

Gravidez após o Cancro da Mama: Estado da Arte

Pregnancy after Breast Cancer: State of the Art



Helena GUEDES¹, Margarida Figueiredo DIAS^{2,3}

Acta Med Port 2017 Nov;30(11):818-823 • <https://doi.org/10.20344/amp.8885>

RESUMO

As sobreviventes de cancro da mama têm originado um conjunto de questões da maior relevância sob o ponto de vista clínico e científico. De facto, o cancro da mama é a neoplasia mais prevalente em mulheres em idade reprodutiva. O efeito da gravidez na sobrevida global e na recorrência após tratamento de cancro da mama, bem como as questões relacionadas com a hereditariedade continuam a ser matéria da maior atualidade e do mais elevado interesse científico. Os estudos mais recentes são consensuais em admitir que a gravidez após o cancro da mama é potencialmente segura para a doente e sua descendência, embora a questão permaneça complexa. A hereditariedade e a genética parecem desempenhar um papel importante nesta temática mas, também aqui, as conclusões carecem de absoluta e inequívoca consistência. Verifica-se a necessidade de meta-análises, estudos coorte e caso-controlo, translacionais e prospetivos, alargados e prolongados no tempo, no sentido de obter uma maior segurança no estabelecimento de estratégias e linhas de orientação para os clínicos e informação adequada e objetiva para as jovens doentes com cancro da mama.

Palavras-chave: Complicações Neoplásicas na Gravidez; Gravidez; Neoplasias da Mama

ABSTRACT

Breast cancer survivors have given rise to several issues of major relevance from a clinical and scientific point of view. In fact, breast cancer is the most prevalent malignancy in women of reproductive age. The effect of pregnancy on overall survival and in the recurrence after treatment of breast cancer, as well as the questions related to heredity continue to be matter of the highest timeliness and scientific interest. Most recent studies seem to agree in admitting that pregnancy after breast cancer appears to be potentially safe to both the women and her offspring, although this issue remains complex. Heredity and genetics seem to play an important role in this subject, but the conclusions lack absolute and unequivocal consistency. There is a need for meta-analysis, cohort and case-control studies, translational and prospective studies extended in time, in order to obtain greater safety in the establishment of strategies and guidelines for clinicians and adequate objective information for young breast cancer patients.

Keywords: Breast Neoplasms; Pregnancy; Pregnancy Complications, Neoplastic

INTRODUÇÃO

O cancro da mama em mulheres jovens representa um cenário particularmente complexo; na verdade, apesar de mais prevalente na mulher pós-menopausa, o cancro da mama constitui a neoplasia mais comum na mulher em idade reprodutiva, correspondendo a cerca de 40% de todos os cancros em mulheres com idades inferiores a 40 anos.¹⁻³

Dada a presente tendência em adiar a maternidade, muitas mulheres são diagnosticadas com cancro da mama antes de engravidar, sendo mais comum a intenção de engravidar após a doença.⁴

O diagnóstico desta neoplasia em idade reprodutiva poderá ter grande impacto no projeto familiar destas mulheres, dada a necessidade consequente de adiar a maternidade.^{1,5,6} As sobreviventes de cancro da mama apresentam taxas de gravidez cerca de 40% mais baixas quando comparadas com a população em geral ajustada para idade materna, nível educacional e paridade.⁷ Estes valores estão associados ao efeito gonadotóxico da quimioterapia, tratamento prolongado com tamoxifeno e ausência de evidência segura de agravamento do prognóstico após a gravidez.⁸

Estima-se que entre 40% a 50% das mulheres pré-menopausicas com antecedentes de cancro da mama desejam engravidar após o tratamento.⁹ No entanto, menos

de 10% destas mulheres efetivamente vai engravidar, sendo que alguns estudos têm evidenciado que a percentagem de mulheres com menos de 45 anos que concebe após o final do tratamento parece variar entre 3,6% - 5%.^{2,10,11}

A profunda e bem estabelecida heterogeneidade genética e molecular do cancro da mama coloca questões acrescidas a esta problemática, nomeadamente quando considerada a expressão dos recetores hormonais e o sub-tipo biológico do tumor, com implicações significativas não só no prognóstico, mas também nas opções terapêuticas e na fertilidade destas mulheres.¹²

Esta revisão temática tem como finalidade analisar o estado atual do conhecimento científico no que diz respeito às eventuais consequências da gravidez na sobrevivência global e livre de doença da mãe, e no que respeita ao produto de concepção. As questões relacionadas com a fertilidade, assim como as respeitantes à hereditariedade são igualmente relevantes, dado que a presença de mutações nos genes *BRCA* atinge particularmente as mulheres mais jovens. Também as questões inerentes ao tratamento médico, hormonoterapia e quimioterapia assumem a maior importância, quer no prognóstico materno quer fetal.

1. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

2. Departamento de Ginecologia. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

3. Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

✉ Autor correspondente: Helena Guedes. helenaguedes16@hotmail.com

Recebido: 22 de fevereiro de 2017 - Aceite: 18 de julho de 2017 | Copyright © Ordem dos Médicos 2017



RESULTADOS

Impacto da gravidez após tratamento do cancro da mama: na mulher

1. Recorrência loco-regional

Grande parte das neoplasias da mama em doentes jovens corresponde a cancros mais agressivos do ponto de vista biológico. Os principais fatores de prognóstico incluem o tamanho do tumor, invasão ganglionar, expressão dos recetores hormonais de estrogénio e progesterona, grau histológico e a sobre-expressão de recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2).¹³⁻¹⁵

No passado, as mulheres eram totalmente desaconselhadas a engravidar após cancro da mama, estando publicados relatórios que mostram taxas de indução de aborto entre 20% a 40%. A incerteza sobre a segurança de uma gravidez após esta doença devia-se sobretudo, à crença que a sobrecarga hormonal inerente à gravidez facilitaria a progressão da doença, dada a maior percentagem de tumores hormonodependentes nestas mulheres.^{16,17}

Atualmente, estudos mais recentes sugerem que a gravidez em sobreviventes de cancro da mama está potencialmente associada a um prognóstico sobreponível com ausência de impacto na qualidade ou no tempo de sobrevivência destas doentes. Existem estudos que apontam mesmo para um efeito protetor da gravidez, evidenciando um menor risco de mortalidade em comparação com os controlos, independentemente da expressão dos recetores hormonais.^{2,16,18-23}

Um estudo retrospectivo caso-controlo evidenciou que mulheres que engravidaram após o tratamento de cancro da mama não apresentavam risco aumentado de recorrência da neoplasia, com taxas de recorrência de 23% versus 54% nas doentes que não engravidaram.²⁴ Também Kranick *et al* concluíram que a gravidez não influenciava o prognóstico das doentes que engravidaram após cancro da mama.²⁵

De acordo com uma metanálise que avaliou o efeito da gravidez na sobrevida de doentes com cancro da mama, registou-se que as mulheres que engravidaram após a neoplasia apresentavam uma diminuição da taxa de mortalidade de 41% comparativamente com o grupo-controlo [risco relativo (RR) de 0,59 com intervalo de confiança (IC) de 90%: 0,50 – 0,70], observação particularmente válida nas doentes sem invasão ganglionar.¹⁶

Ainda no que diz respeito à taxa de mortalidade, o *Danish Breast Cancer Cooperative Group* apresentou em 2008 um estudo de base populacional que incluiu 10 236 mulheres com cancro da mama e idades inferiores a 45 anos, no qual 371 (3,6%) engravidaram após tratamento para esta neoplasia. Foi evidenciado um menor risco de mortalidade nestas doentes, tendo-se concluído que a gravidez após o cancro da mama não parecia influenciar negativamente o prognóstico.²

2. Influência dos recetores hormonais do tumor

As neoplasias que surgem em idades mais jovens tendem a apresentar maior índice de proliferação celular e de

risco de invasão linfática e vascular,¹⁴ sendo controverso o impacto dos recetores hormonais no prognóstico. De forma a avaliar se a gravidez após o cancro da mama em doentes com menos de 36 anos de idade afeta o prognóstico e se o impacto é semelhante em mulheres com recetores hormonais positivos ou negativos, Córdoba *et al* incluíram num estudo 115 mulheres com cancro da mama das quais 18 (14,6%) engravidaram espontaneamente após o tratamento da neoplasia. Verificou-se que a gravidez após o cancro da mama não afetou de forma adversa o prognóstico, mas não foi possível determinar o impacto da gravidez em tumores com recetores hormonais positivos.²⁶

Um estudo multicêntrico avaliou o prognóstico de doentes que engravidaram após o cancro da mama parametrizadas para a expressão de recetores de estrogénio (RE), uso de quimioterapia adjuvante, idade e ano de diagnóstico, tendo-se concluído que a gravidez após cancro da mama hormonodependente não parece modificar o risco de recorrência da neoplasia. Na verdade, não foi observada diferença na sobrevida global nas grávidas e não grávidas com recetores de estrogénios positivos [*hazard ratio* (HR) = 0,91; IC = 95% (0,67 - 1,24); *p* = 0,55] ou negativos [HR = 0,75; IC = 95% (0,51 - 1,08); *p* = 0,12]. No entanto, no grupo que incluía mulheres grávidas houve melhor sobrevida [HR = 0,72; IC = 95% (0,54 - 0,97); *p* = 0,03], independentemente da expressão dos recetores hormonais (*p* = 0,11).²³

De facto, no que diz respeito à expressão genética, o tecido mamário após a gravidez apresenta uma reduzida expressão de recetores alfa de estrogénios, progesterona e HER2 e elevada expressão de recetores beta de estrogénios quando comparadas com nulíparas,²⁷ sugerindo que a gravidez possa ter um efeito protetor em doentes com cancro da mama com positividade para RE. No entanto, a ausência de informação específica e detalhada sobre os RE nos estudos analisados não permite conclusões absolutas.

Segundo as normas orientadoras para o diagnóstico, tratamento e *follow-up* sobre cancro, gravidez e fertilidade da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), não deve ser desencorajada a gravidez após o cancro da mama independentemente do grau de expressão dos RE.⁸

3. O paradigma do efeito protetor da gravidez após o cancro da mama

Múltiplas controvérsias permanecem ainda acerca do potencial de proteção que a gravidez possa conferir após o tratamento para o cancro da mama, baseadas em diferentes paradigmas: a gravidez induz a diferenciação da glândula mamária tornando-a menos suscetível à carcinogénese; promove um aumento da capacidade de reparação de ácido desoxirribonucleico nas células mamárias; ativa genes que controlam a diferenciação e morte celular programada; induz fenómenos de *imprinting* no epitélio mamário como uma 'marca' genómica específica e permanente, potencialmente protetora a longo termo.²⁸

Está ainda por esclarecer qual o efeito que confere esta potencial proteção às doentes que engravidam após can-

cro da mama, existindo três teorias a comprovar.

A teoria efeito mãe saudável ou autosseleção de doentes, corresponde ao pressuposto de que apenas as doentes tratadas e estáveis ponderam e projetam uma gravidez,^{2,29} sugerindo que o grupo de mulheres que engravida após o cancro da mama constitui um grupo de melhor prognóstico *ab initio*,¹⁸ o que poderá ser considerado um problema metodológico dada a natureza retrospectiva dos estudos.

A teoria imunológica baseia-se no facto das células fetais e da neoplasia mamária partilharem eventuais antigénios, sendo possível a ocorrência de uma aloimunização protetora durante a gravidez.²⁹ Anteriormente foi proposta a teoria do antigénio fetal, como um mecanismo potencial através do qual os antigénios fetais conferiam imunidade aos antigénios tumorais. Na verdade, as mulheres múltiplas parecem apresentar imunização aos antigénios encontrados nas células cancerígenas dos tumores da mama, ovário e endométrio.³⁰ Efetivamente, com a passagem de células fetais para a circulação materna, a resposta imunitária materna exercida contra estas células poderia atuar numa célula tumoral silenciosa.³¹ De acordo com esta hipótese, a gravidez após o cancro da mama desencadearia uma memória imunitária contra os antigénios fetais, mantendo eventuais metástases subclínicas controladas através da resposta imunitária humoral e específica. Os referidos antigénios levariam à ativação do sistema imunitário materno, eliminando potenciais células metastáticas quiescentes, de forma a promover uma diminuição do risco de recorrência e aumento da taxa de sobrevida global.^{29,31,32}

A teoria endócrina postula que os elevados níveis de estrogénios, progesterona e gonadotrofina coriónica humana característicos da gravidez promoveriam a apoptose de células mamárias tumorais com positividade para recetores de estrogénio e progesterona.²⁹ Além disso, tem sido sugerido que o microquimerismo fetal atuaria como um indutor para as doentes previamente expostas a antigénios associados a esta neoplasia.³³

Decorre, atualmente um estudo prospetivo internacional, alargado – estudo POSITIVE – ainda em fase de recrutamento e com final previsto para o ano de 2028 que poderá vir a ser determinante no que respeita ao esclarecimento da questão da segurança da gravidez após o cancro da mama.

Um outro aspeto extremamente relevante prende-se com a preservação da fertilidade nestas mulheres. De facto, cerca de 2,7% dos cancros da mama ocorrem em idades reprodutivas (25 - 35 anos), fator que juntamente com o adiamento da maternidade, leva a que o impacto da função reprodutiva na qualidade de vida destas doentes mereça ampla atenção.¹⁴ Na verdade, em determinados tumores o uso da quimioterapia permitiu aumentar a sobrevida global e livre de doença destas mulheres; no entanto, o risco de diminuição da fertilidade passou a ser uma realidade por destruição folicular e menopausa precoce.^{34,35} Daí a necessidade de um maior investimento na procura de marcadores de reserva ovárica e de técnicas adequadas e efetivas de preservação da fertilidade; a prévia criopreservação de

embriões, de ovócitos ou, em estudos experimentais, de tecido ovárico, é uma opção válida para estas doentes. Um estudo retrospectivo multicêntrico permitiu concluir que a utilização de técnicas de reprodução assistida é viável nestas mulheres, sem prejuízo no prognóstico destas doentes,³⁶ enquanto outros autores têm enfatizado a necessidade de equacionar formas alternativas de proceder à estimulação ovárica em jovens mulheres com cancro da mama.^{37,38}

Na verdade, aguardam-se resultados de vários estudos no que respeita à preservação da fertilidade nas doentes jovens com cancro da mama; o *PREFER study*, estudo multicêntrico italiano ainda em curso, tem como objetivo principal centralizar os dados referentes à orientação clínica e resultados nas sobreviventes desta neoplasia que engravidaram após diagnóstico e tratamento, permitindo igualmente avaliar os resultados obstétricos e neonatais das crianças expostas a estes mesmos tratamentos.³⁹

Impacto da gravidez após tratamento do cancro da mama: no feto

A avaliação do efeito da gravidez após o cancro da mama torna-se essencial não só na vertente materna, como fetal.

Após o uso de citotóxicos ou agentes hormonais, perdura ainda uma apreensão relativa aos potenciais efeitos teratogénicos destes tratamentos.^{3,29} Não está ainda inequivocamente demonstrado que os filhos de mulheres cuja gestação ocorreu após o tratamento para o cancro da mama estejam sujeitos a riscos aumentados no que respeita à sua saúde e alguns estudos epidemiológicos prospetivos observacionais parecem confirmar a ausência de risco.^{1,40,41} Não foi evidenciado qualquer aumento do número de recém-nascidos prematuros, recém-nascidos de baixo peso, anomalias congénitas fetais ou morte neonatal.^{17,41,42} Porém, no grupo referente a um país europeu, a Suécia, os autores verificaram que apesar da maioria dos filhos destas doentes não apresentarem efeitos adversos, foi detetado um aumento de complicações relacionadas com o parto, aumento da incidência de partos pré-termo e de recém-nascidos de baixo peso.^{20,40} Concluíram que, na sua maioria, estas crianças nascem sem complicações acrescidas; no entanto, estas gestações carecem de vigilância pré-natal especializada por se tratar de gravidezes de alto-risco e, como tal, exigindo referência precoce a centro especializado.^{40,43}

Segurança para a gravidez do tamoxifeno

A terapêutica hormonal adjuvante sistémica com tamoxifeno é norma em mulheres pré-menopausicas com tumores hormonodependentes.^{13,44}

A duração da terapêutica endócrina poderá variar entre os 5 e 10 anos nestas mulheres pré-menopausicas, devendo constituir uma decisão individualizada em função das características do tumor e de condições específicas da doente.^{45,46} É desconhecido o intervalo de tempo ideal entre o termo da hormonoterapia e a gravidez, embora um período de dois meses de *wash-out* seja recomendado devido

ao tempo de semivida do fármaco, sendo que deste modo, a tentativa de gravidez deverá ter início após três meses.⁴⁷

Mantém-se consensual que a terapêutica hormonal interrompida prematuramente tem menor eficácia em termos de prevenção de recorrências quando comparada com um total de cinco anos de hormonoterapia.⁴⁸ De facto, não é claro que a interrupção temporária do tamoxifeno (após 18 - 30 meses de terapêutica hormonal) seja prejudicial, uma vez que este fármaco se encontra presente nos tecidos um ano após a sua interrupção,^{44,49} sendo este um dos pressupostos que o estudo multicêntrico prospetivo não randomizado POSITIVE se propõe avaliar.

No que diz respeito à segurança para o feto, alguns estudos apontam para a responsabilidade do tamoxifeno no desenvolvimento de malformações congénitas.⁵⁰

Intervalo de tempo entre o cancro da mama e gravidez

A maioria dos estudos é consensual na recomendação de um intervalo mínimo de dois anos entre o final da terapêutica adjuvante e a conceção, de forma a permitir que recorrências precoces se manifestem e evitar uma gravidez durante o período de maior risco de disseminação da doença.^{17,29} No entanto, este intervalo vai depender de múltiplos fatores de prognóstico e preditivos de recorrência, nomeadamente fatores intrínsecos à hospedeira.^{29,32}

Relativamente ao estadio dos recetores hormonais, nos cancros com RE negativos a maioria das recorrências ocorrem dois a três anos após o diagnóstico e 95% aos cinco anos, sendo que as doentes são aconselhadas a esperar no mínimo dois anos para engravidar. Entre as mulheres com RE positivos, 50% das recorrências ocorre nos primeiros cinco anos e 50% nos anos seguintes. Torna-se assim mais difícil aconselhar estas mulheres dado o efeito negativo da interrupção precoce do tamoxifeno.^{46,48} Idealmente as mulheres jovens com neoplasias hormono-dependentes sob tamoxifeno deverão concluir cinco anos de terapêutica antes de engravidar,^{49,51} embora não seja de excluir a possibilidade de interrupção temporária da terapêutica para permitir a gravidez e a sua continuação posterior, de forma a obter uma proteção potencialmente semelhante. Este aspeto encontra-se ainda em avaliação pelo ensaio clínico POSITIVE, sendo que o que os autores propõem contraria os dados dos estudos mencionados acima.

Numa meta-análise de cinco estudos diferentes que incluíam na sua totalidade 187 doentes que engravidaram entre seis e 24 meses e 353 doentes que engravidaram dois anos após o diagnóstico de cancro da mama, foi evidenciado que a gravidez mais precoce não apresentava efeito negativo sobre o prognóstico global.^{16,52,53}

Deste modo, e tendo em conta as contradições verificadas, é essencial promover mais estudos a longo prazo para avaliar o intervalo de tempo ideal entre a neoplasia e a gravidez, tendo em conta a diversidade de critérios que devem ser tidos em conta.

Caso particular das mulheres com cancro da mama portadoras de mutações BRCA

O cancro da mama hereditário corresponde a cerca de 5% - 10 % de todos os cancros da mama e a maioria dos casos deve-se a mutações autossómicas dominantes nos genes de suscetibilidade *BRCA1* e *BRCA2*.^{14,54} A probabilidade de uma destas mutações ocorrer é maior em mulheres com idades inferiores a 45 anos e com história familiar de cancro da mama ou ovário. Apesar de existir alguma variabilidade nos estudos consultados, cerca de 9% das mulheres com idade inferior a 40 anos apresentam mutação *BRCA1/2*.¹⁴

Em doentes com mutações *BRCA1/2* portadoras de cancro da mama o risco de uma gravidez subsequente não está estabelecido, dada a escassez de resultados publicados.^{17,30,55} No entanto, o conhecimento do *status BRCA* parece influenciar a decisão relativa a gravidez. Nas portadoras da mutação *BRCA1* não existe consenso; um estudo multicêntrico, *International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS)*, evidencia uma redução de 38% do risco de cancro da mama com a multiparidade, enquanto nas portadoras de mutações *BRCA2* o risco de cancro da mama parece aumentar com a gravidez, sendo estatisticamente significativo nos primeiros dois anos após gravidez.⁵⁵ Na verdade, segundo um outro estudo retrospectivo, mulheres portadoras de mutação em *BRCA1* que tenham o seu primeiro filho após os 30 anos apresentam um risco reduzido de cancro da mama, enquanto as portadoras da mutação em *BRCA2* que engravidam após os 30 anos parecem ter um risco acrescido deste tumor.⁵⁶

DISCUSSÃO

A gravidez após o cancro da mama é um importante tópico de debate, por vários fatores, entre os quais: o cancro da mama é uma das neoplasias mais comuns na mulher em idade reprodutiva, sendo que menos de 10% das mulheres engravidam após o tratamento para este tumor; atualmente está demonstrado que nas mulheres jovens existe uma maior representação de tumores com subtipos biológicos mais agressivos e a idade seria, então, um potencial fator de prognóstico de acordo com o subtipo biológico, sem impacto no grupo de tumores triplo negativo e HER2 positivos mas com impacto negativo nos tumores hormono-dependentes; a ausência de evidência científica absoluta respeitante à segurança da gravidez após a neoplasia, quer para a doente quer para o feto; a aparente necessidade de adiar a gravidez; a presença de fatores hereditários que possam influenciar o prognóstico, nomeadamente mutações *BRCA1* e *BRCA2*; e por fim, a incerteza das formas corretas e ideais de abordagem.

Na verdade, o prognóstico das doentes que engravidam após o cancro da mama não parece ser agravado,⁵⁷ admitindo-se que mulheres que se sentem mais saudáveis, com estadios precoces da sua neoplasia têm maior probabilidade de engravidar e ter uma gravidez de termo, sem prejuízo de os pressupostos imunológicos e endócrinos poderem explicar este não agravamento do prognóstico.

No que diz respeito à avaliação das taxas de recorrência da neoplasia mamária após a gravidez, as questões

metodológicas implicam uma maior limitação na avaliação dos resultados: presença do “efeito mãe saudável”, baixa percentagem de mulheres que efetivamente engravidam após a neoplasia dificultando a extrapolação de resultados, características específicas das doentes e dos tumores e, por fim, a não avaliação sistemática da importância dos recetores hormonais no prognóstico da doença.⁵⁸

Na verdade, trata-se, na sua maioria, de estudos retrospectivos com dados incompletos sobre a população em estudo, utilizando amostras pequenas e sem controlo de fatores biológicos e fatores de risco determinantes.¹ De facto, alguns autores incluem nos grupos de estudos apenas gestações de termo, enquanto outros incluem abortos espontâneos e induzidos, conduzindo a resultados inconclusivos e de difícil interpretação.^{2,29} As evidentes limitações não só biológicas, mas também éticas e legais, que se colocam neste âmbito tornam difícil a abordagem do mesmo numa perspetiva alargada e em estudos desenhados para o efeito.

No que diz respeito às doentes que estejam a fazer tratamento com tamoxifeno a terapêutica não deverá ser abandonada precocemente; no caso de tal acontecer será de considerar o reinício após a gravidez até completar o tempo previamente determinado como ideal. Os estudos disponíveis, embora com limitações evidentes, apontam para uma maior incidência de determinadas malformações fetais na descendência, sendo recomendável extrema prudência na vigilância destas gestações. Deste modo, caso tenha sido realizada a interrupção da toma do fármaco, é recomendado a continuação do mesmo após o parto e obrigatória a suspensão da amamentação.⁸

Outra questão relevante prende-se com o tempo ótimo para engravidar após o cancro da mama ainda não estar claramente estabelecido, sendo que este deve depender do prognóstico da doente, idade e função ovárica, risco de

recorrência e protocolo terapêutico. Atualmente é recomendado um intervalo mínimo de dois anos em mulheres portadoras de neoplasias com recetores hormonais negativos.²¹

No que diz respeito ao cancro da mama hereditário, a presença de mutações *BRCA* consiste num enorme desafio com premente necessidade de investigação específica e dirigida.³⁸

A gravidez parece, em geral, ser segura para mães, fetos e recém-nascidos, sem prejuízo de serem necessários mais estudos clínicos a longo termo, no sentido de oferecer maior e mais fidedigna informação aos clínicos e doentes.⁵⁹ Estamos, na verdade, perante um enorme desafio. A gravidez após o cancro da mama é uma área por desbravar e um fascinante estímulo de conhecimento para todos quantos se dedicam à oncologia e saúde da mulher.

PROTECÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados. Foi devidamente obtido o consentimento informado do doente.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não terem qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido subsídios ou bolsas para a elaboração do artigo.

REFERÊNCIAS

- Pagani O, Azim H Jr. Pregnancy after breast cancer: myths and facts. *Breast Care*. 2012;7:210-4.
- Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersen B. Pregnancy after treatment of breast cancer - a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol*. 2008;47:545-9.
- Kontzoglou K, Stamatakos M, Tsaknaki S, Goga H, Kostakis A, Safioleas M. Successful pregnancy after breast cancer therapy: dream or reality?. *Int Semin Surg Oncol*. 2009;6:7.
- Raphael J, Trudeau ME, Chan K. Outcome of patients with pregnancy during or after breast cancer: a review of the recent literature. *Curr Oncol*. 2015;22:S8-18.
- Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:7-14.
- Gonçalves V, Sehovic I, Quinn G. Childbearing attitudes and decisions of young breast cancer survivors: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2014;20:279-92.
- Gerstl B, Sullivan E, Ives A, Saunders C, Wand H, Anazodo A. Pregnancy outcomes after a breast cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2017;S1526-8209:30537-7.
- Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24:vi160-70.
- Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, Craig A, Katz PP, Cedars MI, et al. Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. *Cancer*. 2012;118:4579-88.
- Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ*. 2007;334:194.
- Doger E, Çaliskan E, Mallmann P. Pregnancy associated breast cancer and pregnancy after breast cancer treatment. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2011;12:247-55.
- Polyak K. Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin. *Cancer Cell*. 2006;9:151-3.
- Francis PA. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients. *The Breast*. 2011;20:297-302.
- Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update*. 2009;15:323-39.
- Mastro L Del, Catzeddu T, Venturini M. Infertility and pregnancy after breast cancer: Current knowledge and future perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2006;32:417-22.
- Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*. 2011;47:74-83.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline No. 12; Pregnancy and Breast Cancer. London: RCOG; 2011.
- Sinha G. Pregnancy after breast cancer appears safe. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:725-6.
- Ademuyiwa FO, Cyr A, Ivanovich J, Thomas MA. Managing breast

- cancer in younger women: challenges and solutions. *Breast cancer: targets and Therapy*. 2016;8:1-12.
20. Dow KH, Kuhn D. Fertility options in young breast cancer survivors : a review of the literature. *Oncol Nurs Forum*. 2004;31:E46-53.
 21. Maltaris T, Boehm D, Dittrich R, Seufert R, Koelbl H. Reproduction beyond cancer: a message of hope for young women. *Gynecol Oncol*. 2006;103:1109-21.
 22. DE Simone V, Pagani O. Pregnancy after breast cancer: hope after the storm. *Minerva Ginecol*. 2017;69:597-607.
 23. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameys L, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status : a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol*. 2014;31:73-9.
 24. Blakely LJ, Buzdarm AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer*. 2004;100:465-9.
 25. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, Desai M, Petrek JA, Hiatt RA, et al. Is pregnancy after breast cancer safe ? *Breast J*. 2010;16:404-11.
 26. Córdoba O, Bellet M, Vidal X, Cortés J, Llubra E, Rubio IT, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. *The Breast*. 2012;21:272-5.
 27. Asztalos S, Gann PH, Hayes MK, Nonn L, Beam CA, Dai Y, et al. Gene expression patterns in the human breast after pregnancy gene expression patterns in the human breast after pregnancy. *Cancer Prev Res*. 2010;3:301-11.
 28. Russo IH, Russo J. Pregnancy-induced changes in breast cancer risk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2011;16:221-33.
 29. Almeida JP, Carnide C, Sousa R, Pereira-da-Silva D. Pregnancy after breast cancer : dream or reality? *Acta Obstet Ginecol Port*. 2013;7:36-41
 30. Janerich DT. The fetal antigen hypothesis: cancers and beyond. *Med Hypotheses*. 2001;56:101-3.
 31. Mavrou A, Kouvidi E, Antsaklis A, Souka A, Tzeli SK, Kolialexi A. Identification of nucleated red blood cells in maternal circulation : a second step in screening for fetal aneuploidies and pregnancy complications. *Prenat Diagn*. 2007;27:150-3.
 32. Lawrenz B, Banyas M, Henes M, Neunhoeffer E, Grischke E, Fehm T. Pregnancy after breast cancer: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283:837-43.
 33. Kamper-Jørgensen M, Biggar RJ, Tjønneland A, Hjalgrim H, Kroman N, Rostgaard K, et al. Opposite effects of microchimerism on breast and colon cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48:2227-35.
 34. Maltaris T, Seufert R, Fischl F, Schaffrath M, Pollow K, Koelbl H, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;130:148-55.
 35. ASCO Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients: Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2006;2:143-6.
 36. Goldrat O, Kroman N, Peccatori FA, Cordoba O, Pistilli B, Lidagaard O, et al. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. *Eur J Cancer*. 2015;51:1490-6.
 37. Maltaris T, Weigel M, Mueller A, Schmidt O, Seufert R, Fischl F, et al. Cancer and fertility preservation: fertility preservation in breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2008;10:206.
 38. Kasum M, Beketić-Orešković L, Peddi PF, Orešković S, Johnson RH. Fertility after breast cancer treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;173:13-8.
 39. Lambertini M, Anserini P, Fontana V, Poggio F, Iacono G, Abaten A, et al. The PREgnancy and FERtility (PREFER) study: an Italian multicenter prospective cohort study on fertility preservation and pregnancy issues in young breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2017;17:346.
 40. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer — a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med*. 2006;3:e336.
 41. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, Nogard B, Lash TL, Rothman KJ, et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;94:142-6.
 42. Christinat A, Pagani O. Fertility after breast cancer. *Maturitas*. 2012;73:191-6.
 43. Hartnett KP, Ward KC, Kramen MR, Lash TL, Mertens AC, Spencer JB. The risk of preterm birth and growth restriction in pregnancy after cancer. *Int J Cancer*. 2017;141:2187-96.
 44. Goldhirsch A, Gelber RD. Life with consequences of breast cancer: pregnancy during and after endocrine therapies. *Breast*. 2004;13:443-5.
 45. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381:805-16.
 46. Chabbert-buffet N, Uzan C, Gligorov J, Delaloge S, Rouzier R, Uzan S. Pregnancy after breast cancer : a need for global patient care , starting before adjuvant therapy. *Surg Oncol*. 2010;19:e47-55.
 47. Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist*. 2011;16:1547-51.
 48. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717.
 49. Morrow PK, Theriault RL. Pregnancy after the diagnosis of breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2006;7:173-5.
 50. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *The Breast*. 2004;13:446-51.
 51. Zervoudis S, Iatrakis G, Navrozoglou I. Reproduction after breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010;24:81-6.
 52. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvåle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer*. 2005;92:167-75.
 53. Phillips KA, Milne RL, Friedlander ML, Jenkins MA, McCredie MR, Giles GG, et al. Prognosis of premenopausal breast cancer and childbirth prior to diagnosis. *J Clin Oncol*. 2004;22:699-05.
 54. Vadapampil ST, Quinn GP, Knapp C, Malo TL, Friedman S. Factors associated with preimplantation genetic diagnosis acceptance among women concerned about. *Gent Med*. 2009;11:757-65.
 55. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, Ghadirian P, Lynch HT, Isaacs C, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*. 2005;117:988-91.
 56. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:535-44.
 57. Knabben L, Mueller DM. Breast cancer and pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2017;20170026.
 58. Bree ED, Makrigiannakis A, Askoxylakis J, Melissas J, Tsiftsis DD. Pregnancy after breast cancer. A comprehensive review. *J Surg Oncol*. 2010;1:534-42.
 59. Lambertini M, Kroman N, Ameys L, Cordoba O, Pinto A, Benedetti G, et al. Safety of pregnancy in patients (pts) with history of estrogen receptor positive (ER+) breast cancer (BC): Long-term follow-up analysis from a multicenter study. *J Clin Oncol*. 2017;35.