mais comummente diagnosticadas durante a gravidez. Enquanto em estudos mais antigos estimou-se o seu desenvolvimento em 2,2 por 10000 gravidezes, actualmente estima-se que o aparecimento de carcinoma da mama na gravidez seja cerca de 1 em 1000 gravidezes, provavelmente porque a idade da primeira gravidez é mais tardia. [2,3,4]

Neoplasia da mama na gravidez é definida como qualquer carcinoma da mama diagnosticado durante a gravidez ou durante o primeiro ano pós-parto, e constitui a neoplasia mais comum durante este período. Cerca de 3% dos cancros da mama são diagnosticados durante a gravidez entre os 23 e os 47 anos de idade, com uma média de idade de 33 anos.[5,6,7]

Factores de Risco

Existem vários factores de risco relacionados com o cancro da mama, nomeadamente o aumento da idade, história familiar, exposição a hormonas (endógenas e exógenas), dieta (ingestão de gorduras), doença benigna da mama, e factores ambientais (radiações ionizantes). A história familiar é um forte factor de risco em cerca de 30% das mulheres e cerca de 5 a 10% dos cancros da mama são hereditários. [2] O risco de cancro da mama aumenta 1,5 a 3 vezes mais nas mulheres cuja mãe ou irmã tem/tiveram cancro da mama, sendo estes valores influenciados por outras variáveis como a idade do diagnóstico. Uma mulher cuja mãe teve cancro da mama numa idade muito tardia tem um risco menor. Mutações nos genes supressores tumorais BRCA-1 e BRCA-2 aumentam o risco de cancro da mama e do ovário, e são herdadas de forma autossómica dominante com penetrância variável, sendo o risco estimado em 26 a 85%.[2]

As hormonas reprodutoras femininas também estão relacionadas com o risco de cancro da mama (2%), nomeadamente a menarca precoce, nuliparidade, primeira gravidez em idade tardia, menopausa tardia, obesidade e terapia de substituição hormo-

nal. O funcionamento dos ovários tem um papel importante no risco de cancro da mama, tendo-se verificado que uma ooforectomia precoce tem efeito protector no risco de cancro da mama nas mulheres com mutação BRCA-1 e 2. [2]

Estima-se que haja um aumento do risco de a mulher ter cancro da mama durante a gravidez, se esta for adiada para a faixa dos 30 anos[8], aumentando 2 a 5 vezes o risco de cancro da mama comparativamente às mulheres que têm o primeiro filho aos 18 anos.[2,9,10]

O risco de cancro da mama na gravidez é maior nas primigestas. Nas mulheres com mais filhos o risco também existe apesar de ser mais baixo.[7]

Uma doente considerada de alto risco engloba uma ou mais das seguintes condições: mutações BRCA-1 ou 2, história familiar positiva, irradiação ionizante da mama, carcinoma lobular *in situ* (LCIS) ou hiperplasia atípica na biópsia.

Diagnóstico

Perante a presença de uma anormalidade clinicamente suspeita ou mamograficamente detectada devemos proceder à biopsia, que é a técnica *gold standard*. Deve ser preferida a *core* biopsia à citologia aspirativa (CBA) pois permite diferenciar cancro invasivo de carcinoma ductal *in situ* (DCIS), determinar os receptores de estrogénio e progesterona (ER e PR) e o HER-2 (receptor do factor de crescimento epidérmico).

A ecografia com sonda de alta frequência é utilizada para distinguir tumores sólidos de quistos, avaliar lesões que são difíceis de visualizar na mamografia, e serve de guia para a biopsia, mas não permite visualizar microcalcificações e é muito dependente do utilizador. [11]

A mamografia permite ver microcalcificações e utiliza duas incidências (crânio-caudal e oblíqua médio-lateral).[8]

A ressonância magnética (RMN) com contraste paramagnético tem grande sensibilidade mas baixa especificidade na detecção de cancro da mama. Pode ser um exame muito importante para a avaliação das mulheres jovens com alto risco de cancro da mama, para esclarecer áreas anormais vistas na mamografia, pós-cirurgia e pós-radioterapia, para determinar a extensão do tumor após o diagnóstico e assim ajudar na cirurgia conservadora, para avaliar tecido mamário denso (mulheres jovens), e avaliar anomalias palpáveis mas que não são detectadas na mamografia. A RMN nem sempre distingue com facilidade patologia maligna de benigna nem detecta microcalcificações.[8]

A Tomografia por Emissão de Positrões (PET) é uma técnica na qual é injectado fluorodesoxiglicose marcada com material radioactivo que é captado pelas células tumorais, permitindo localizar as áreas neo-

plásicas. Não está provada a sua utilidade na investigação do cancro primário da mama. [8]

Durante a gestação e lactação, a normal hiperplasia ductal e glandular faz com que a mama fique mais densa e de difícil avaliação à palpação. [12] O aumento da concentração de estrogénios na mama leva ao aumento de 2,5 no risco de cancro da mama na gravidez e as dificuldades em fazer um bom exame físico levam a um diagnóstico mais tardio.[13]

O diagnóstico de cancro da mama na grávida é geralmente realizado após palpação mamária de uma tumefacção que requer investigação acrescida.[14] Uma lesão/tumefacção que aparece na mama durante a gravidez exige a realização de uma biópsia antes de assumir que se trata de uma lesão benigna.[2] A biópsia aspirativa por agulha fina tem boa sensibilidade para carcinoma da mama.[15] A *core* biópsia e biópsia excisional são as técnicas *gold standard* para o diagnóstico de carcinoma invasivo e devem ser realizadas.[11] Alguns autores defendem que a *core* biópsia é o meio que deve ser utilizado numa tumefacção palpável ou suspeita, por ser mais sensível.[16] A lactação deve ser interrompida imediatamente antes da biópsia para reduzir o risco de formação de abcessos e fístulas.[17]

Na mulher grávida, a ecografia e a mamografia com avental de protecção são exames de diagnóstico seguros constituindo meios de investigação para diferenciação de tumefacções.[18]

A mamografia não é muito utilizada devido à densidade elevada na mama durante a gravidez.[19] A ecografia pode confirmar a presença de uma tumefacção dominante [2], e como tem alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico de cancro da mama na gravidez, é considerada como *gold standard* na avaliação de uma tumefacção palpável durante o período da gravidez e lactação.[9]

A RMN não é utilizada durante a gravidez pelos potenciais riscos de toxicidade do gadolínio e sobreaquecimento do feto[20]. Verificou-se que o gadolínio atravessa a placenta e causa malformações em ratos[21,16] e portanto não deverá ser usado em humanos.

As radiações ionizantes podem levar à morte do embrião no período da implantação (primeiras 2 semanas) e no período imediato pós-implantação. Se houver exposição às radiações ionizantes durante a organogénese (até às 8 semanas de gestação), e se exceder a dose de 0,05Gy, há risco de malformação, microcefalia, atraso no crescimento intrauterino e atraso mental.[22] Até às 15 semanas de gestação, o atraso mental ainda constitui uma possibilidade quando são utilizadas doses de radiação superiores a 0,06-0,31 Gy. Entre as 15 e as 25 semanas de gestação, a dose crítica associada a atraso mental é 0,28Gy.[23] Uma radiografia ao tórax é permi-

tida desde que a dose não ultrapasse os 0,0001Gy. [24]A realização de uma tomografia computorizada (TC) na zona superior do abdómen pode ser considerada se não ultrapassar os 0,0036Gy e uma TC na zona inferior do abdómen não poderá ser realizada.[21] A mamografia bidimensional com a devida protecção é considerada segura, expondo o feto a 0,004Gy, mantendo-se dentro do valor limite aceitável.[25,26]

Qualquer tumefacção palpável na gravidez que persista por mais de 2 a 4 semanas deve ser avaliada por ecografia diagnóstica seguida de biopsia guiada.[27,28]

Prognóstico

Um atraso no diagnóstico de cancro da mama faz com que as grávidas apresentem doença num estadio mais avançado, muitas vezes porque a hipótese de tumor mamário não é considerada.[1] Durante a gravidez a mama sofre alterações, nomeadamente edema, retenção de água, hipervascularização, hiperplasia lobular e glandular, e aumento da mama, sob a influência dos estrogénios, progesterona, prolactina e lactogénio placentário humano, havendo por isso maior dificuldade em detectar uma neoplasia. A presença de uma tumefacção da mama pode ser atribuída a alterações do normal desenvolvimento mamário na gravidez. Consequentemente, o diagnóstico pode ser atrasado, com um estádio mais avançado, e correspondente pior prognóstico.

Patologia

Podemos dividir o cancro da mama em carcinomas epiteliais não invasivos e invasivos.

Podemos ainda encontrar outros tipos de tumores raros como: linfomas, tumores do tecido conjuntivo e do tecido conectivo misto: tumores filóides benignos ou malignos, carcinossarcoma, angiossarcoma, e os não específicos.[29]

O tipo histológico mais prevalente na gravidez é o carcinoma ductal invasivo, com uma prevalência de 75 a 90%, seguido pelo carcinoma lobular invasivo, e pelo carcinoma inflamatório, sendo este relativamente raro (até 4%).

A maioria são tumores de alto grau.[30] Normalmente, os receptores de estrogénio e progesterona são negativos.[9]

Geralmente, o HER-2 é expresso em 10 a 25% dos carcinomas da mama e em 25 a 50% nas mulheres com 35 anos ou menos.[31]

Estadiamento

O estadiamento do cancro da mama é muito importante permitindo direccionar a decisão terapêutica e estimar o prognóstico. Usa-se a classificação TNM (T- tumor primário, N- gânglios regionais e M- metástases à distância). Assim, podemos agrupar o carcinoma em quatro estádios, conforme 7ª

edição (2010) da AJCC, *Cancer Staging Manual*.

Tratamento

Terapia Conservadora da mama

O objectivo desta terapêutica consiste em cirurgia conservadora e radioterapia (RT) que consiga equivalente sobrevivência à mastectomia com preservação da aparência cosmética e baixas taxas de recorrência.

Nesta terapêutica são considerados como importantes factores de risco para recorrência local: os factores inerentes à própria doente, o carcinoma em si e o tratamento. Os factores inerentes à própria doente dividem-se em idade da doente e susceptibilidade herdada. No que toca à idade da doente, uma idade inferior a 35 a 40 anos está associada ao aumento do risco de recorrência local após terapia conservadora. Uma idade menor correlaciona-se com o aumento de invasão linfática, histologia grau 3, ausência de receptores de estrogénio e componente ductal extenso.[2] A susceptibilidade herdada relaciona-se com a presença de mutações BRCA-1 e 2 e outras. A presença destas mutações está associada a um risco muito elevado de cancro da mama restante e da contralateral. No caso de susceptibilidade herdada, deve ser discutida com a doente a possibilidade de mastectomia bilateral com reconstrução mamária.

O mais importante factor de risco tumoral é a margem de ressecção. Margens negativas têm baixo risco de recorrência local com terapia conservadora.

Os factores de risco relativos ao tratamento incluem a extensão da ressecção da mama, o uso radioterapia com *boost* e o uso de terapia sistémica adjuvante. Uma ressecção mais extensa irá ter um menor risco mas pode comprometer o resultado cosmético. O *boost* (RT suplementar) é utilizado após cirurgia conservadora numa dose de 10 a 16 Gy acrescidos aos 45 a 50 Gy de irradiação de toda a mama.[2] O *boost* tem a desvantagem da fibrose no local da irradiação. As doentes com gânglios positivos devem receber quimioterapia adjuvante pós-cirurgia seguida de radioterapia. As doentes com receptores hormonais (RE e/ou RP) positivos devem receber hormonoterapia durante cinco anos a começar concomitantemente com a radioterapia. A indicação de cirurgia conservadora deve ter em conta o tamanho da mama e do tumor, bem como localização do tumor. Devemos optar ou não por uma cirurgia conservadora dentro dos limites que a tornam cosmeticamente aceitável. Se se optar por cirurgia conservadora é necessária uma reavaliação precoce com mamografia aos 6 meses.

Existem contra-indicações para cirurgia conservadora da mama. As contra-indicações absolutas incluem: (1) gravidez

se a radioterapia é planeada para antes do parto, pois a RT é contra-indicada, mas poderá ser planeada para depois do parto; (2) dois ou mais tumores primários em diferentes quadrantes da mama ou micro-calcificações malignas difusas; (3) RT prévia na mesma mama; (4) margens persistentemente positivas.

São contra-indicações relativas as seguintes: (1) doença vascular do colagénio pelo aumento da sensibilidade dos tecidos normais à radioterapia; (2) tumor muito grande numa mama relativamente pequena na qual seria muito difícil obter bons resultados cosméticos, mas seria uma possibilidade administrar quimioterapia pré-operatória de forma a reduzir o tamanho do tumor e depois proceder à cirurgia conservadora; (3) se a mama for muito grande e pendular e se assim não for possível obter adequada dose de RT homogeneamente; (4) desejo da doente contra a cirurgia conservadora.[2]

Quando há expressão aumentada do HER-2 é recomendada a administração do anticorpo monoclonal trastuzumab.

RT pós-cirurgia conservadora reduz em 70% a recorrência local do tumor sendo importante em termos de ganho de sobrevivência.[2] A combinação de QT (e/ou hormonoterapia consoante o caso específico) e RT leva a uma taxa de recorrência local muito baixa.

Mastectomia

A mastectomia com ou sem reconstrução mamária imediata, é o procedimento de escolha para as doentes com contra-indicações à terapia conservadora ou que preferem esta abordagem terapêutica. A mastectomia é total e segura, as complicações pós-cirúrgicas são raras, e há perda de sensibilidade da parede torácica em 100% das doentes.[2]. A reconstrução mamária imediata não influencia a recorrência local do tumor [32] e tem a vantagem de não necessitar de nova cirurgia não acarretando a morbilidade psicológica da perda de uma parte do corpo. Para as doentes que necessitam de RT pós-operatória, a reconstrução imediata resulta em necessidade de maior irradiação do coração (nos cancros do lado esquerdo), do pulmão conjuntamente com a parede torácica, podendo originar perda do enxerto, necrose, fibrose e perda de volume. Neste caso deve-se optar por reconstrução diferida.

Tratamento da Axila

A técnica de mapeamento linfático e biópsia do gânglio sentinela (1º gânglio a receber drenagem linfática da área onde se localiza o tumor) identifica as doentes com envolvimento ganglionar com baixa morbilidade cirúrgica, permitindo evitar a dissecção ganglionar nos doentes com gânglio sentinela negativo. *The American College of Surgeons Oncology Group* demonstrou que o gânglio sentinela pode ser identificado em

98,6%.[33] As doentes com gânglios axilares clinicamente positivos ou com gânglio sentinela positivo devem fazer dissecção ganglionar nível II. A maioria das doentes que fazem a pesquisa do gânglio sentinela encontram-se nos estádios clínico I e II da doença. São contra-indicações para o procedimento a gravidez, lactação e cancro localmente avançado. Se tem 4 ou mais gânglios invadidos deve fazer radioterapia das cadeias ganglionares, existindo controvérsia nos doentes com 1 a 3 gânglios invadidos.

Terapia Sistémica Adjuvante

O objectivo da terapia sistémica adjuvante é prevenir a recorrência do cancro por erradicação de micrometástases que estão presentes no momento do diagnóstico.

Existem três modalidades de tratamento sistémico adjuvante para os estadios precoces de cancro da mama: tratamento endócrino, com tamoxifeno para mulheres pré-menopáusicas ou pós-menopáusicas, ou inibidores da aromatase para mulheres pós-menopáusicas, e ablação ou supressão ovárica para mulheres pré-menopáusicas; terapia anti-HER-2 com o anticorpo monoclonal humanizado trastuzumab em doentes HER-2 positivos; e quimioterapia. A escolha do tratamento é determinada pelas características biológicas do tumor. Com receptores hormonais positivos, estrogénio ou progesterona ou ambos, está indicada terapia endócrina. Com sobre-expressão de HER-2 está indicado terapêutica com trastuzumab. A quimioterapia está indicada em mulheres com receptores hormonais negativos e receptores hormonais positivos com factores de mau prognóstico. A escolha da terapêutica sistémica adjuvante depende do estado dos receptores hormonais, HER-2 e outros factores do tumor como estado dos gânglios, tamanho do tumor, grau de diferenciação do tumor e condições de saúde geral da doente.[2]

Segundo uma meta-análise da *The Early Breast Cancer Trialists Group*, a administração do tamoxifeno durante 5 anos resulta numa redução da taxa de recorrência de cancro da mama de 41% e redução da taxa de morte de 34% em mulheres com cancro da mama e receptores de estrogénio positivos, e também que o tempo óptimo de duração da terapêutica é de 5 anos**.**[34,35]

Os inibidores da aromatase inibem a enzima aromatase que converte os androgéneos em estrogénio[36], resultando na queda dos níveis de estrogénio na mulher pós-menopausa. Os inibidores da aromatase não estão indicados nas mulheres pré-menopáusicas pois estas mantêm a função ovárica, enquanto as pós-menopáusicas apenas têm os estrogénios dependentes da actividade da aromatase e esta terapêutica diminui em 90% os níveis de estrogénio que ficam em quantidades praticamente indetectáveis.[37] Os inibidores da aromatase podem

ser usados isoladamente durante 5 anos ou como uma terapia sequencial após 2 ou 3 anos de tamoxifeno [38], e podem também ser usados como uma terapêutica de extensão durante 5 anos após 5 anos de tamoxifeno.[39]

O tamoxifeno tem como efeitos laterais o risco de tromboembolismo e cancro do útero [40] e os inibidores da aromatase estão associados com a aceleração da osteoporose e síndrome de artralgia.[41] Ambas as terapêuticas estão associadas com efeitos da menopausa. Os inibidores da aromatase estão indicados em mulheres pós-menopáusicas documentadas, e o tamoxifeno em mulheres pré ou peri-menopausa.[42] A quimioterapia adjuvante consiste em múltiplos ciclos de poliquimioterapia (4 a 8) levando à diminuição do risco de recorrência e ao aumento da sobrevivência. Utilizam-se regimes de associações baseados em antraciclinas, e está recomendado nas doentes com gânglios positivos e com tumores de alto risco com gânglios negativos[43]. A quimioterapia tem vários efeitos laterais incluindo a amenorreia.

A sobre-expressão do HER-2 está associada geralmente a tumores de alto grau, ausência de receptores hormonais, altos níveis de proliferação tumoral, alto risco de recorrência e pior prognóstico. Está recomendado o uso de trastuzumab em mulheres com HER-2 positivos, com duração de um ano. O seu principal efeito lateral é a cardiotoxicidade.[44]

Seguimento

É nos primeiros 5 anos pós-diagnóstico de cancro da mama que o risco de recorrência é maior, embora esse risco permaneça por muitos anos após o tratamento, especialmente nos carcinomas com receptores hormonais positivos.

Um seguimento adequado é recomendado (tabela I).

Tratamento do Cancro da Mama na Gravidez

Os objectivos do tratamento do cancro da mama na gravidez são a preservação da gravidez sempre que possível, um tratamento adequado para a mãe, manter a fertilidade e funcionalidade ovárica, controlo local da doença e a prevenção de metástases.

O tratamento incide principalmente na cirurgia e quimioterapia.[9] A cirurgia pode ser realizada imediatamente após o diagnóstico, enquanto a quimioterapia deve ser adiada até uma idade gestacional suficientemente segura. Nos casos em que o cancro é diagnosticado no final do terceiro trimestre, a quimioterapia adjuvante pode ser realizada no pós-parto. Deve ter-se em conta que o aumento diário do risco de desenvolver metástases axilares num carcinoma da

mama não tratado é de 0,057%.[45] Este valor é menor em doentes tratadas cirurgicamente.

Relativamente ao plano cirúrgico, tanto a mastectomia radical modificada quanto a cirurgia conservadora com esvaziamento axilar são os métodos de tratamento preferidos para a doença local. A cirurgia conservadora requer radioterapia posterior.[46] Assim, a cirurgia conservadora só deve ser realizada quando o plano terapêutico prevê que a radioterapia pode ser adiada com segurança para o pós-parto, devido aos seus efeitos nefastos no feto.[47]

Tabela I. Seguimento Recomendado no Cancro da Mama
Tratamento com intenção curativa

	1º Ano	2º Ano	3º Ano	4º Ano	5º Ano	6º Ano	Depois do 6ºano
História e exame físico	Cada 4-6 Meses	Cada 4-6 Meses	Cada 4-6 Meses	Cada 6-12 Meses	Cada 6-12 Meses	Cada 6-12 Meses	Anual
Mamografia*	Uma vez ano	Uma vez ano	Uma vez ano	Uma vez ano	Uma vez ano	Uma vez ano	Uma vez ano
Hemograma	Não recomendado por rotina em doentes assintomáticos						
Bioquímica	Não recomendado por rotina em doentes assintomáticos						
RX tórax	Não recomendado por rotina em doentes assintomáticos						
Cintilograma ósseo	Não recomendado por rotina em doentes assintomáticos						
Eco abdominal	Não recomendado por rotina em doentes assintomáticos						
TAC tórax e abdominal	Não recomendado por rotina em doentes assintomáticos						
Marcadores tumorais Ex. CEA ou CA15-3	Não recomendado por rotina em doentes assintomáticos						
Outros exames	Apenas se clinicamente indicado						
Exames de imagem devem ser realizados	Se clinicamente indicados pelos sintomas ou achados no exame clínico						
Mulheres a tomarem tamoxifeno: Exame ginecológico**	Uma vez ano	Uma vez ano	Uma vez ano	Uma vez ano	Uma vez ano		
Mulher a fazer inibidores aromatase ou insuficiência ovário pós-tratamento	Monitorização da densitometria óssea						

* E 6-12 meses após radioterapia se cirurgia conservadora da mama
** Se útero presente

Clinical recommendations. ESMO. Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv10–iv14, 2009.
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. V.2. 2010 (www.nccn.org).

A pesquisa do gânglio sentinela não deve ser realizada, pois o corante azul de isossulfan utilizado nesse procedimento não está aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) na gravidez[2] e as radiações ionizantes são prejudiciais para o feto. A dissecção axilar é o *gold standard* para o estadiamento cirúrgico.[17]

A biópsia cirúrgica durante a gravidez e lactação pode levar à formação de hematomas e fístulas, devendo ser evitada.[48]

Desde que se monitorize a mãe para assegurar um fluxo sanguíneo uteroplacentário e oxigenação fetal estável, as técnicas cirúrgicas que são usadas nas doentes não menopáusicas podem também ser usadas com segurança nas doentes grávidas.[49]

O risco da RT nas primeiras duas semanas de concepção é o aborto espontâneo. Entre a segunda e a oitava semana existe o risco de malformações. O atraso mental é o principal risco a partir da oitava semana, e os bebés que nasceram depois de terem sido expostos a radiação durante a gravidez da mãe têm um risco aumentado de vir a desenvolver cancro em crianças.[17]

Durante a gravidez, o metabolismo hepático e a *clearance* renal estão aumentados.[50] Os níveis de albumina plasmática estão diminuídos, o que aumenta as fracções não ligadas dos medicamentos, com o aumento de risco de toxicidade.[51] O líquido amniótico actua como terceiro espaço prolongando o período de actuação dos fármacos.[10]

Os agentes quimioterápicos utilizados são os mesmos que os utilizados para as não grávidas, com algumas excepções. No primeiro trimestre a quimioterapia não é recomendada pois existe uma possibilidade de cerca de 17% de risco de aborto espontâneo, efeitos teratogénicos ou malformações fetais.[17,52] Nos dois últimos trimestres, este risco diminui para 1,5%, permitindo administrar a quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante.[53] Existem algumas restrições quanto à escolha dos fármacos. O metrotexato, um poderoso antifolato, está contraindicado no período da gravidez por se associar a um grande número de abortos e malformações. A associação Adriamicina ou Epirrubicina com Fluorouracilo e Ciclofosfamida (FAC/FEC) pode ser utilizada no segundo e no terceiro trimestres.[54,53]

Os taxanos não são recomendados durante a gravidez porque faltam estudos da sua segurança em relação ao feto.

Alguns estudos apontam que a quimioterapia não está relacionada propriamente ao aumento do risco de malformações, mas sim ao parto prematuro, baixo peso à nascença e atraso no crescimento intra-uterino.[55]

Docetaxel foi usado em 2 estudos, concluindo que pode ser usado no segundo e terceiro trimestres com segurança.[56]

O tamoxifeno não deve ser usado na gravidez pelo facto de haver muitas dúvidas relativamente às suas consequências.[2] Este fármaco esteve associado a anormalidades neonatais do tracto genital, verificado num estudo, e a defeitos craniofaciais, em 3 casos.[57]

O trastuzumab demonstrou estar associado com anidrâmnios e oligodrâmnios em dois casos quando administrado no segundo e terceiro trimestres. Num caso foi totalmente reversível após a suspensão do fármaco, e no outro o feto nasceu às 35 semanas sem complicações.[58] Num outro estudo, o uso de trastuzumab no primeiro trimestre não esteve associado a nenhuma complicação.[59]

A quimioterapia deve ser suspensa aproximadamente 3 semanas antes do parto, de forma a dar tempo ao organismo materno e fetal para recuperar da mielossupressão, evitando assim infecções pós-parto, sépsis e hemorragia.[9] A indução do trabalho de parto normalmente não é recomendada, excepto quando a mãe recusa a quimioterapia. Neste caso, a indução do trabalho de parto entre as 32 e as 34 semanas minimiza o intervalo de tempo sem quimioterapia. Nos casos em que a doente necessita de quimioterapia no último mês de gestação o parto pode ser induzido entre as 34 e as 35 semanas.[10]

Durante a quimioterapia, a lactação é contra-indicada pois as concentrações tóxicas dos fármacos no leite materno são dose-dependente e tempo-dependente. A amamentação pode ser realizada após 4 semanas da última dose de quimioterapia.[9]

Como terapia de suporte materno durante a quimioterapia, poderá usar-se com segurança os factores estimuladores de colónias de granulócitos. Os anti-eméticos, como os antagonistas da serotonina 5HT3 são seguros durante o segundo e terceiro trimestres.[11]

Resumidamente, há vários métodos de tratamento que podem ser usados durante a gravidez, de acordo com a idade gestacional, como é evidenciado na figura 1.

Interrupção Voluntária da Gravidez

A interrupção voluntária da gravidez tem sido um assunto de muita controvérsia desde há muitos anos no tratamento do cancro da mama no período da gravidez.

A interrupção da gravidez não melhora a sobrevivência das doentes com cancro da mama.[60,61,47] Se o cancro da mama é diagnosticado no primeiro trimestre da gravidez, os riscos do adiamento do tratamento precisam de ser considerados e um abortamento terapêutico pode ser a escolha preferida.[56] Da mesma forma, as mesmas considerações devem ter-se em conta quando estamos perante uma doença muito avançada ou muito agressiva.

A interrupção da gravidez é aconselhada às doentes cujo cancro é diagnosticado num

estádio avançado (III ou IV), durante o primeiro trimestre com necessidade de tratamento imediato, em casos que envolvam tumores muito agressivos, ou em casos em que a sobrevivência pode ser menor do que o tempo até ao fim da gravidez.[10]

A explicação do prognóstico e das possíveis alternativas de escolha têm de ser esclarecidas e discutidas a fim de a decisão ser tomada em conformidade pela doente ou pelo casal. O consentimento informado é um direito da doente/casal e deve ser tomado em consideração.

Nova Gravidez Após Tratamento do Cancro da Mama

A fertilidade após o tratamento do cancro da mama é afectada[62], especialmente nas mulheres com mais de 30 anos, devido aos efeitos da quimioterapia na redução da reserva ovárica que leva à falência ovárica prematura.[9] Nas mulheres que fazem radioterapia, a fibrose é um efeito lateral que pode inibir a lactação.[63] Estudos demonstram que apenas 7% das mulheres mastectomizadas em idade fértil decide engravidar[63] e 70% dessas gravidezes ocorre nos primeiros 5 anos após o tratamento.[64] Alguns estudos mostram que a gravidez a seguir ao tratamento do cancro da mama não aumenta o risco de recorrência da doença.[65]

A fertilidade nas mulheres tratadas para cancro da mama depende de dois factores de risco: os efeitos nocivos dos citostáticos e do tamoxifeno, e os efeitos adversos da radioterapia.[66] Relativamente ao tamoxifeno, a fertilidade depende da duração da terapia.[47] O uso das ciclofosfamidas induz cerca de 18 a 61% de amenorreia e as antraciclinas cerca de 30 a 60 %, em mulheres com menos de 40 anos.[52]

Actualmente recomenda-se que a mulher espere pelo menos 2 anos, após o tratamento, até engravidar novamente [62,67] pelo facto de a maioria das recorrências ocorrer neste período.[68] Alguns autores defendem que o tempo de espera deve ser de 5 anos.[69] Em doença avançada o intervalo de tempo aconselhado será mais prolongado. Em doentes diagnosticadas em estádio IV aconselha-se a não engravidar.

Antes da quimioterapia podem ser analisadas com a doente as novas tecnologias para preservação da fertilidade como a criopreservação de ovo fecundado, ovócitos ou tecido ovárico.[68]

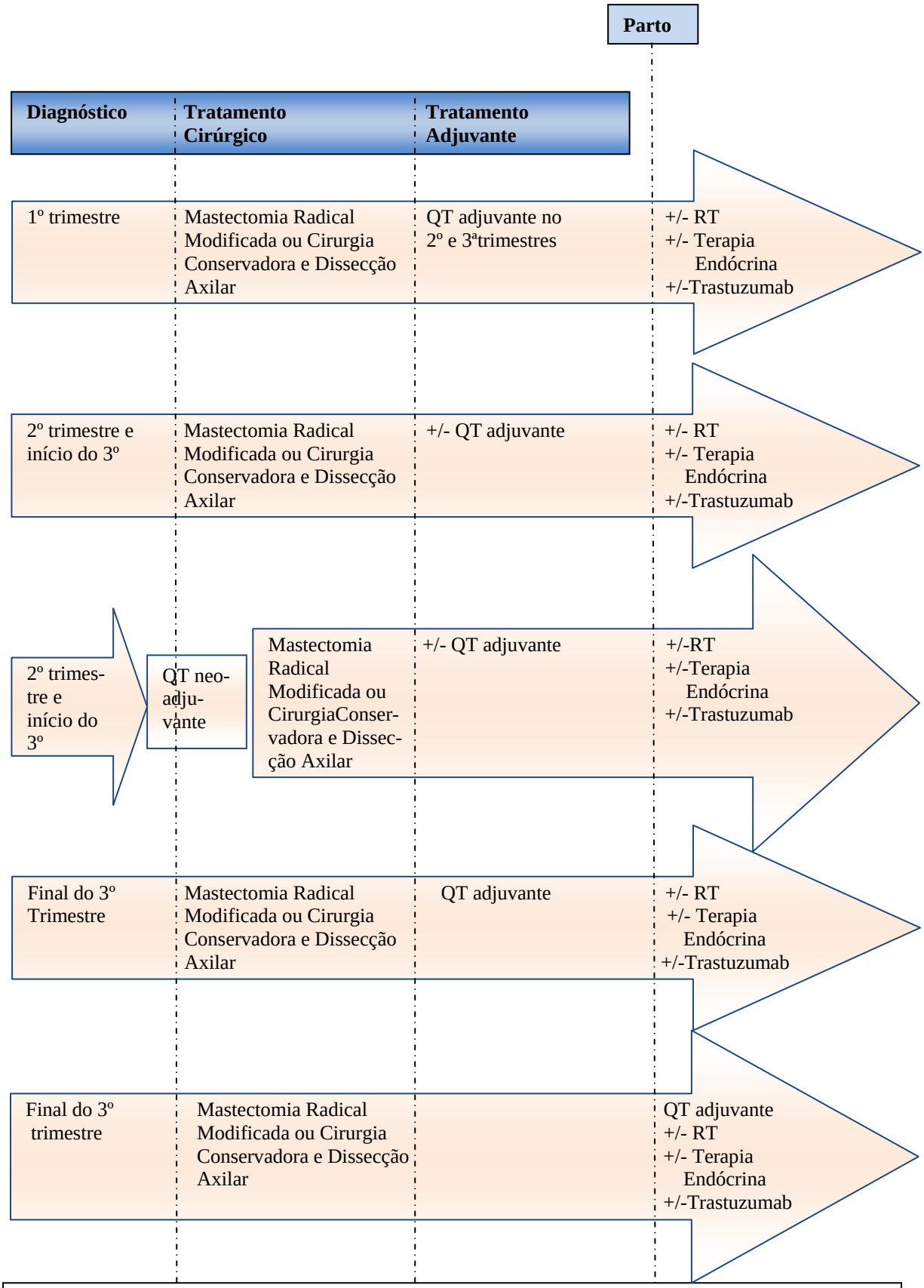


Fig 1. Adaptado e modificado de I.Navrozoglou et al. *Breast cancer during pregnancy: a mini review*. EJSO 2008:34:837-843

Impacto Psicológico

O diagnóstico de cancro da mama numa mulher grávida tem um grande impacto psicológico. Surgem os medos associados com a sobrevivência fetal, a sua própria sobrevivência, cuidar do filho, efeitos da terapêutica na imagem corporal, nomeadamente após a cirurgia, a sexualidade, a fertilidade, o surgimento de amenorreia/falência ovárica prematura.

O apoio da família e dos profissionais de saúde pode ajudar a melhorar o estado de espírito da doente oncológica e ajudar a criar força e esperança para conseguir ultrapassar um momento de crise tão devastador.

Caso Clínico

Mulher, 41 anos, sempre saudável, sem antecedentes pessoais e familiares de cancro da mama, menarca aos 12 anos, III Gesta, II para e um aborto espontâneo.

Dezembro de 2002 nota nódulo na transição dos quadrantes internos da mama direita.

Fez ecografia e mamografia seguida de CBA guiada que revelou mastopatia fibroquística, pelo que ficou em seguimento.

Julho de 2003 notou nódulo na transição dos quadrantes inferiores da mama esquerda. Agosto de 2003 fez ecografia mamária e mamografia que revelaram nódulo sólido com características suspeitas na mama esquerda, e fibroadenoma residual com vários quistos até 15 mm da mama direita.

A CBA do nódulo da mama esquerda confirmou carcinoma. Os estudos de estadiamento foram normais.

Em Setembro 2003 por atraso menstrual de 4 semanas (última menstruação a 09/08/2003) fez teste de gravidez que foi positivo e ecografia compatível com gravidez de 5 semanas.

Em consulta de grupo oncológica multidisciplinar no dia 11/09/2003 foi decidido cirurgia do carcinoma da mama e discutir com a doente as opções em relação à manutenção da gravidez. O casal optou por interrupção voluntária da gravidez (de acordo com a legislação em vigor).

Em 23/09/2003 fez cirurgia conservadora da mama com esvaziamento ganglionar e interrupção da gravidez por curetagem. O Exame anatomopatológico revelou carcinoma ductal invasor com 10 mm de diâmetro máximo, com margem rasante em profundidade - pT1b N0 M0 G2; Estadio IA. Receptores de estrogénios e progesterona negativos. A pesquisa por imunohistoquímica do HER-2 foi positivo 3+.

Em Consulta de Grupo Oncológica multidisciplinar no dia 2 de Outubro de 2003 foi decidido fazer quimioterapia pós-operatória, que efectuou com protocolo FEC (Fluorouracilo, Epirrubicina e Ciclofosfamida) de 15/10/2003 a 13/01/2004 tendo feito 4

ciclos, seguido por radioterapia da mama na dose de 50 Gy com *boost* de 25 Gy ao leito tumoral. Seguidamente passou a vigilância, sem evidência de doença até à data actual.

Discussão

A nossa doente, mãe de dois filhos saudáveis, sem antecedentes patológicos de relevo excepto uma mastopatia fibroquística confirmada por biópsia da mama direita. Apresentou-se com nódulo detectado em auto-exame na mama esquerda. A investigação com meios de imagem, incluindo mamografia e biópsia confirmou carcinoma. Entretanto por atraso menstrual fez teste de gravidez que foi positivo e a ecografia confirmou a presença de saco gestacional uterino.

Após consulta materno-fetal, esclarecimento das opções terapêuticas e o risco de ter realizado mamografia sem protecção, o casal optou por interrupção da gravidez.

Como clinicamente se tratava de um estádio precoce, e após acordo da doente, foi submetida a cirurgia conservadora da mama com esvaziamento ganglionar e interrupção da gravidez no mesmo acto operatório. O exame anatomopatológico confirmou carcinoma ductal invasor pT1b N0 MO G2; Estadio IA. Receptores de estrogénio e progesterona negativos. A pesquisa por imunohistoquímica do HER-2 foi positiva 3+.

Fez quimioterapia adjuvante com protocolo FEC seguida de radioterapia da mama com *boost* ao leito tumoral. Apesar de positivo para o HER-2 não fez trastuzumab porque na altura não estavam publicados os estudos que mostraram a sua utilidade como terapêutica adjuvante [69,70,71,72,73], e ainda hoje não existem estudos randomizados prospectivos a demonstrar benefício do trastuzumab em doentes HER-2 positivo com 1 cm ou menos e gânglios negativos. Como tinha receptores hormonais negativos não fez hormonoterapia.

Actualmente, com um seguimento superior a 6 anos não tem evidência de recidiva.

Conclusão

A ocorrência do cancro da mama durante a gravidez é rara. Os registos apontam para cerca de 1,3 cancros da mama diagnosticados por 10.000 nados vivos.[74] O cancro da mama diagnosticado durante a gravidez apresenta-se frequentemente com gânglios axilares positivos e grande tamanho do tumor primário, dadas as modificações fisiológicas da mama na gravidez que podem mascarar os sintomas iniciais, levando a que nem a doente nem o médico suspeitem de malignidade. Histologicamente estes tumores são geralmente mal diferenciados, frequentemente receptores de estrogénio e progesterona negativos e cerca de 30% HER-2 positivos.

A investigação da mulher grávida com suspeita de cancro da mama deve incluir exame físico com especial atenção à mama e gânglios da axila. A mamografia com protecção é segura e tem uma especificidade de cerca de 80%.[75] A ecografia da mama e gânglios regionais tem sido referida anormal em cerca de 100% dos casos e pode ajudar a determinar a extensão da doença e guiar a biópsia.[75] O biópsia da massa mamária suspeita e dos gânglios pode ser feita por citologia aspirativa mas a técnica preferida é a *core* biópsia. Esta, permite obter tecido para confirmação histológica de cancro invasivo, determinação dos receptores hormonais e do HER-2.

A avaliação de estadiamento da mulher grávida com cancro da mama deve ser guiada pelo estádio clínico da doença. Para tumores com gânglios clinicamente negativos T1-T2, o RX do tórax com protecção, avaliação funcional do fígado e renal e hemograma completo são suficientes. Em doentes com gânglios clinicamente positivos ou tumores T3-T4, dever ser feita também ecografia abdominal e considerar RMN sem contraste da coluna torácica e lombar. A documentação da presença de metástases pode alterar o plano de tratamento e influenciar a decisão da doente quanto à manutenção da gravidez. A avaliação da gravidez deve incluir uma consulta de medicina materno-fetal e revisão dos riscos maternos antecedentes como hipertensão, diabetes e complicações das gravidezes prévias. A documentação do crescimento, desenvolvimento e idade fetal por ecografia, assim como a estimativa da data do parto pode ajudar no planeamento da quimioterapia sistémica. A consulta de medicina materno-fetal deve incluir aconselhamento com respeito a manter ou terminar a gravidez. O aconselhamento da mulher grávida com cancro da mama deve incluir uma revisão das opções de tratamento que inclui mastectomia ou cirurgia conservadora assim como o uso de quimioterapia. A cirurgia mais comum tem sido a mastectomia radical modificada, mas a cirurgia conservadora da mama é possível, sem impacto negativo na sobrevida, se a radioterapia poder ser adiada para o pós-parto.[76,77] Quando a cirurgia é realizada às 25 semanas de gestação ou mais tarde, um especialista de obstetrícia e pré-natal devem estar presentes no local e imediatamente disponíveis para a eventualidade de se precipitar o parto de feto viável.

Uma revisão recente das contra-indicações da biópsia do gânglio sentinela conclui que esta não deve ser feita na mulher grávida com menos de 30 semanas de gestação.[78]

As indicações para quimioterapia são as mesmas que na mulher com cancro da mama não grávida, embora a quimioterapia não se deva administrar no primeiro trimestre da

gravidez. A maior experiência de quimioterapia na grávida tem sido com antraciclinas e agentes alquilantes.[79,80] Há pouca experiência com o uso de taxanos durante a gravidez pelo que não devem ser usados. Se a quimioterapia é usada na mulher grávida, a monitorização fetal está indicada antes de cada ciclo de quimioterapia.

A quimioterapia não deve ser dada após as 35 semanas de gravidez ou dentro de 3 semanas do parto planeado de modo a evitar potenciais complicações hemorrágicas na altura do parto. Ondansetron, lorazepam e dexametasona podem ser usadas como anti-eméticos pré-quimioterapia.

Nos estudos publicados, a idade gestacional mediana na altura do parto ronda as 38 semanas, e mais de 50% das mulheres tem parto eutócico, sem complicações para o feto e com desenvolvimento normal do filho.[80,81]

Estão descritos casos de oligo ou anidrâmos com o uso de trastuzumab durante a gravidez, assim como insuficiência renal. Se o trastuzumab estiver indicado, deve ser usado apenas no período pós-parto. A hormonoterapia e radioterapia estão contra-indicadas durante a gravidez. Estes, se indicados, devem ser iniciados apenas após o parto.

A comunicação entre o oncologista e o especialista de medicina materno-fetal é essencial em todas as decisões de tratamento da mulher grávida com cancro. É recomendado que se espere pelo menos 2 anos após tratamento para uma nova gravidez, dependendo do estádio da doença. A criopreservação do ovo fecundado, ovócitos ou tecido ovárico pode ser uma alternativa/ajuda para uma futura gravidez.

Ao abordar o cancro da mama na grávida devemos ter em conta todos os aspectos que direccionam ao melhor tratamento da doença da mãe com o mínimo prejuízo do feto.

A nossa doente apresentou-se com cancro invasivo da mama numa fase muito inicial da gravidez. A não suspeita de gravidez levou à realização da mamografia sem protecção, com os riscos inerentes para o feto. Após informação das opções terapêuticas e dos risco, o já ter descendência, facilitou-lhe a opção de decidir por interromper a gravidez. Os cancros da mama na mulher grávida têm frequentemente receptores hormonais negativos e HER-2 positivos (30%). Esta doente tinha receptores hormonais negativos e era HER-2 positivo. Como o diagnóstico do cancro da mama foi feito às 4 semanas da gravidez é muito provável que antes de engravidar a doente já tivesse cancro na mama. Após decisão da doente de interromper a gravidez as opções terapêuticas são iguais às da mulher não grávida.

Agradecimentos

Pretendo expressar aqui a minha gratidão ao Dr. Franklim Marques, orientador deste trabalho, pelo percurso formativo que me proporcionou, pela atitude de compreensão, contributos científicos, críticas construtivas, disponibilidade incessante e motivações constantes.

A todos aquém não mencionei e que, de uma forma ou de outra, me ofereceram colaboração.

Bibliografia

[1] Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison, Medicina Interna, 17th ed: McGraw Hill; 2009; 563-560

[2] DeVita, Hellmon, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 1595-1650

[3] Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. Oncologist 2002; 7: 279–287

[4] Pereg D, Koren G & Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. Cancer Treat Rev 2008; 34: 302–312

[5] Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasising the obstetrical and neonatal outcome. J Clin Oncol 2010;28:683-689

[6] A.Ring et al, Breast Cancer and Pregnancy. *Ann Oncol* 2005; 16:1855-60

[7] National Cancer Institute Webpages. Available, from: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast-cancer-and-pregnancy/

[8] Heck KE e tal, Delayed childbearing by education level in the United States, 1969-1994. Matern Child Health J 1 (1997):81-88

[9] Lambe M e tal. Transient increase in the risk after giving birth. *N Engl J Med* 1994; 331:5-9

[10] Albrektsen G e tal. Breast câncer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer* 2005; 92:167-75

[11]http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detection/breast-cancer

[12] I.Navrozoglou e tal. *Breast câncer during pregnancy: a mini review*. EJSO34 (2008) 837-843.

[13] Pavlidis N e tal.The pregnant mother with breast câncer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005; 31:439-47

[14] Loibl S, e tal, Breast carcinoma during pregnancy: international recommendations from na expert meetinh. (2005)Cancer 106:237-246

[15] Novotny DB, et al, Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses asso-

ciated with pregnancy. (1991) Acta Cytol 35:676-686

[16] Petrek JÁ. Breast cancer during pregnancy. Cancer 1994;74 (Suppl.1):518-27

[17] Elledge RM, e tal. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 1993;71:2499-506

[18] Bock K, e tal, Rationale for a diagnostic chain in gestational breast tumor diagnosis. (2006) Arch Gynecol Obstet 273:337-345

[19] Amant F, e tal. Gynecologic oncology in pregnancy. Critical Reviews in Oncology/Hematology 67 (2008) 187-195

[20] Woo JC, e tal, Breast câncer in pregnancy. (2003) Arch Surg 138:91-98

[21] Shellock FG, e tal. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. J Magn Reson Imagimg 1999;10:477-84

[22] Greskovich Jr JF, e tal. Radiation therapy in pregnancy:risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol* 2000;27:633-45

[23] Orake M, e tal. Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors:a re-analysis.*Int J Radiat Biol* 1996;70:755-63

[24] Osei EK, e tal. Feta doses from radiological examinations. *Br J Radiol* 1999;72:773-80

[25] Ishida T, e tal. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast câncer patients associated with pregnancy and lactation:analysis of case-control study in Japan. Jpn J Cancer Res 1992;83:1143-9

[26] Nicklas AH, e tal. Imaging strategies in the pregnant câncer patient. Smin Oncol 2000;27:623-32

[27] Kahlert S, e tal. Breast câncer treatment during pregnancy- experiences in the department of OB/GYN Grosshadern-Munich and review of international data. Zentralbl Gynakol. 2004 Jun;126(3):159-66

[28] Gemignani M, e tal. Surg Clin North Am. 1999 Oct;79(5):1157-69

[29] Beauchamp, et al. Sabiston Textbook of Surgery, 18th Edition,(2007)

[30] Bonnier P, e tal. Influence of pregnancy on the outcome of breast câncer: a case-control study. Sciete Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. *Int J Cancer* 1997;72:720-7

[31] Baselga J, e tal. Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast câncer. Oncologist 2006;11(Suppl.1):4-12

[32] Newman LA, e tal. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence afterskin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998;5(7):620

[33] Posther KE, e tal. Sentinel node skills verification and surgeon performance:data from a multicenter trial for early-stage breast câncer.*AnnSurg*2005:242(4):593;discussion 599

[34] Julian TB, e tal. Is sentinel node biopsy in DCIS necessary? Ann Surg Oncol 2006;135:11

[35] Rakovich E, e tal. A comparison of risk perception and psycological morbidity in women with ductal carcinoma in situ and early invasive breast câncer. Breast cancer Res Treat 2003;77(3):285

[36] Smith IE, e tal. Aromatase inhibitors in breast câncer. N Engl J Med 2003;348(24):2431

[37] Geisler J, e tal. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast câncer patients evaluated in a randomized, cross-over study. J Clin Oncol 2002;20(3):751

[38] Coombes RC, et<al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifeno in postmenopausal women with primary breast câncer. N Engl J Med 2004;350(11):1081

[39] Goss PE, e tal. Randomized trial of letrozole following tamoxifeno as extended adjuvant therapy in receptor-positive brest câncer:updated findings from NCIC CTG MA.17.J<Natl Cancer Inst 2005;97(17):1262

[40] Bryant J, e tal. Duration of adjuvant tamoxifeno therapy. J Natl Cancer Inst Monogr 2001;30:56

[41] Morrow M, e tal. Factors predicting the use of breast conserving therapy in stage I and II breast carcinoma. J ClinOncol 2001;19(8):2254

[42] Morrow M, e tal. Medical contraindications are not a major factor in the underutilization of breast conserving therapy. J Am Coll Surg 1998;186(3):269

[43] Carison RW, e tal. NCCN clinical practice guidelines, invasive breast câncer. J Natl Compr Cancer Netw 2007;5:246

[44] Tan-Chiu E, e tal. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trail comparing doxorrubicina and cyclofosfamidafollowed by paclitaxel, with or without trastuzumab therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer:NSABP B-31. J Clin Oncol 2005;23(31):7811

[45] Nettleton J, e tal. Breast câncer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. Obstet Gynecol 1996;87:414-8

[46] Kuerer HM, e tal. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. Surgery 2002;131:108-10

[47] National Cancer Institute (2004) Breast Cancer and Pregnancy. In: Cancer Topics. National Cancer Institute, http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast-cancer-and-pregnancy/HealthProfessional. Cited 10 Jan 2007

[48] Fajdic J, e tal. Diagnosis and Therapy of Gestational Breast Cancer: A Review. Ad-

vances in Medical Sciences, vol.53(2).2008;167-171

[49] Mazze RI, e tal. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. Ann J Obstet Gynecol 1989;161:1178-85

[50] Redmond GP, e tal. Physiological changes during pregnancy and their implications for pharmacological treatment. Clin Invest Med 1985;8:317-22

[51] Haagensen CD. Cancer of the breast in pregnancy and during lactation. Am J Gynecol 1967;98:141-9

[52] E.Vinatier, e tal. Cancer du sein et grossesse. Breast câncer and pregnancy. Revue générale. Gynécologie Óbstétrique et Fertilité 37 (2009) 495-503

[53] Doll DC, e tal. Antineoplastic agents and pregnancy. Semin Oncol 1989;16:337-46

[54] Cardonick E, e tal. Use of chemotherapy during human pregnancy. Cancer Oncol 2004;5:283-91

[55] Molckovsky A, e tal. Breast câncer in pregnancy: a literature review. Breast Cancer Res Treat (2008) 108:333-338

[56] De Santis M, et al. Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel. (2000) Eur J Cancer Care 9:235-237

[57] Barthelmes L, e tal. Tamoxifeno and pregnancy. The Breast (2004) 13;446-451

[58] Fanale MA, et al. Treatment of metastatic breast câncer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. Clin Breast Cancer (2005) 6:354-356

[59] Waterson AM, et al. Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. (2006) J Clin Oncol 24:321-322

[60] Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Guideline No.12:Pregnancy and breast cancer;2004

[61] Eedarapalli P, et al. Breast câncer in pregnancy. J Obster Gynecol (2006) 26:1-4

[62] Sonmezer M, e tal. Fertility preservation in young women undergoing breast câncer therapy. Oncologist 2006;11:422-34

[63] Donegan WL. Pregnancy and breast câncer. Obstet Gynecol.1977 Aug;50(2):244-52

[64] Harrington SW. Carcinoma of the breast. Results of surgical treatment when the carcinoma occurred in the course of pregnancy and lactation and when pregnancy occurred subsequently to operation (1910-1933). Ann Surg. 1937 Oct;106(4):690-700

[65] Sutton R, e tal. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast câncer patients. Cancer. 1990 Feb 15;65(4):847-50

[66] Britt K, e tal. Pregnancy and the risk of breast câncer. Endocr Relat Cancer. 2007 Dec;14(4):907-33

[67] Psyrri A, et al. Pregnancy-associated breast câncer. The Cancer Journal (2005) 11:83-95

[68] Barthelmes L, e tal. Pregnancy and breast câncer. *BMJ* 2005;330:1375-8

[69] Ramond EH, Perez EA, Bryant J, e tal. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable *HER-2*-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1673

[70] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in *HER-2*-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1659

[71] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, e tal. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354(8):809

[72] Slamon D, Eirmann W, Robert N, et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl 1) (abst 52)

[73] Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-yaer follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised contolled trial. *Lancet* 2007; 369(9555):29

[74] Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz, et al. Obstretrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 througt 1997. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1504-1512

[75] Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, et al. Imaging of breast cancer diafnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. Radiology 2006;239:52-60

[76] Kuerer HM, Gwyn, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. Surgery 2002;131:108-110

[77] Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative treatment. Fetal Diagn Ther 2005;20:442-444

[78]Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? World J Surg Oncol 2007;29;5:10

[79] Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. Ann Oncol 2004;15:146-150

[80] Johnson PH, Gwyn K, Gordon L, et al. The treatment of pregnant women with breast cancer and the outcomes of the children exposed to chemotherapy in utero (abstract). J Clin Oncol 2005;23: Abstract 540

[81] Haln KM, Johson PH, Gordon N, et al. treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. Cancer 2006:107:1219-26