



# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/1

Jaqueline Neves Lubianca  
Edison Capp  
organizadores

## Alunos

Affoue Prisca M. Stanislas Yao  
Alexsandro M. da Silva e Silva  
Angelo Croda Chies  
Arthur Bogorny Fiegenbaum  
Artur Fogliato Santana  
Bárbara Ribeiro  
Bruna de Queiroz Correia  
Bruna Mielczarski  
Bruna Rambo  
Bruno Rabolini  
Clara Krummenauer Maraschin  
Débora Marques de Araújo  
Douglas R. da Rosa Pinheiro  
Eduarda Goldani R. Peixoto  
Eduardo Artico  
Eduardo Castelli Kroth  
Eduardo Priesnitz Friedrich  
Eric Marques Januário  
Gabriel Alves Marconi  
Gabriel da Silva  
Gabriel Petrolli  
Gabriela Figueiredo Güntzel  
Gabriela Viana  
Giovanna Sandi  
Giulia Menegon Moura Loureiro  
Graziella Nunes Peixoto  
Guilherme Garcia  
Guilherme Strieder de Oliveira

Marcelo do Prado Malagutti  
Henrique Paz  
Igor Luiz dos Santos Kessler  
Jerry Eduardo de A. de Bairos  
João Pedro Lubianca  
Juliana da Silva Uhlmann  
Juliane Leticia Miranda Cruz  
Kelly Ane Pinto dos Santos  
Laura Lacroix  
Leonardo da Costa Meireles  
Lethicia Campos Ferraro  
Maikson Ferreira Mendes  
Manoella Borges S. Gonçalves  
Manoella Guatimuzim T. da Silva  
Marcelo Bender Angst  
Maria Elisa Soares Machado  
Mariana de Cássia P. Monteiro  
Mariana Marchezan Menezes  
Marilza Vallejo Belchior  
Marina Abs da Cruz Rodrigues  
Matheus Tomazzoni  
Mauro Henrique Lehugeur Gross  
Morgana L. de Souza Carvalho  
Yasmine M. Carneiro Monteiro  
Natália Mainardi  
Nicolas Borba de Lourenço  
Paula Machado Aguiar  
Pedro Carlos Fritscher Júnior  
Roberto Biselo

Rochanne Figini Maciel  
Ronaldo Legati Júnior  
Sarah Maria dos Santos Ahne  
Shanna Luiza de Castro  
Sofia Pacheco  
Stéfani Küster  
Thalia Michele Vier Schmitz  
Victoria Etchart dos Santos  
Vitória Sonda Gazzi  
Yasmim Santana de Almeida  
**Monitores PPSM 2020/1**  
Ana Carolina Tenório de Oliveira  
Bárbara Luiza Bernardi  
Giovanna Sandi Maroso  
Laura Motta Belan  
Letícia Zanotelli Fernandes  
**Professores**  
Adriani Oliveira Galão  
Alberto Mantovani Abeche  
Daniela Vanessa Vettori  
Edimárlei Gonsales Valério  
Jaqueline Neves Lubianca  
Jorge Villanova Biazús  
Márcia Luiza M. Appel Binda  
Maria Celeste Osório Wender  
Ricardo Francalacci Savaris  
Sérgio H. A. Martins Costa  
Solange Garcia Accetta  
Suzana Arehart Pessini

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/1

Porto Alegre 2021  
UFRGS

**U58p** Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.  
Promoção e proteção da saúde da mulher ATM 2024/1 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Jaqueline Neves Lubianca e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2021.

218p.

ISBN: 978-65-00-23400-8

E-Book: 978-65-00-23394-0

1. Saúde da mulher 2. Promoção da saúde 3. Ginecologia 4. Obstetrícia I. Lubianca, Jaqueline Neves, org. II. Capp, Edison, org. III. Título

NLM: WA309

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)  
(Bibliotecária Shirlei Galarça Salort – CRB10/1929)

Endereço:  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia  
FAMED – UFRGS  
Rua Ramiro Barcellos, 2400/2º andar  
CEP 900035-003 – Porto Alegre – RS  
E-mail: dgo@ufrgs.br

Editoração, diagramação e capa: Edison Capp

Apoio: CESGO - Centro de Estudos do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia/HCPA

Imagens da capa: [www.pexels.com](http://www.pexels.com) por Andrea Piacquadio, Ana Schvets, Christina Morillo, Dalila Dalprat, Edu Carvalho, Guilherme Almeida, Jonas Kakaroto, Jopwell, Kelvin Octa, Ketut Subiyanto, Luizmedeirosph, Mentatdgt, Picha Stock, Pixabay, Pragyán Bezbaruah, Radomir Jordanovic.

## **Câncer de mama e gravidez: da epidemiologia ao prognóstico**

*Eduarda Goldani Rodrigues Peixoto  
Eduardo Priesnitz Friedrich  
Igor Luiz dos Santos Kessler  
Juliana da Silva Uhlmann  
Pedro Carlos Fritscher Júnior  
Thalia Michele Vier Schmitz  
Letícia Zanotelli Fernandes  
Jorge Villanova Biazús*

A primeira referência ao câncer de mama (CM) durante o período gestacional data de 1869 [1]. O termo *câncer de mama durante a gravidez* refere-se àquele diagnosticado durante a gestação em si ou até um ano após a ocorrência do parto [1, 2, 3, 4]. Este é um tema comumente abordado pela mídia, especialmente em filmes e séries, normalmente relacionado com um cenário muito complexo, em que sempre se vê mães sofrendo com a decisão de continuar ou de interromper a gravidez; uma confusão de sentimentos em um momento da vida da mulher na qual se espera que a única preocupação seja brindar a nova vida que está por chegar, e não temer pela própria.

O objetivo dessa revisão bibliográfica é trazer, de uma forma sucinta, informações sobre a caracterização da doença e sua epidemiologia – uma vez que se vê o aumento da sua incidência, devido a, principalmente, gravidezes mais tardias [1, 2, 3, 4]. Além disso, foram abordados os tópicos de rastreamento e diagnóstico, nos quais se buscou salientar a apresentação da doença, bem como fornecendo noções sobre os métodos e ferramentas diagnósticas disponíveis e as principais informações encontradas na literatura acerca da aplicação desses com segurança. Aliado a esses tópicos, foram disponibilizadas informações acerca dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença no período gestacional, com vistas a dar suporte ao raciocínio clínico

e ajudar o médico a aumentar ainda mais seu grau de suspeição, quando necessário, a fim de que se consiga realizar o diagnóstico o mais precocemente possível – já que o diagnóstico tardio está diretamente ligado a piores desfechos [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Por fim, são trazidos alguns apontamentos sobre as mais variadas formas de tratamento disponíveis, dando ênfase aos dados que versam sobre segurança e reflexos no feto em consequência de sua realização/administração, terminando com o prognóstico.

Com essas noções sobre o tema, é possível romper algumas lacunas, especialmente para médicos e outros profissionais de saúde que auxiliam no manejo dessas pacientes e não são especialistas da área, mas fazem parte da equipe multiprofissional atuante. O intuito é trazer mais conhecimento e clareza para o manejo correto dessas pacientes, diminuindo um pouco as dúvidas e os obstáculos que estão entre os profissionais e o manejo dessas pacientes, desconstruindo-se a, por muitas vezes única, imagem associada ao quadro – complexa, difícil, triste – a partir do desenho de outra – com possibilidades, esperança e soluções.

## Metodologia

Para a construção dessa revisão de literatura, foram utilizadas como bases de dados para pesquisa a Cochrane, Pubmed, Scielo, Embase e Lilacs. De acordo com o tópico a ser abordado (seguindo a divisão de capítulos), foram selecionadas as palavras-chaves pertinentes, utilizadas de forma isolada ou em combinação para a busca de material nas cinco bases de dados. Por vezes, para o mesmo capítulo, o conjunto de palavras-chaves utilizado foi distinto, visando ampliar o número de resultados encontrados em cada uma delas, atendendo às suas especificidades no mecanismo de busca.

Em cada uma delas, foi feita uma primeira análise por título, averiguando-se, dentre os primeiros cinquenta resultados, quais seriam de interesse para o tópico. Os selecionados nessa fase então passavam por uma nova triagem, que consistia na seleção dos melhores artigos, dentre os selecionados na fase anterior, a partir da leitura do seu título e resumo na íntegra. Os materiais selecionados nessa etapa, essencialmente artigos, passavam para a próxima e última etapa, que consistia na leitura na íntegra do material (priorizando-se uma leitura

dinâmica, na qual se dava ênfase à leitura das partes do artigo que faziam referência ao tópico abordado), realizando-se, a partir disso, a escolha definitiva dos artigos que seriam utilizados para a escrita de cada capítulo. Foram somente utilizados materiais nos idiomas português, inglês e espanhol. Além das palavras-chaves, não foram utilizados filtros nas buscas. Especialmente no caso da base de dados da Cochrane, na qual os resultados para a busca são divididos em duas páginas – *Cochrane Trials* e *Cochrane Reviews* - esse processo foi realizado para cada um desses subgrupos de resultados.

O número de artigos que poderiam ser selecionados ao fim de todo esse processo – repetido para a pesquisa realizada em cada uma das bases de dados – foi limitado a 15 fontes por capítulo. Para isso, daqueles que haviam sido selecionados por título e leitura na íntegra do resumo, foram selecionados no máximo 15 artigos com base em qualidade da evidência (revisão sistemática/descritiva > estudo de coorte > estudo caso-controle > série de casos > relato de casos), ano de publicação (mais recentes > mais antigos) e sua utilidade para o tópico em questão. Caso o número de fontes viáveis ao final desse processo tivesse sido inferior a cinco, o processo deveria ser repetido, iniciando-se a análise de títulos dos primeiros cem resultados – em vez de somente os primeiros cinquenta. Detalhes do processo por capítulo encontram-se no Quadro 1.

Quadro 1 - Estratégia de busca da literatura.

Capítulo: Caracterização do Câncer de Mama Durante a Gravidez					
Palavras-chaves utilizadas na busca: (Pregnancy OR Pregnancies OR Gestation) AND (breast cancer OR Breast Neoplasm OR breast neoplasms OR Breast tumor OR Breast tumors OR Mammary cancer OR mammary cancers OR Human Mammary Carcinomas OR Human mammary carcinoma OR human mammary neoplasms OR human mammary neoplasms OR Malignant Neoplasm of Breast OR breast malignant neoplasm OR breast malignant neoplasms OR malignant tumor of breast OR breast malignant tumor OR breast malignant tumors OR cancer of breast OR cancer of the breast OR Breast Carcinoma OR Breast Carcinomas).					
Base de dados	Etapa 1: total de resultados encontrados	Etapa 2: após leitura dos 50 primeiros títulos, foram selecionados:	Etapa 3: após análise dos resumos na íntegra dos materiais selecionados na etapa 2, restaram:	Etapa 4: após análise dos textos na íntegra dos materiais selecionados na etapa 3, restaram:	Etapa 5: seleção de artigos efetivamente utilizados na construção textual
Pubmed	10676	26	15	7	5
Cochrane	8 (Cochrane Reviews) + 461 (Cochrane Trials)	0 (Cochrane Reviews) + 4 (Cochrane Trials)	0 (Cochrane Reviews) + 2 (Cochrane Trials)	0	0
Scielo	0	0	0	0	0
Embase	343	22	13	2	1
Lilacs	128	18	14	6	1
Observações	Foi utilizado um site como referência para extração de dados epidemiológicos				

## Quadro 1 - Estratégia de busca da literatura (continuação).

<b>Capítulo: Fatores de Risco e Fatores de Prevenção para o Câncer de Mama Durante a Gravidez</b>					
<b>Palavras-chaves utilizadas na busca (Pubmed e Scielo):</b> (((((((((((breast cancer)) OR (breast neoplasm)) OR (breast tumor)) OR (human mammary cancer)) OR (human mammary carcinoma)) OR (breast carcinoma)) OR (breast malignant tumor)) OR (human mammary malignant tumor)) AND (pregnancy) AND (risk factors)) AND (prevention)) AND (neoplastic pregnancy hormones)) OR (neoplastic hormones) AND (risk factors for cancer in pregnancy)) OR (risk factors for breast cancer)) OR (risk factors for malignant tumors)) AND (tumor growth in pregnancy).					
<b>Palavras-chaves utilizadas na busca (Lilacs):</b> pregnancy AND breast Cancer AND risk factors					
<b>Palavras-chaves utilizadas na busca (Cochrane):</b> pregnancy AND breast cancer AND risk factors AND prevention AND neoplastic pregnancy hormones					
<b>Palavras-chaves utilizadas na busca (Embase):</b> breast cancer AND pregnancy AND risk factor AND prevention and control					
Base de dados	Etapa 1:	Etapa 2	Etapa 3:	Etapa 4:	Etapa 5
Pubmed	23292	25	12	12	3
Cochrane	2 (Cochrane Reviews) + 24 (Cochrane Trials)	0 (Cochrane Reviews) + 0 (Cochrane Trials)	0	0	0
Scielo	1	1	1	1	1
Embase	7	2	1	1	0
Lilacs	18	1	0	0	0
Observações					
<b>Capítulo: Rastreamento e Diagnóstico de Câncer de Mama na Gravidez</b>					
<b>Palavras-chaves utilizadas na busca (Pubmed, Embase e Lilacs):</b> (Breast cancer) AND (pregnancy) AND (screening OR diagnosis).					
<b>Palavras-chaves utilizadas na busca (Scielo e Cochrane):</b> (Breast neoplasms OR Breast Neoplasm OR Breast Tumors OR Breast Tumor OR Breast Cancer OR Mammary Cancer OR Mammary Cancers OR Malignant Neoplasm of Breast OR Breast Malignant Neoplasm OR Breast Malignant Neoplasms OR Malignant Tumor of Breast OR Breast Malignant Tumor OR Breast Malignant Tumors OR Cancer of Breast OR Cancer of the Breast OR Human Mammary Carcinomas OR Human Mammary Carcinoma OR Human Mammary Neoplasm OR Human Mammary Neoplasms OR Breast Carcinoma OR Breast Carcinomas) AND (Pregnancy OR Pregnancies OR Gestation) AND (Diagnosis OR Diagnoses OR Diagnoses and Examinations OR Examinations and Diagnoses OR Antemortem Diagnosis OR Antemortem Diagnoses OR Early detection of cancer OR Cancer Early Detection OR Cancer Screening OR Cancer Screening Tests OR Cancer Screening Test OR Early Diagnosis of Cancer OR Cancer Early Diagnosis OR Mass screening OR Mass Screenings OR Screening OR Screenings)					
Base de dados	Etapa 1:	Etapa 2:	Etapa 3:	Etapa 4:	Etapa 5:
Pubmed	4952	21	17	4	4
Cochrane	3 (Cochrane Reviews) + 164 (Cochrane Trials)	0 (Cochrane Reviews) + 2 (Cochrane Trials)	0	0	0
Scielo	5	0	0	0	0
Embase	3806	14	10	0	0
Lilacs	77	20	12	2	2
Observações					

## Caracterização e epidemiologia do câncer de mama durante a gravidez

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) [12], o câncer de mama é a neoplasia mais comum e mais letal em mulheres. O câncer de mama associado à gravidez (PABC, do inglês *pregnancy-associated breast cancer*) é aquele que

Quadro 1 - Estratégia de busca da literatura (continuação).

<b>Capítulo: Tratamento do Câncer de Mama Durante a Gravidez</b>					
<b>Palavras-chaves utilizadas na busca:</b> ((Pregnancy OR Pregnancies OR Gestation) AND (breast cancer OR Breast Neoplasm OR breast neoplasms OR Breast tumor OR Breast tumors OR Mammary cancer OR Mammary cancers OR Human Mammary Carcinomas OR Human mammary carcinoma OR human mammary neoplasms OR human mammary neoplasms OR Malignant Neoplasm of Breast OR breast malignant neoplasm OR breast malignant neoplasms OR malignant tumor of breast OR breast malignant tumor OR breast malignant tumors OR cancer of breast OR cancer of the breast OR Breast Carcinoma OR Breast Carcinomas) AND (Therapeutic OR Therapy OR Therapies OR Treatment OR Treatments))					
Base de dados	Etapa 1:	Etapa 2:	Etapa 3:	Etapa 4:	Etapa 5:
Pubmed	4901	20	10	8	8
Cochrane	3 (Cochrane Reviews) + 366 (Cochrane Trials)	15	3	1	1
SciELO	0	0	0	0	0
Embase	145	15	2	0	0
Lilacs	2861	18	8	2	2
<b>Observações</b>					
<b>Capítulo: Prognóstico e Orientações no Geral</b>					
<b>Palavras-chaves utilizadas na busca (Lilacs e Cochrane):</b> ((breast cancer OR Breast Neoplasm OR breast neoplasms OR Breast tumor OR Breast tumors OR Mammary cancer OR Mammary cancers OR Human Mammary Carcinomas OR Human mammary carcinoma OR human mammary neoplasm OR human mammary neoplasms OR Malignant Neoplasm of Breast OR breast malignant neoplasm OR breast malignant neoplasms OR malignant tumor of breast OR breast malignant tumor OR breast malignant tumors OR cancer of breast OR cancer of the breast OR Breast Carcinoma OR Breast Carcinomas) AND (pregnant woman OR pregnant women OR pregnancy OR gestation OR pregnancies)) AND (Prognoses OR Prognostic Factors OR Prognostic factor).					
<b>Palavras-chaves utilizadas na busca (Pubmed, Embase e SciELO):</b> (Breast cancer) AND (pregnancy) AND (prognosis).					
Base de dados	Etapa 1:	Etapa 2:	Etapa 3:	Etapa 4:	Etapa 5:
Pubmed	1382	36	20	13	13
Cochrane	1 (Cochrane Reviews) + 26 (Cochrane Trials)	3	0	0	0
SciELO	7	7	1	0	0
Embase	1090	34	10	2	2
Lilacs	7	1	0	0	0
<b>Observações</b>					

é diagnosticado durante a gestação ou até um ano pós-parto [5]. Em relação a essa definição – em materiais encontrados na busca de informação para construção de outros capítulos, como é o caso da referência [33], encontrada a partir da estrutura de busca estabelecida para o capítulo de Prognóstico e Orientações no Geral – alguns autores consideram o uso de “câncer de mama na gestação” como um termo adequado para classificar aqueles diagnosticados durante a gestação ou até 5 anos após o parto; todavia, a consideração de até 1 ano após o parto parece efetivamente mais comum na literatura.

Apesar de ser a neoplasia maligna mais comum durante a gestação [13, 14] - entre 0,2 e 2,5% de todos os cânceres de mama são associados à gravidez [15] - o PABC é uma doença rara: estima-se

que uma a cada 3.000 mulheres tenham a gestação complicada por câncer de mama [13]. Entretanto, sua incidência tende a aumentar nas próximas décadas. Os motivos para esse aumento são incertos, mas os dois principais fatores que parecem estar envolvidos são: (1) as mulheres estão engravidando mais tarde (a relação entre gestação precoce e menor risco de desenvolver câncer de mama durante a vida é conhecido na literatura) [16] e (2) a incidência de câncer de mama na população feminina está aumentando [5, 15].

A apresentação clínica dos cânceres de mama em gestantes é similar à apresentação clínica em não gestantes. Estudo [17] com 176 mulheres com idades entre 16 e 39 anos identificou a presença de massa palpável como a apresentação inicial mais comum. Eritema, edema, secreção mamilar e dor mamilar são sintomas menos comuns descritos na literatura. O profissional de saúde deve ficar atento ao interpretar o exame físico e os exames de imagem, de modo a não desprezar achados como massas e galactorrêia devido às alterações fisiológicas que ocorrem nas mamas durante a gestação [18]. Segundo Carvalho *et al.* [14], em geral, a idade média do diagnóstico do câncer de mama durante a gestação é entre 33 e 34 anos, com média da idade gestacional ao diagnóstico do câncer entre a 17<sup>a</sup> e a 25<sup>a</sup> semanas.

As alterações fisiológicas que ocorrem na mama feminina durante o período gestacional podem dificultar o diagnóstico precoce da doença, aumentando a chance de doença avançada no momento do diagnóstico. Segundo Knabber e Mueller [5], o atraso médio no diagnóstico de PABC é de 2,2 meses comparado com 1,2 meses em não gestantes. Além disso, sabe-se que o câncer de mama mais comum em mulheres jovens é o câncer de mama triplo-negativo (TNBC, do inglês *triple-negative breast cancer*), o qual não tem os marcadores ER, PR e HER, o que resulta em menos opções terapêuticas e, portanto, num pior prognóstico. Ademais, 90% dos cânceres de mama diagnosticados antes dos 40 anos de idade são carcinomas ductais invasivos [13], os quais tendem a ser mais agressivos.

O manejo multidisciplinar é essencial para o sucesso terapêutico, sendo necessário o esforço conjunto de obstetra, oncologista, neonatologista e mastologista. Tendo em vista o estresse psicossocial do diagnóstico de câncer de mama, especialmente

quando associado à gestação, o suporte psicológico de família, amigos e psicólogo também é importante [13].

## Fatores de risco e fatores de prevenção para o câncer de mama durante a gravidez

O principal fator de risco para desenvolvimento de CM durante a gestação é a idade tardia da primeira gestação a termo – considerando-se faixas etárias acima dos 35 anos. Mulheres que têm a primeira gestação acima dessa faixa etária possuem maior risco de desenvolver tumores de mama do que nulíparas com a mesma idade, o que se acredita que tenha relação com a estimulação tardia do epitélio mamário. A elevação dos níveis de estrogênio – o que é normal durante a gestação – em períodos mais próximos à menopausa parece estar associado com maior risco de desenvolvimento de CM [19, 20, 21, 22].

Se, por um lado, as gestações tardias parecem oferecer mais risco para desenvolvimento de CM, por outro, as gestações precoces aparentam ter um fator protetivo muito importante, pois se acredita que, em gestantes mais jovens, as alterações hormonais da gravidez – como o nível aumentado de gonadotrofina coriônica humana (hCG) – favoreçam a diferenciação completa do epitélio mamário, diminuindo as chances de neoplasias futuras. Dessa forma, enquanto a gravidez tardia está relacionada a risco consideravelmente maior, mulheres que têm gestações em idades precoces apresentam menor risco de desenvolvimento de cânceres de mama durante a vida toda – ou seja, gestações precoces funcionariam como um fator protetivo que vai além do período restrito à gestação [19, 20, 21, 22]. Em relação a outros fatores protetivos, o estudo de Hou et al., que teve como população sob análise a sociedade nigeriana, [20] demonstrou: menarca precoce ( $\leq 11$  anos), multiparidade ( $\geq 3$ ), sexarca ( $\leq 17$  anos). Porém, são fatores ainda a serem estudados e melhor avaliados. A multiparidade, por exemplo, é fator comum na sociedade nigeriana – ela pode, talvez, não se tratar de um fator modificador de risco para o desenvolvimento de CM gestacional, mas sim de um fator confundidor; devido a isso, seria interessante a avaliação desse estudo em outros territórios para averiguar sua validade externa.

Além da idade da mulher no momento da gestação, o seu tempo de duração parece ser um fator importante a ser avaliado.

Gestações a termo gerariam efeito protetor ao desenvolvimento de CM, pois se acredita que o maior tempo propicia a completa diferenciação e maturação do tecido mamário. Além disso, observa-se que a amamentação prolongada (>37 meses) cumpre papel similar, mesmo que os dados sejam de um estudo ainda em desenvolvimento [19, 20].

Já, seguindo para análise de fatores que se fazem presentes além do período gestacional, verifica-se, por exemplo, que o histórico familiar de câncer de mama, relacionado especialmente ao compartilhamento de genes BRCA1/BRCA2 mutados, apresenta íntima relação com o desenvolvimento de CM durante a gestação [19, 20]. O estudo de coorte de Hou *et al.* [20] mostrou que 25% dos casos de CM gestacional estavam relacionados a mutações nesses genes, um número significativamente maior do que em CM não-gestacional. A partir disso, observou-se uma interação epigenética, postulando-se que a gestação em pacientes com mutações BRCA1/BRCA2 serviria de gatilho para desenvolvimento do câncer.

O consumo de álcool demonstrou uma associação, embora fraca, com cânceres de mama durante períodos não gestacionais, enquanto que o uso de contraceptivos hormonais parece não ter apresentado associação com câncer de mama em nenhum período específico [20]. História de abortos também parece estar relacionada com um leve aumento de risco para o desenvolvimento de tumores de mama [20, 22].

Outro elemento a se ressaltar é o risco transitório pós-gestação. Alguns autores apontaram a existência de uma relação entre o período pós-parto e maior risco de desenvolvimento de câncer de mama: o risco seria maior nos primeiros 15 anos após o parto e, a partir disso, diminuiria consideravelmente. Já em mulheres que engravidaram aos 35 anos de idade ou mais, esse período de maior risco parece não ter o mesmo “prazo” – estudos demonstram que essas mulheres apresentam risco acentuado de terem câncer de mama não apenas durante os 15 anos pós-gestação, mas sim ao longo de toda a vida [19, 20, 22].

Em relação às pacientes que desenvolvem câncer de mama no puerpério – os 45 dias após o parto –, verificaram-se maiores taxas de mortalidade; dentre as hipóteses que buscam explicar esse achado, estão as de que 1) mulheres no puerpério não costumam

realizar mamografia, o que atrasa o diagnóstico; 2) haja alguma relação com o nível aumentado de insulina circulante e relativa resistência ou com 3) o período transitório de imunossupressão nesse período [19, 20, 21, 22].

## **Rastreamento e diagnóstico de câncer de mama na gravidez**

Durante o período gestacional, não é recomendada a realização de mamografias de rastreamento, exceto na presença de massas palpáveis [23]. Dessa forma, o exame clínico das mamas se torna muito importante. Todavia, sabe-se das alterações fisiológicas que ocorrem nas mamas durante o período gestacional, como hipervascularização, hipertrofia e ingurgitamento [24] – alterações essas que dificultam o exame clínico das mamas. Por esses motivos, a apresentação clínica e o diagnóstico do câncer de mama durante a gravidez tendem a ocorrer mais tardiamente [7, 23, 24, 25, 26, 27], já com tumores de tamanho maior e metástases linfonodais [26]. Assim, o exame clínico deve ser realizado ainda na primeira consulta com o obstetra [26] para, nos próximos encontros, facilitar a percepção das alterações que não são devidas às mudanças fisiológicas – o câncer de mama normalmente se apresenta como uma massa palpável, geralmente indolor; a secreção de sangue pelo mamilo é uma apresentação rara [7, 26]. Sendo assim, uma vez percebida alguma alteração no exame clínico, parte-se para a realização de exames diagnósticos por imagem.

Sobre isso, Amant, F et. al [7]. relataram que “o diagnóstico do câncer de mama na gravidez é baseado no exame clínico, histologia, mamografia e ultrassom de mamas, com ou sem o uso de ressonância magnética”.

O uso da mamografia durante a gestação exige algumas considerações. Durante o exame de mamografia, o feto fica exposto a uma radiação de cerca de 0,004 Gy, e acredita-se que anormalidades possam vir a acontecer com uma exposição maior do que 0,05 Gy [26, 27]. Logo, a realização da mamografia com proteção abdominal, que reduz a exposição do feto em 50% [26], não seria prejudicial, ou seria pouco prejudicial, ao feto [7, 24, 27]. Todavia, recomenda-se que seja evitada a sua realização durante o primeiro trimestre de gestação [26]. Além disso, as alterações fisiológicas das mamas dificultam a interpretação do exame, o que reduz a sua

sensibilidade [24]. Outra possibilidade é a realização do ultrassom de mamas, exame com alta sensibilidade e especificidade [7, 23, 26], além de ser seguro, por não envolver o uso de radiação ionizante [23]. Além disso, a ultrassonografia é útil para guiar a realização de uma biópsia por aspiração por agulha fina [24, 25, 26]. Por fim, outra alternativa para o diagnóstico de imagem é a realização de uma ressonância magnética. A indicação é de que deve ser evitada no primeiro trimestre da gestação [24, 26, 27], e só deve ser realizada se for acrescentar informações importantes para a tomada de decisões [26], uma vez que não se sabe qual o efeito da exposição do feto a grandes campos magnéticos [26], e o uso do contraste por gadolínio não é indicado [7, 23, 24, 25, 26, 27]. Ainda, as metástases mais comuns do câncer de mama são no pulmão, ossos e fígado [7, 26], sendo que a avaliação dessas metástases pode ser necessária. Para isso, pode ser utilizado, respectivamente, uma radiografia de tórax com proteção abdominal [7, 26, 27], ressonância magnética ou cintilografia óssea [7, 26, 27], - a cintilografia óssea deve ser evitada e apenas usada quando houver dúvida após a realização da ressonância magnética [7, 26] –, e ultrassom de fígado [7, 26].

## **Tratamento do câncer de mama durante a gravidez**

De uma forma geral, o tratamento para câncer de mama durante a gravidez se dá de forma muito semelhante àquele destinado a mulheres em fase não-gestacional – com base em experiências e estudos feitos a partir dessa população [18, 28]. Ressalvas devem ser feitas em relação às drogas administradas e procedimentos realizados, visando o melhor tratamento para a mãe, como também proteção ao feto, evitando toxicidade e efeitos teratogênicos sobre seu desenvolvimento [1, 2, 3, 4, 18, 28].

Pelas características da doença e pela complexidade do quadro – começando pelas diferenças farmacocinéticas observadas quando administrados os fármacos em mulheres gestantes versus não-gestantes (relacionadas com alterações fisiológicas pertinentes à gestação, como alterações no volume sanguíneo, no metabolismo hepático, no fluxo renal, etc.) [1, 4] –, o manejo deve ser esquematizado contando-se com uma equipe multidisciplinar para que se tente alcançar maior sucesso terapêutico, com cirurgiões especializados, ginecologista, oncologista e também especialista em radioterapia, sempre que possível [29]. Esses profissionais, tendo em vista o

momento da gestação em que foi realizado o diagnóstico, a idade gestacional atual, o estadiamento e questões pessoais da paciente, associando-se com as diretrizes de tratamento para essa neoplasia em mulheres não gestantes, podem planejar a melhor forma de abordagem, visando segurança materna e fetal [1, 2, 15, 18, 28, 29]. Outros pontos importantes a serem averiguados são tamanho e extensão do tumor primário, se há linfonodos regionais envolvidos, quais os receptores que a neoplasia expressa e identificação de mutações específicas [28], que podem servir como guias de manejo. Não existe uma única forma de abordagem, mas sim uma que se direciona mais especificamente para cada caso.

Em casos de diagnósticos mais tardios (a partir do terceiro trimestre), levando-se em consideração um balanço de riscos e benefícios para a saúde materna e fetal, quando possível deve-se induzir um parto ao completar as 35 semanas e somente iniciar o tratamento após o parto [28]. Se o parto for vaginal, esse tratamento pode ser realizado imediatamente após o parto; caso se trate de uma cesariana sem intercorrências, recomenda-se um período de uma semana entre o parto e o início do tratamento [1].

### ***Abordagem cirúrgica***

Em pacientes que têm uma doença ainda localizada e menos avançada e que se encontram no primeiro trimestre da gestação, por vezes é recomendada a mastectomia [15] associada à ressecção dos linfonodos axilares do mesmo lado da mama acometida [28], visto que nesses casos a radioterapia adjuvante não pode ser administrada, já que a radiação poderia oferecer riscos para o bebê [4, 28, 29, 30], e adiá-la por períodos superiores a seis meses após a realização da cirurgia não é recomendado para que se alcancem os efeitos desejados [2, 4]. A partir do 2º trimestre, cirurgias com conservação da mama e apenas retirada do tecido neoplásico (abordagem não radical) são mais indicadas para gestantes pois poderiam realizar, sem muito atraso, as radioterapias necessárias, sem risco ao feto [2, 4], sendo também recomendada para pacientes com estágios iniciais da doença (I, II, IIIa) [29].

Além da radioterapia, a quimioterapia também pode ser utilizada como terapia neoadjuvante ou adjuvante aos procedimentos cirúrgicos [1, 4], sendo a principal via de tratamento

sistêmico e constituindo a principal forma de tratamento para casos já metastáticos [28].

A reconstrução mamária, no caso da realização de mastectomia, deve ser realizada no pós-parto para evitar o risco de complicações e também para diminuir o tempo de anestesia, mas não há contraindicação da colocação de expansor tecidual ao fim da mastectomia - não há aumento de morbidade [1, 2, 18], especialmente se realizada durante o segundo trimestre gestacional, visto que é considerado o período da gravidez com menor risco de a gestante ter um aborto espontâneo ou entrar em trabalho de parto [1].

Os procedimentos cirúrgicos podem ser realizados a qualquer momento na gravidez de forma segura [1, 2, 4]. Contudo, é preferível a sua postergação para o segundo trimestre da gravidez pois, além do que já fora citado sobre esse período, aqui o feto já concluiu a organogênese, e também porque no terceiro trimestre se tem maior chance de ocorrência de partos prematuros [18].

### ***Tratamentos sistêmicos***

Dentre as várias opções de tratamento sistêmico, tem-se, segundo Tehrani, O. S. [28], “quimioterapia, endocrinoterapia (ET), inibidores do tipo pequena molécula, monoclonais anticorpos contra o crescimento epidérmico humano receptor de fator 2 (EGFR-2), também conhecido como HER2; e fator de crescimento epidérmico humano receptor 3 (EGFR-3), também conhecido como HER3”.

#### ***Quimioterápicos***

O período mais sensível para a terapêutica medicamentosa é, essencialmente, o primeiro trimestre, no qual ocorre a organogênese [3, 4, 5, 15, 28, 29]. Por isso, dá-se preferência para a utilização de quimioterápicos a partir do segundo trimestre [1, 2, 3, 4, 18], essencialmente posterior às 14 semanas de gestação completas [1], pois a partir desse momento estima-se que o risco de ocorrência de malformações entre populações expostas e não expostas à quimioterapia na vida intrauterina seja equivalente [2, 28].

A doxorubicina (uma antraciclina) e o fluoracil são os agentes quimioterápicos usados no segundo e terceiro trimestres sobre os quais há mais dados disponíveis [28].

O uso de antraciclinas e agentes alquilantes no segundo e terceiro trimestres de gestação parece ser seguro [2, 28], assim como a combinação de antraciclinas com taxanos [28] – mesmo que alguns autores não recomendem o uso do último, por sua possível relação com malformações fetais [2]. O metotrexato deve ser evitado [1, 18], pois está relacionado com diversas malformações, acometendo sistema cardiovascular, sistema nervoso central, esqueleto e sistema gastrointestinal, além de poder causar morte fetal.

### *Endocrinoterapia (ET)*

Em relação à ET, ela é muito utilizada para tratamento de cânceres de mama metastáticos, mas não é aplicável em gestantes por estar correlacionada com ocorrência de abortos [2, 28], malformação fetal [2, 28] e preocupação relacionada à possibilidade de formação de tumores nas gerações posteriores – o que somente foi visto, até o momento, em estudos animais, mas como não se tem estudos que neguem essa possibilidade em humanos, a precaução continua soberana. Outros agentes que modulam vias hormonais, como análogos e antagonistas do GnRH, não são recomendados durante a gravidez por não se ter certeza da sua eficácia em diminuir os níveis de estrogênio durante a gestação bem como, no caso dos inibidores da aromatase, por exemplo, não haver estudos que demonstrem que tais drogas possam ser administradas com segurança nessa população [28].

### *Inibidores do tipo pequena molécula*

Inibidores do tipo pequena molécula parecem estar associados a baixo peso ao nascer, anormalidades fetais, malformações cardíacas e esqueléticas, especialmente se tratando do inibidor CDk4/6 [28]. Ribociclib foi encontrado no leite materno – em estudos animais – o que alavancou preocupação com essa classe de drogas também durante o período de amamentação [28].

### *Anticorpos monoclonais*

Os anticorpos monoclonais, especialmente os anti-HER2, não têm seu uso recomendado durante período gestacional por sua relação direta com problemas de maturação dos rins fetais, já que são órgãos que expressam receptores desse tipo no seu epitélio [1]. Além disso, a administração dessas drogas

está associada com oligodrâmnios e anidrâmnios, como é o caso do Trastuzumab [2, 3, 4]. Raciocínio similar é utilizado para a não indicação de anticorpos anti-PD1 ou anti-PDL-1, visto que a molécula PDL-1 é expressa no tecido placentário [28]. O uso desses deve ser indicado após o término da gestação [4, 28].

### ***Recomendações para o período anterior ao parto para pacientes em tratamento de CM***

Para pacientes que estão recebendo algum esquema de tratamento, recomenda-se que esse deve ser encerrado ao se completar 35 semanas de gestação ou três semanas antes da data prevista ao parto [1, 2, 4, 18, 28], com vistas a diminuir os riscos de complicações, especialmente no âmbito hematológico [2, 18, 28]. Além disso, evita-se que a excreção do fármaco seja feita pelo feto já fora do útero, por seu metabolismo renal, o que lhe poderia trazer prejuízos; com esse período de “margem de segurança”, garante-se que a excreção ainda seja feita intrauterina, por vias placentárias [18]. O uso de eritropoietina recombinante humana para casos de anemia induzidas pela quimioterapia está adequado mesmo na população gestante [18].

### ***Recomendações para a amamentação durante o tratamento para CM na gestação***

Em relação à amamentação, é recomendado que ela não seja realizada enquanto que a mãe esteja passando por qualquer tipo de terapia sistêmica para o câncer [4, 28], e até, segundo alguns autores, concomitantemente à realização de terapias localizadas [2]. Isso se deve ao fato das drogas serem encontradas no leite materno em altas quantidades, como é o caso dos anticorpos monoclonais – fabricantes inclusive recomendam que a paciente aguarde 10 meses entre a administração da última dose e o início da amamentação [28]. Para todas as drogas, é recomendado um período de repouso entre sua utilização e o início da amamentação, mas não há na literatura informações suficientes que possam guiar com segurança o estabelecimento de períodos adequados [1, 28].

## Interrupção da gestação

Em casos muito graves, como de câncer de mama metastático gestacional, em que a abordagem terapêutica precisa ser agressiva e rápida para que se consiga melhorar o prognóstico materno e evitar maior disseminação de metástases (em casos oligometastáticos) e piores índices de mortalidade e morbidade [4, 28], pode ser recomendado o término da gestação [1, 2, 18]. Essa recomendação também pode ser feita em casos menos graves diagnosticados no início da gravidez [4], para manter a saúde da mãe [1, 18]. Entretanto, vale ressaltar que, de forma geral, a interrupção da gravidez não está relacionada com melhor prognóstico [4], e a sobrevida tende a ser a mesma se comparados grupos de mulheres com a mesma faixa etária e mesmo estágio de doença, gestantes e não-gestantes [1, 2, 18]. Além disso, muitos dos tumores não são positivos para a apresentação de receptores para hormônios como progesterona e estrogênio, um argumento muito utilizado para dizer que a gravidez e suas alterações hormonais traziam efeitos deletérios em relação ao desenvolvimento da neoplasia, e que, devido a isso, a gestação deveria ser interrompida [18].

No quadro 2 são apresentadas as principais indicações de tratamento e quais as principais vias que devem ser evitadas, de acordo com o período gestacional em que se faz o diagnóstico/se visa iniciar algum tipo de intervenção, tendo em vista as informações já explicitadas ao decorrer do capítulo. Informações mais completas acerca de cada item podem ser consultadas ao longo do texto acima.

Quadro 2. Principais indicações de tratamento e quais as principais vias que devem ser evitadas.

Período gestacional	Principais indicações de via de tratamento	Tratamentos que devem ser evitados
<b>Primeiro trimestre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mastectomia</li> <li>• Ressecção dos linfonodos axilares do mesmo lado da mama acometida.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia;</li> <li>• Quimioterapia;</li> <li>• Endocrinoterapia;</li> <li>• Anticorpos monoclonais.</li> </ul>
<b>Segundo trimestre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirurgia com conservação da mama;</li> <li>• Mastectomia;</li> <li>• Quimioterapia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocrinoterapia;</li> <li>• Anticorpos monoclonais.</li> </ul>
<b>Terceiro trimestre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioterapia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirurgia de conservação da mama;</li> <li>• Mastectomia;</li> <li>• Endocrinoterapia</li> <li>• Anticorpos monoclonais.</li> </ul>

## Prognóstico e orientações no geral

Estudos feitos com o intuito de elucidar o prognóstico do câncer de mama associado à gravidez chegaram a diferentes conclusões a seu respeito. Dentre aqueles que acreditam em um pior prognóstico para esse grupo de mulheres, alguns [6, 31, 32, 33, 34] atribuem à gravidez a formação de um microambiente favorável ao tumor, enquanto que, para outros [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11] o motivo de pior prognóstico deve-se ao atraso no diagnóstico do câncer, especialmente porque as alterações fisiológicas da mama podem dificultar o diagnóstico precoce da doença. Ainda há aqueles que afirmam não haver diferenças entre o grupo de mulheres grávidas e o de mulheres não grávidas com o mesmo tipo tumoral [15, 35, 36, 37], não considerando a gestação como um fator de mau prognóstico para o câncer [5, 15].

Um estudo foi feito por Boudy *et al.* (2018) [36] considerando apenas mulheres com diagnóstico durante a gestação com objetivo de esclarecer se o prognóstico estudado estava sendo enviesado pelo grupo pós-parto, e suas conclusões mostraram não haver diferenças prognósticas em relação ao grupo controle. Essa ideia é corroborada com os estudos de Andrašek *et al.* (2018), Maxwell *et al.* (2019) e Rojas *et al.* (2019). Este ainda propõe, em concordância com Johansson *et al.* (2018), Lee *et al.* (2017) e Wang *et al.* (2019), um pior prognóstico para mulheres diagnosticadas no período de até 12 meses pós-parto que aumenta à medida que o diagnóstico é feito mais perto do parto, e cujo motivo parece estar relacionado a uma maior agressividade tumoral. Essa agressividade, segundo os autores, poderia ter relação com o estadiamento no momento do diagnóstico (classificação TNM), bem como a responsividade hormonal e hiperexpressão de HER2.

Outros autores [6, 10, 31, 32, 34, 36], entretanto, acreditam em uma maior agressividade do tumor de mulheres grávidas a qual é relacionada a um pior prognóstico para esse grupo. O hormônio GH e seu receptor foram indicados como prováveis indutores de maior agressividade [33, 34]. Outros autores defendem a ideia de que o hCG pode ter efeito protetor [6], e associam a gravidez a um período de proteção contra o câncer de mama. Para aqueles que analisaram os grupos de pacientes separadamente, aquelas diagnosticadas no pós-parto apresentaram pior prognóstico em

comparação ao grupo de nulíparas e de mulheres com diagnóstico durante a gravidez [8, 10, 33, 34].

Por fim, os estudos parecem confluir para conclusão de que o diagnóstico do câncer de mama em mulheres em um período logo após o parto prediz um pior prognóstico do que para outros grupos [6, 8, 10, 15, 31, 32, 33, 34, 35]. Quanto àquelas diagnosticadas durante a gestação, os resultados diferem, necessitando que novos estudos sejam feitos para melhor elucidação.

A respeito de desfechos obstétricos de gestantes com diagnóstico de câncer de mama, o parto prematuro induzido em uma menor idade gestacional tende a ter uma maior proporção [5, 10, 11, 35, 37]. Neste grupo de mulheres, complicações como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e descolamento de placenta parecem ter a mesma incidência do que em gestantes sem câncer de mama. Os desfechos no feto e no neonato parecem ser favoráveis, não diferindo da população normal [9, 10, 35].

A assistência a gestantes com câncer de mama deve ser uma tarefa multidisciplinar [7, 10]. O pré-natal dessas mulheres deve ser de gravidez de risco, sendo este um ponto que deveria ser abordado durante a educação médica para um melhor atendimento a essas pacientes [7, 10]. O parto deve ser planejado e cuidadosamente monitorado para eventuais urgências [7]. O parto vaginal parece ser mais favorável para pacientes que precisem continuar o tratamento no pós-parto em virtude de seu menor tempo de recuperação [7, 15].

A conversa sobre o possível interesse de engravidar após o tratamento para o câncer de mama deve ser feita para que as devidas recomendações possam ser feitas, como técnicas de preservação da fertilidade e rastreamento genético para mutações específicas de BRCA [5, 15]. O período que deve ser respeitado entre o final do tratamento e um momento seguro para engravidar não está bem estabelecido, tendo necessidade de que haja novos estudos a respeito para melhores esclarecimentos [5, 33].

## Conclusão

O câncer de mama durante a gestação está se tornando cada vez mais uma questão de maior importância, visto que sua prevalência vem aumentando a cada ano, possivelmente associada

às escolhas pessoais e profissionais de mulheres que acabam por ter suas gestações mais tardiamente. Devido a isso, fortalecer fatores protetivos, como prolongar a amamentação, reunir esforços para que se consiga manter uma gestação saudável, e a realização de um parto a termo, faz-se necessário.

Por vezes, o diagnóstico da doença é dificultado nesse período por já se tratar de uma fase em que as alterações nas mamas fazem parte de um processo natural. Sabendo-se disso, salienta-se a importância de um acompanhamento muito próximo e atento dessas gestantes por todos os profissionais de saúde envolvidos com o seu cuidado, visando não deixar passar quaisquer alterações nas mamas que não estão relacionadas aos processos fisiológicos do período.

Nesse manejo, é imprescindível que se dê especial atenção às informações clínicas obtidas. Elas, além de ajudarem a, por exemplo, identificar fatores de risco para o desenvolvimento desse tipo de neoplasia – como um histórico familiar de câncer de mama –, auxiliam de forma a se indicar e se realizar somente os exames complementares estritamente necessários, a partir de um grau de suspeição considerável. Um exame clínico adequado, somado a uma relação médico-paciente fortalecida, auxilia em uma melhora na indicação de exames complementares, evitando uma exposição desnecessária, tanto da mãe quanto do feto, aos riscos relacionados, já que é sabido que vários desses exames apresentam contraindicações em relação a sua aplicação durante o período gestacional. A partir disso, ferramentas como mamografia e ultrassom – com ou sem ressonância magnética – podem ser utilizadas com melhor segurança e com uma certeza de trazerem mais benefícios do que riscos.

Caso seja identificada alguma neoplasia nesse período, a equipe multiprofissional que atua juntamente à gestante deve realizar uma avaliação completa, tendo em vista a análise de uma série de variáveis – como o tipo de tumor, sua extensão, etc. –, para se definir a melhor conduta terapêutica. Essa, por vezes, é bastante semelhante àquela indicada a pacientes não-gestantes, feitas as ressalvas adequadas com intuito de promover mais segurança a mãe e ao bebê. Opções de abordagem cirúrgica, de terapêuticas sistêmicas estão disponíveis; mulheres que passam

por essas intervenções devem ser orientadas quanto ao momento do parto – já que é recomendada uma interrupção da terapia nesse momento – quanto também ao pós-parto, principalmente no que diz respeito à amamentação, a qual não é recomendada.

Como popularmente dito, há luz no fim do túnel para essas pacientes. Cada uma delas precisa ser tratada de acordo com suas especificidades clínicas e pessoais, elaborando-se, a partir disso, as melhores opções de tratamento possível visando um ótimo prognóstico. É possível enfrentar a doença, ter uma gestação completa e sem complicações, com um feto saudável. Diferentemente do que muito se vê na mídia, a terminalidade da gestação é apenas uma opção, mas não necessariamente uma obrigatoriedade para que a gestante possa ter sucesso na sua batalha contra o câncer.

## Referências

- [1] Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet*. 2012 Feb 11;379(9815):570-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61092-1.
- [2] Asgeirsson KS. Pregnancy-associated breast cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Feb;90(2):158-66. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01035.x.
- [3] Cordeiro CN, Gemignani ML. Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary. *Breast J*. 2017 Mar;23(2):200-205.
- [4] Viswanathan S, Ramaswamy B. Pregnancy-associated breast cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2011 Dec;54(4):546-55.
- [5] Knabben L, Mueller MD. Breast cancer and pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017 Aug 29;32(1):j/hmbci.2017.32.issue-1/hmbci-2017-0026/hmbci-2017-0026.xml.
- [6] Froehlich K, Schmidt A, Heger JI, Al-Kawlani B, Aberl CA, Jeschke U, Loibl S, Markert UR. Breast cancer, placenta and pregnancy. *Eur J Cancer*. 2019 Jul;115:68-78.
- [7] Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, Beijnen J, Cardoso F, Gentilini O, Lagae L, Mir O, Neven P, Ottevanger N, Pans S, Peccatori F, Rouzier R, Senn HJ,

Struikmans H, Christiaens MR, Cameron D, Du Bois A. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010 Dec;46(18):3158-68.

[8] Wang B, Yang Y, Jiang Z, Zhao J, Mao Y, Liu J, Zhang J. Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Thorac Cancer*. 2019 May;10(5):1060-1068.

[9] Feng C, Yu D, Qian J. Long-Term Results and Predictors of Survival After Conservative Breast Surgery for Breast Cancer During Pregnancy. *Med Sci Monit*. 2019 Nov 14;25:8587-8594.

[10] Simoes E, Graf J, Sokolov AN, Grischke EM, Hartkopf AD, Hahn M, Weiss M, Abele H, Seeger H, Brucker SY. Pregnancy-associated breast cancer: maternal breast cancer survival over 10 years and obstetrical outcome at a university centre of women's health. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Aug;298(2):363-372.

[11] Gomez-Hidalgo NR, Mendizabal E, Joigneau L, Pintado P, De Leon-Luis J. Breast cancer during pregnancy: results of maternal and perinatal outcomes in a single institution and systematic review of the literature. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Jan;39(1):27-35.

[12] Estatísticas do Câncer (2018). Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 20 de janeiro de 2021.

[13] Khalil N, Fowler C. Misconceptions surrounding pregnancy-associated breast cancer. *BMJ Case Rep*. 2018 Dec 17;11(1):e226719.

[14] Carvalho, Solange Maria Torchia; Makdissi, F.B.A.; Perina, A.L.F. ; Maciel, M.S. Pregnancy - associated breast cancer: case reports. *Revista Brasileira de Mastologia* , v. 20, p. 86, 2010.

[15] Rojas KE, Bilbro N, Manasseh DM, Borgen PI. A Review of Pregnancy-Associated Breast Cancer: Diagnosis, Local and Systemic Treatment, and Prognosis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Jun;28(6):778-784.

[16] Woods KL, Smith SR, Morrison JM. Parity and breast cancer: evidence of a dual effect. *Br Med J*. 1980 Aug 9;281(6237):419-21. doi: 10.1136/bmj.281.6237.419.

- [17] Vetto JT, Luoh SW, Naik A. Breast cancer in premenopausal women. *Curr Probl Surg*. 2009 Dec;46(12):944-1004.
- [18] Rimes S, Gano J, Hahn K, Ramirez M, Milbourne A. Caring for pregnant patients with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2006 Nov;33(6):1065-9.
- [19] Monteiro, Denise Leite Maia et al . Fatores associados ao câncer de mama gestacional: estudo caso-controle. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro , v. 24, n. 6, p. 2361-2369.
- [20] Hou N, Ogundiran T, Ojengbede O, Morhason-Bello I, Zheng Y, Fackenthal J, Adebamowo C, Anetor I, Akinleye S, Olopade OI, Huo D. Risk factors for pregnancy- associated breast cancer: a report from the Nigerian Breast Cancer Study. *Ann Epidemiol*. 2013 Sep;23(9):551-7.
- [21] Polyak K. Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin. *Cancer Cell*. 2006 Mar;9(3):151-3.
- [22] Gehring C, Siepmann T, Heidegger H, Jeschke U. The controversial role of human chorionic gonadotropin in the development of breast cancer and other types of tumors. *Breast*. 2016 Apr;26:135-40
- [23] Carmichael H, Matsen C, Freer P, Kohlmann W, Stein M, Buys SS, Colonna S. Breast cancer screening of pregnant and breastfeeding women with BRCA mutations. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Apr;162(2):225-230.
- [24] DA COSTA, C. L. R; et al. Câncer de mama durante a gestação: revisão bibliográfica. *HU Revista*, v. 31, n. 4, pag 109-114, 2006.
- [25] GALLEGOS-HERNANDEZ, J. F. Abordaje diagnóstico-terapéutico del cáncer de mama asociado con embarazo: actualización. *Cirugía y Cirujanos*, v. 78, pag 273- 282, 2010.
- [26] Kakoulidis I, Skagias L, Politi E. Pregnancy associated breast cancer (PABC): aspects in diagnosis. *Breast Dis*. 2015;35(3):157-66.
- [27] Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol*. 2005 Dec;16(12):1855-60.
- [28] Tehrani OS. Systemic Treatments in Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252:115-124.

- [29] Crivellari D, Lombardi D, Scuderi C, Spazzapan S, Magri MD, Giorda G, Berretta M, Veronesi A. Breast cancer and pregnancy. *Tumori*. 2002 May-Jun;88(3):187-92.
- [30] Omranipour R. Surgery for Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252:95-99.
- [31] Lee GE, Mayer EL, Partridge A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jun;163(3):417-421.
- [32] Johansson ALV, Andersson TM, Hsieh CC, Jirström K, Cnattingius S, Fredriksson I, Dickman PW, Lambe M. Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. *Int J Cancer*. 2018 Apr 1;142(7):1343-1354.
- [33] Hartman EK, Eslick GD. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Nov;160(2):347-360.
- [34] Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W, Pentheroudakis G, Pavlidis N, Peccatori FA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev*. 2012 Nov;38(7):834-42.
- [35] Maxwell CV, Al-Sehli H, Parrish J, D'Souza R. Breast Cancer in Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(1):79-85.
- [36] Boudy AS, Naoura I, Selleret L, Zilberman S, Gligorov J, Richard S, Thomassin-Naggara I, Chabbert-Buffet N, Ballester M, Bendifallah S, Darai E. Propensity score to evaluate prognosis in pregnancy-associated breast cancer: Analysis from a French cancer network. *Breast*. 2018 Aug;40:10-15.
- [37] Andrašek I, Alvir I, Beketić-Orešković L. Pregnancy associated breast cancer. *Libr Oncol*. 2018;46(2-3):83-87.