

Artigo de Revisão/Review Article

Cancro da mama associado à gravidez Pregnancy associated breast cancer

Andreia Monteiro Araújo*, Mónica Centeno**

Hospital de Santa Maria, Faculdade de Medicina de Lisboa

ABSTRACT

Breast cancer is the most common neoplastic disease diagnosed in pregnant women and this seems to be related with delaying motherhood to elderly ages. It is a complex problem that needs intervention of a multidisciplinary team with the purpose of a successful maternal treatment and, at the same time, trying to minimize the effects to the fetus.

This work has the purpose of reviewing the literature about this matter, approaching some particular aspects that concern diagnose, staging, treatment and prognosis.

Keywords: breast cancer, pregnancy.

INTRODUÇÃO

O cancro da mama associado à gravidez define-se como aquele que é conhecido durante a gravidez ou no primeiro ano pós-parto e é a neoplasia mais frequentemente diagnosticada na gestação. Se em idades mais jovens predominam outras neoplasias (como linfomas e leucemias), depois dos 30 anos o cancro da mama destaca-se como a doença maligna predominante¹ (Figura 1) sendo aparente que o adiar da maternidade para idades mais avançadas, se associa com o aumento do número de casos de cancro da mama diagnosticados durante a gravidez².

Para a mulher com cancro da mama diagnosticado durante a gestação, as principais preocupações prendem-se com a vontade de prosseguir com a gravidez e o receio dos efeitos que a terapêutica possa ter sobre o feto. Segundo estudos recentes, uma mulher em 3000-10000 é confrontada com esta doença e, como

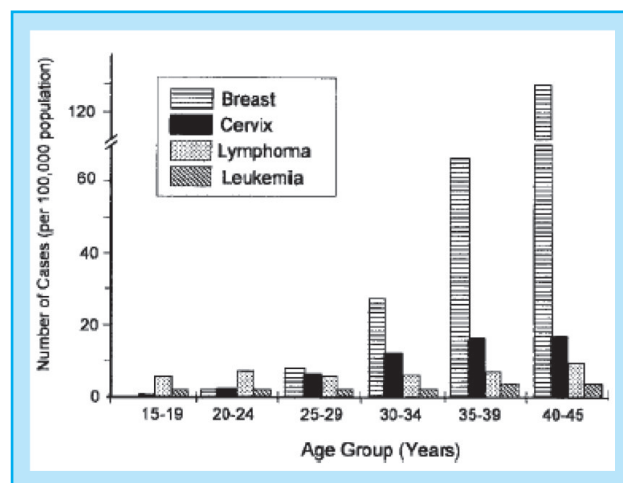


Figura 1 – Prevalência de doenças malignas diagnosticadas durante a gravidez em função da idade materna (Adaptado de Berry DL, 1999¹).

tal, um Obstetra cruzar-se-á com pelo menos dois casos destes durante a sua vida profissional^{3,4}.

* Interna de Ginecologia/Obstetria

**Assistente Hospitalar no Departamento de Obstetria, Ginecologia e Medicina de Reprodução

EPIDEMIOLOGIA

O cancro da mama associado à gravidez representa 0,2% a 3,8% de todos os casos de cancro da mama⁴. Numa revisão retrospectiva de uma população de cerca de 3 milhões de grávidas, entre 1992-1997, verificou-se que entre as neoplasias mais frequentemente diagnosticadas associadas à gravidez encontrava-se, em primeiro lugar, o cancro da mama (n=423, 0,13/1000) seguido pelo da tiróide (0,12/1000) e pelo do colo do útero (0,08/1000), tendo sido a maioria dos casos (53,3%) documentados no pós-parto⁴.

A idade de diagnóstico de cancro da mama associado à gravidez situa-se entre 33-34 anos e a idade gestacional entre as 17 e 25 semanas^{1,2,5,6}.

HISTOLOGIA E IMUNOHISTOQUÍMICA

A maioria dos cancros da mama associados à gravidez (80-100%) são carcinomas ductais invasivos^{1,5-10}. Os tumores inflamatórios representam 1,5-4%⁷, embora, algumas séries (com pequenas amostras estudadas e, por isso, pouco elucidativas) apontem para uma maior incidência deste tipo de neoplasia em mulheres grávidas⁸. Os carcinomas lobulares invasivos, tal como na mulher jovem, são pouco frequentes nesta população⁹.

A maioria dos tumores da mama associados à gravidez são pouco diferenciados, de grandes dimensões e com invasão linfática e vascular na altura do diagnóstico^{1,5,10,11} e a grande maioria são negativos para os receptores de estrogénios (54-80%)¹. Elledge não encontrou diferença estatisticamente significativa na frequência de casos de tumores hormono-dependentes em mulheres grávidas comparativamente a mulheres não grávidas da mesma idade¹¹. Como os tumores da mama com positividade para os receptores hormonais são idade-dependentes, é de esperar que sejam menos comuns em mulheres em idade reprodutiva^{1,5,9-11}.

A positividade para a proteína HER-2/neu (que se associa a tumores mais agressivos) foi descrita em 28-58% dos cancros da mama associados à gravidez^{5,10,11}. No entanto, o pequeno número de grávidas incluídas na série em que se constatou uma positividade para

HER-2/neu de 58% (n=12), não permite afirmar que este tipo de cancro seja mais frequente nas mulheres com cancro da mama associado à gravidez¹¹.

Aparentemente, os achados histopatológicos e imunohistoquímicos dos tumores da mama nas mulheres com cancro da mama associado à gravidez são semelhantes aos das mulheres não grávidas, jovens, com cancro da mama. Assim, o mais provável é que seja a idade materna a determinar as características biológicas do tumor¹².

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Na consulta pré-natal, todas as mulheres devem ser submetidas a exame objectivo mamário como parte integrante do exame físico. Para as mulheres com mais de 35 anos que pensam engravidar, devem ser seguidas as normas para a realização de mamografia de rastreio.

Quando clinicamente detectado, o cancro da mama apresenta-se como uma massa mamária dura, de contornos irregulares, com pouca mobilidade em relação aos planos adjacentes. Apesar de durante a gravidez existirem múltiplas oportunidades para o exame mamário (dado o maior número de consultas médicas), este é dificultado pela hipertrofia, engurgitamento e nodularidade características da glândula, justificadas pelo estado hormonal. Assim, as nodularidades são frequentemente subvalorizadas ou atribuídas a alterações proliferativas benignas⁵. A palpação mamária deve ser sempre complementada pela palpação axilar e supraclavicular.

Os meios complementares de diagnóstico que utilizam radiações ionizantes podem sempre ter um risco potencial para o feto. Contudo, é importante referir que esse risco é, normalmente, sobrevalorizado. As consequências da exposição pré-natal a radiações dependem da dose de radiação, distribuição e estadio de desenvolvimento fetal aquando da exposição¹³. Durante a gravidez, a mamografia pode ser efectuada, de modo seguro, com avental de protecção – uma mamografia *standard* com duas incidências, submete o feto a uma radiação de 0,004Gray (Gy)¹⁴.

Contudo, na maioria das mulheres grávidas, a mamografia mostra uma glândula mamária muito densa,

heterogénea, nodular, com diminuição do tecido adiposo e padrão ductal proeminente. Estas características diminuem consideravelmente a sensibilidade da mamografia na detecção da doença oncológica. Muitos tumores aparecem apenas como alterações subtis: distorção da arquitetura mamária ou assimetria da densidade. Assim, o diagnóstico de cancro da mama associado à gravidez por mamografia pode ser difícil sem a ajuda adicional de ecografia mamária. Durante a gravidez, as duas técnicas associadas mostram uma maior sensibilidade na detecção do cancro da mama do que se utilizadas isoladamente^{15,16,17,18}.

Como durante a gravidez e aleitamento o tecido mamário sofre alterações citomorfológicas atípicas, a interpretação de amostras provenientes de biópsias aspirativas com agulha fina, deve ser cuidadosamente realizada¹⁹. A “core” biópsia tem sido amplamente utilizada. Este método permite estabelecer o diagnóstico histológico definitivo mais frequentemente que a biópsia por agulha fina. A diferença entre os dois métodos prende-se sobretudo com quantidade de material tumoral disponível para análise²⁰.

Sendo o estadiamento de extrema importância para a decisão terapêutica e prognóstico, na grávida (como na não grávida) deve proceder-se à pesquisa de metástases nos locais tidos como preferenciais para a neoplasia mamária: pulmão, fígado e osso. A teleradiografia do tórax é considerada segura (recomendando-se a utilização de avental de protecção abdominal nas incidências AP)¹⁷ e, na pesquisa de metástases hepáticas e pélvicas, prefere-se a ecografia à tomografia computadorizada (TC)¹⁴. A ressonância magnética nuclear (RMN) tornou-se, nos últimos anos, um dos meios complementares de diagnóstico mais utilizados nas grávidas: não há exposição a radiações ionizantes e proporciona imagens em qualquer plano com grande resolução anatómica, mesmo sem a utilização de contrastes endovenosos²¹. Estes atravessam a barreira placentária, estando presentes na vesícula fetal pouco tempo após administração. O ciclo de excreção-deglutição fetal repete-se inúmeras vezes com uma única administração de contraste. Até à data não existem dados que permitam calcular a *clearance* dos agentes de contraste no líquido amniótico. Assim, administração de Gadolínio deve ser evitada,

só sendo ponderada quando o benefício do seu uso ultrapassar o risco potencial²². Para a investigação da existência de metástases ósseas pode utilizar-se RMN do esqueleto^{15,23}.

TRATAMENTO

Uma vez feito o diagnóstico e estadiamento, as opções terapêuticas são influenciadas pela necessidade de oferecer o melhor tratamento à mãe minimizando os riscos para o feto. A Figura 2 representa os algoritmos propostos para o tratamento do cancro da mama diagnosticado durante a gravidez, em função da idade gestacional; pretendem servir de guia na discussão de cada caso, já que todas as doentes têm uma decisão terapêutica individual, formulada tendo em conta a idade gestacional, idade de apresentação da doença, estadiamento da doença, opinião e desejos da doente e, eventualmente, da família¹².

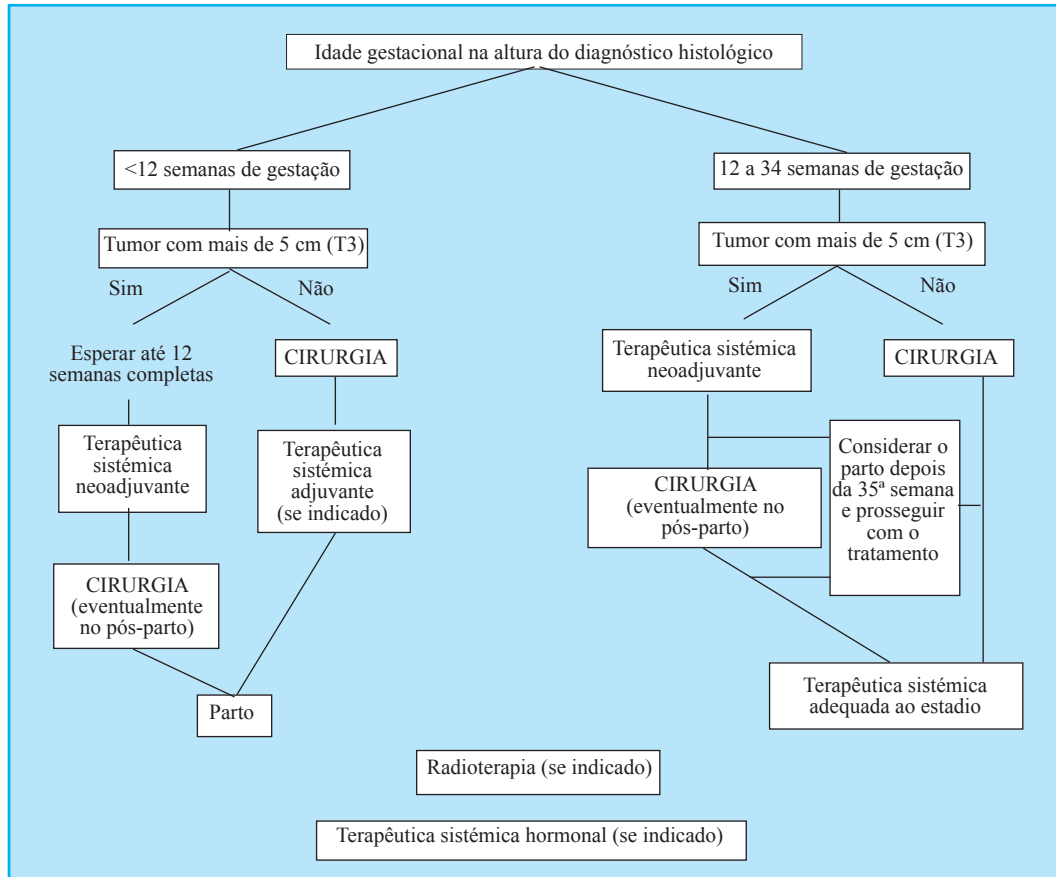
TRATAMENTO LOCAL

Cirurgia e pesquisa do gânglio sentinela

A cirurgia mamária é segura em todos os trimestres da gravidez^{24,25}. A cirurgia conservadora não é recomendada no primeiro trimestre de gravidez dado ter que ser complementada com radioterapia pós-operatória. Contudo, a cirurgia conservadora com esvaziamento axilar pode ser efectuada se o diagnóstico for feito no 2º ou 3º trimestres. Nestes trimestres pode ser utilizada quimioterapia neoadjuvante (no caso de tumores de dimensões consideráveis, a massa tumoral pode ser diminuída por quimioterapia permitindo, mais à frente na gestação ou no pós-parto, uma cirurgia mais conservadora)^{26,27}.

A mastectomia radical modificada permanece como tratamento *standard* nas mulheres com doença diagnosticada no primeiro trimestre de gravidez. Normalmente, opta-se por proceder a esvaziamento axilar dado que estas mulheres têm, frequentemente, envolvimento das cadeias linfáticas axilares. Com a mastectomia total não se colocam os problemas relacionados com a radioterapia (a tumorectomia/quadrantectomia exige radioterapia enquanto a mastectomia total não a exige)²⁸.

Figura 2 – Algoritmos para o tratamento do cancro da mama durante a gravidez. Quando o diagnóstico histológico for realizado após as 34 semanas de gestação, a decisão será proceder ao parto se a doente tiver um tipo histológico inflamatório ou doença em estadio avançado, caso contrário, deve planear-se o parto para quando a maturação fetal seja apropriada, e iniciar terapêutica em seguida (Adaptado de Loibl S, 2006¹²).



A pesquisa do gânglio sentinela tem como base o princípio de que se houver atingimento dos gânglios linfáticos, o primeiro gânglio a ser atingido por células tumorais será aquele que drena a linfa do local onde se encontra o tumor. Para a execução desta técnica procede-se à injeção de um produto radioactivo na zona da mama em que se encontra o tumor. No bloco operatório, o cirurgião injecta na pele da mama um corante que vai igualmente seguir os linfáticos até ao gânglio. Procede-se à remoção dos gânglios que fixaram o produto radioactivo e/ou o corante e que correspondem aos gânglios que fixariam as células tumorais, caso estas já tivessem atingido a corrente linfática. É efectuado um exame extemporâneo que permite saber, em tempo útil, se é necessário proceder a esvaziamento axilar. A literatura encontrada relativamente à pesquisa do gânglio sentinela na gravidez

revelou-se contraditória. Alguns estudos (na generalidade mais antigos) referem que o papel da pesquisa e biópsia do gânglio sentinela durante a gravidez ainda não é claro: a radioactividade do procedimento é apontada como possível ameaça para o feto e a drenagem linfática da mama pode estar alterada durante a gravidez. Alguns dos agentes usados para pesquisa do gânglio sentinela são fármacos de classe C não tendo sido testados em fêmeas animais grávidas, não devendo assim ser utilizados em mulheres grávidas ou que se encontrem a amamentar. Por estas razões, existem autores que aconselham que este procedimento não seja realizado durante a gravidez até existirem mais dados sobre sua segurança^{29,30}. Contudo, estudos recentes referem que a quantidade de radioactividade é baixa (aproximadamente a correspondente a quatro mamografias – 0,016Gy) e que a substância radioacti-

va mantêm-se no local de injeção ou move-se para o gânglio sentinela que em questões de minutos é removido. Deste modo, a dose de radiação a que o feto é exposto é baixa, não devendo a gravidez ser considerada contra-indicação^{31,32}. Assim, realizando a pesquisa do gânglio sentinela, seguida de biópsia, poderia ser possível poupar a muitas doentes um esvaziamento axilar completo que, por vezes, se pode revelar inútil. No entanto, apesar dos resultados promissores, este procedimento ainda não é recomendado na gravidez pela *American Society of Clinical Oncology*.

Radioterapia

As doses de radiação utilizadas na radioterapia são muito mais altas do que aquelas utilizadas nos exames complementares de diagnóstico. Com avaliação cuidada pode ser possível irradiar algumas partes da mãe sem submeter o feto a uma dose de radiação significativa (comparativamente à radiação a que a mãe é exposta). Antypas descreveu um caso em que uma mulher de 45 anos foi tratada com radioterapia, após uma tumorectomia por cancro da mama, que só soube que estava grávida depois de ter iniciado as sessões de radioterapia. O tratamento decorreu entre a 2ª e 6ª semanas de gestação e a radiação a que o feto esteve exposto foi calculada a partir da distância a que o fundo do útero se encontrava do local da mama a ser irradiado. A dose cumulativa recebida pelo feto foi de 3,9cGy (0,085% daquela a que a mãe esteve exposta) e a grávida, após devidamente informada, optou por prosseguir com a gravidez tendo um RN do saudável³³.

A exposição do RN à radiação aumenta marcadamente com o avançar da gravidez, precisamente por o fundo uterino se aproximar do campo de radiação³⁴. Assim, sempre que possível, a radioterapia deve adiar-se para depois do parto.

TRATAMENTO SISTÉMICO

Quimioterapia

No primeiro trimestre não é aconselhável administrar-se quimioterapia, dado que os agentes antimetabólitos e alquilantes têm potencial teratogénico. Com a organogénese completa, a hipótese de malformações

fetais é remota o que faz com que, no 2º e 3º trimestres, a quimioterapia passe a ser utilizada com relativa segurança^{2,13,28,35}. Contudo, não é isenta de riscos: existem casos descritos de parto pré-termo (PPT) e atraso do crescimento intra-uterino (ACIU)^{1,36}, leucopénia transitória nos RN e mielossupressão (da mãe e do RN) que pode conduzir a sépsis e hemorragias. Este último factor leva a que a quimioterapia não seja utilizada nas últimas três semanas de gestação⁶.

Um dos maiores problemas relativamente à administração de quimioterapia durante a gravidez consiste na dificuldade de calcular a dose de quimioterapia adequada pois as grávidas tem a *clearance* renal alterada³⁷; daí que existam vários esquemas terapêuticos de quimioterapia para o cancro da mama associado à gravidez, sendo que um dos mais estudados é o FAC (5-fluoruracilo, doxorrubicina e ciclofosfamida).

Na literatura revista foram encontrados quatro estudos que incluíram mulheres com cancro da mama diagnosticado durante a gravidez e submetidas a quimioterapia. Ring, num grupo de 24 grávidas submetidas a quimioterapia com diferentes esquemas e fármacos, registou três casos de neutropénia febril materna; no entanto, em todos eles, houve rápida resposta à antibioterapia não havendo outras complicações. Observou três casos de PPT e um de pré-eclâmpsia grave, mas nenhuma destas complicações esteve temporalmente relacionada com o tratamento médico para a neoplasia. A única complicação que pôde, efectivamente, ser atribuída à quimioterapia correspondeu a uma leucopénia, sem tradução infecciosa, registada num RN pré-termo que nasceu dois dias após o último tratamento de quimioterapia³⁸.

Berry (n=22) não refere complicações fetais atribuídas directamente à quimioterapia (FAC), não tendo sido registadas malformações fetais ou deficits pós-parto imediatos¹. Giacalone registou, em 20 grávidas tratadas com diversos agentes quimioterápicos (incluindo FAC), dois casos de complicações maternas (leucopénia e anemia), um RN leve para a idade gestacional e outro que morreu ao oitavo dia de vida sem etiologia esclarecida⁶. García-Manero, em 22 grávidas observou apenas um caso de sofrimento fetal intra-parto que resultou em diplégia espástica mas que não se correlacionou com a quimioterapia³⁹.

Os dados apresentados por estas quatro séries evidenciam que, no que concerne a complicações peri-natais e *antepartum*, a quimioterapia pode ser administrada com segurança a grávidas que se encontrem no 2º ou 3º trimestres de gravidez³⁹; no entanto, os efeitos a longo prazo nos RN são ainda desconhecidos^{1,2,6}.

Apesar de existirem casos publicados de pré-eclâmpsia e eclâmpsia após quimioterapia, em nenhum deles foi possível estabelecer uma relação causal³⁶.

Recentemente, têm sido utilizados vinorelbina isolada ou em combinação com o 5-fluoruracilo⁴⁰ e paclitaxel em combinação com cisplatina ou epirrubicina (às 28 e às 14 semanas de gestação respectivamente)⁴¹. Uma revisão recente da literatura apontou a vinorelbina e os taxanos (paclitaxel, docetaxel) como alternativas terapêuticas para o tratamento do cancro da mama associado à gravidez. Salva-guarda, no entanto, que a segurança no que concerne à toxicidade hematológica não está esclarecida, sendo necessário um estudo comparativo das doses utilizadas em mulheres não grávidas para que se possa manusear com uma maior segurança estes agentes durante a gravidez⁴².

Trastuzumab

O trastuzumab é um anticorpo monoclonal dirigido ao receptor do factor de crescimento epidérmico HER-2/neu. De referir que os cancros da mama HER-2/neu positivos são mais agressivos e o trastuzumab tem mostrado melhorar o prognóstico da doença, tendo um papel determinante no tratamento.

A utilização do trastuzumab na gravidez encontra-se limitada a alguns casos clínicos publicados em di-

ferentes cenários, combinações e idades gestacionais, o que faz com que a informação existente tenha que ser interpretada com cuidado e torna difícil a extrapolação de conclusões. Sendo o fármaco cardiotoxíco, a sua utilização na grávida, já de si submetida a um *stress* cardíaco considerável, pode tornar-se um factor de insuficiência cardíaca. Existem também casos descritos de oligoâmnios, falência respiratória, falência renal e sépsis^{43,44,45} no RN em cuja gestação o trastuzumab foi utilizado. Assim, o uso de trastuzumab durante a gravidez pode ter consequências deletérias⁴⁶ pelo que, até que hajam certezas relativamente à sua segurança na gestação, não deve ser utilizado.

Terapêutica hormonal

O tamoxifeno (modulador selectivo dos receptores de estrogénios) é potencialmente teratogénico (associa-se a defeitos craniofaciais, Síndrome de Goldenhar – displasia oculoauriculovertebral - e ambiguidade sexual), pelo que a sua utilização deve ser adiada até ao final da gravidez^{47,48,49,50}.

Interrupção da gravidez

No passado esta opção era colocada visto pensar-se que as alterações hormonais decorrentes de uma gravidez promoviam o crescimento tumoral. Em alguns casos, muito graves e, por isso, excepcionais, pode ser razoável pensar-se na interrupção da gravidez. As mulheres que mais frequentemente optam pela interrupção de gravidez são aquelas que têm doença metastática ou tumores mais agressivos (tumores do tipo inflamatório ou HER-2/neu positivos)^{7,51}.

Tabela I – Opções terapêuticas para o cancro da mama nos três trimestres de gravidez. (Adaptado de Martinez-Ramos D, 2007⁵²).

	1º Trimestre	2º Trimestre	3º Trimestre
Cirurgia		Mastectomia radical modificada com reconstrução	Quadrantectomia/tumorectomia + esvaziamento axilar
Quimioterapia (QT)	Contraindicada		Possível utilização de QT neoadjuvante e adjuvante
Radioterapia		Contraindicada	
Terapêutica hormonal		Contraindicada	
Outras opções	Interrupção da gravidez e tratamento tradicional		

A Tabela I resume as opções terapêuticas mais frequentemente adoptadas para o cancro da mama em função do trimestre de gravidez⁵².

PROGNÓSTICO

Tradicionalmente, o cancro da mama associado à gravidez era considerado de mau prognóstico (sobrevivência aos 5 anos <20%) o que levava a que muitas mulheres optassem por terminar a gestação¹². É possível que estes resultados estivessem mascarados pelo facto das mulheres que decidiam pela interrupção da gravidez serem aquelas que, tendencialmente, se apresentavam num estadio de doença mais avançado^{1,12}.

De qualquer modo, mesmo nas séries mais antigas, verificaram-se poucas diferenças no prognóstico da doença entre as mulheres que optaram por interromper e aquelas que decidiram prosseguir com a gravidez. Estudos recentes indicam que o prognóstico do cancro da mama associado à gravidez não parece diferir daquele que é diagnosticado em mulheres não grávidas da mesma idade e no mesmo estadio de doença^{10,53,54,55}.

Estudos caso-controlo sugerem, na sua maioria, uma diferença muito pequena na sobrevivência entre o cancro da mama associado à gravidez e aquele não associado à gravidez. Bonnier comparou um grupo de 154 mulheres com cancro da mama diagnosticado durante a gravidez (ou nos 6 meses seguintes ao parto) com um grupo de 308 mulheres não grávidas, com cancro da mama, da mesma faixa etária⁵⁶. Analisou a evolução e a sobrevivência com remissão total da doença (sem metástases) nos dois grupos. Foram tidas em conta variáveis como tempo decorrido entre o primeiro sinal de cancro da mama e o diagnóstico, estadiamento, existência de cancro do tipo inflamatório e tratamento adoptado. Os dados recolhidos mostraram uma maior prevalência de carcinoma inflamatório e tumores de grandes dimensões (em estádios T3 e T4) no grupo de doentes com cancro da mama associado à gravidez. Evidenciaram ainda que, neste grupo de doentes, a probabilidade de sobrevivência aos 5 anos sem metástases foi mais baixa. A explicação para estes achados prende-se com o facto do cancro inflamatório e do carcinoma da mama localmente avançado terem sido mais frequentes no grupo de mulheres com

cancro da mama associado à gravidez, provavelmente por existir um maior atraso entre o primeiro sinal de doença e o diagnóstico. A maior ocorrência de metástases e o crescimento tumoral que se verifica durante a gravidez e aleitamento pode ser consequência das mudanças estruturais na glândula mamária próprias da gravidez, da formação de neovasos, do aumento de hormonas esteróides, prolactina, factores de crescimento, citoquinas e de alterações imunológicas. Todos estes factores podem contribuir para a menor sobrevivência observada.

Finalmente, pensa-se que o pior prognóstico das mulheres com cancro da mama associado à gravidez pode estar relacionado com o mecanismo biológico subjacente ao cancro da mama em doentes jovens: risco maior de cancro na mama contralateral e maior incidência de segundas neoplasias noutros órgãos. Ainda assim constata-se que, embora o prognóstico das doentes com cancro da mama associado à gravidez seja pior, a diferença não é tão grande quanto a relatada em séries mais antigas e com menos doentes⁵⁶.

CONCLUSÕES

O risco de cancro da mama associado à gravidez está fortemente relacionado com a idade materna: depois dos 30 anos de idade é a neoplasia mais frequentemente diagnosticada, a uma larga distância das outras. As mulheres com cancro da mama associado à gravidez tendem a ter o diagnóstico num estadio mais avançado e, se bem que múltiplas factores possam contribuir para tal, o mais determinante parece ser a dificuldade de avaliar tumores mamários em mulheres grávidas devido ao engurgitamento da glândula secundário às alterações hormonais características da gravidez.

Durante a gravidez e aleitamento, o meio complementar mais apropriado para avaliar alterações mamárias é a ecografia mamária.

A gravidez não é, de todo, um impedimento ao início do tratamento do cancro da mama.

Qualquer recomendação terapêutica deve ser precedida de uma discussão com a doente (e, eventualmente, família) para que as circunstâncias clínicas sejam bem entendidas, seja possível expor as opções terapêuticas e facultar as informações relativas ao

prognóstico do modo mais esclarecedor possível. As decisões têm que ser tomadas em conjunto, com a mulher grávida a ter um papel decisivo. É de extrema importância a presença de uma equipa multidisciplinar (Ginecologista/Obstetra, Cirurgião, Oncologista). A decisão final deve ser deixada ao critério da doente (depois de devidamente esclarecida sobre todas as opções terapêuticas existentes e sobre os seus riscos e complicações).

O cancro da mama associado à gravidez não é uma doença muito frequente, mas também não é uma raridade: tem que existir um elevado nível de suspeição perante qualquer massa mamária de modo a que se chegue ao diagnóstico rapidamente, pois o diagnóstico precoce é um dos principais factores de bom prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

- Berry DL, Theriault RL, Holmes FA et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855-61.
- Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 2005; 16: 1855-1860.
- Gemignani ML, Petreck JA, Borgen PI. Breast cancer and pregnancy. *Surg Clin North Am* 1999; 79:1157-1169.
- Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS et al. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 to 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1504-1512.
- Middleton LP, Amin M, Gwin K et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical feature. *Cancer* 2003; 98: 1055-1060.
- Giacolone PL, Laffague F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. *Cancer*. 1999; 86: 2266-2272.
- Clarck RM, Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989; 1: 11-18.
- Tretli S, Kvalheim G, Thoresen S, Host H. Survival of breast cancer patients diagnosed during pregnancy and lactation. *Br J Cancer*. 1988; 58: 382-384.
- Fisher CJ, Egan MH, Smith P, Wicks K, Millis RR, Fentiman IS. Histopathology of breast cancer in relation to age. *Br J Cancer*. 1997; 75: 593-596.
- Aziz S, Pervez S, Khan S et al. Case control study of novel prognostic markers and disease outcome in pregnancy/lactation associated breast carcinoma. *Pathol Res Pract* 2000; 199: 15-21.
- Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, McGuire WL. Estrogen receptor progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71: 2499-2506.
- Loibl S, Von Minckwitz G, Gwym K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer*. 2006; 106: 237-246.
- Osei EK, Faulkner K. Fetal doses from radiological examinations. *Br J Radiol*. 1999; 72: 773-780.
- Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 623-632.
- Hogge JP, De Paredes ES, Magnant CM, Lage J. Imaging and management of breast masses during pregnancy and lactation. *Breast J* 1999; 5: 272-283.
- Liberman L, Giess CS, Dershaw DD et al. Imaging of pregnancy associated breast cancer. *Radiology* 1994; 191: 245-248.
- Ahn BY, Kim HH, Moon WK et al. Pregnancy and lactation associated breast cancer: mammographic and sonographic findings *J Ultrasound Med* 2003; 22: 491-497.
- Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez A, Guerrero R, de las Heras P, Lerma E. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographics*. 2007 Oct;27 Suppl 1:S101-24.
- Novotny DB, Maygarden SJ, Shermer RW, Frable WJ. Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. *Acta Cytol*. 1991; 35: 676-686.
- Velez N, Earnest DE, Staren ED. Diagnostic and interventional ultrasound for breast disease. *Am J Surg*. 2000; 180: 284-7.
- Tannus JF, Dagoglu G, Oto A. Magnetic Resonance Imaging of Maternal Diseases of the Abdomen and Pelvis in the Pregnant Patient. *Am J Perinatol*. 2008 Oct 7.
- Shellock FG, Kanal E. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10: 477-484.
- Baker J, Ali A, Groch MW et al. Bone scanning in pregnant patients with breast carcinoma. *Clin Nucl Med*. 1987; 12: 519-524.
- Mazze RI, Kallen B. Reproduction outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 161: 1178-1185.
- Duncan PG, Pope WDB, Cohen MM, Greer N. Fetal risk os anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology*. 1986; 64: 790-794.
- Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R et al. International xpert panel o the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast câncer: reiew and recommendations. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 2600-2608.
- Kuerer H, Gwyn K, Ames F, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002; 131: 108-110.
- Ishida T, Yokoe T, Kasu F et al. clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case.control study in Japan. *Jpn J Cancer Res*. 1992; 83: 1143-1149.
- Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, and the Consensus Conference Group: Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast. *Breast J* 2002, 8:126-138.
- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al: American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *JClinOncol* 2005, 23:7703-7720.
- Morita ET, Chang J, Leong SPL. Principles and controversies in lymphoscintigraphy with emphasis on breast cancer. *Surg Clin N Am* 2000, 80:1721-1742.
- Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, Berman CG, Cox CE. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J*. 2008;14(3):250-4.
- Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J et al. Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 40: 995-999.
- Mayr NA, Wen BC, Saw CB. Radiation therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998; 25: 301-321
- Parente JT, Amsel M, Lerner R, China F. Breast cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1988; 1: 861-864.
- Muller T, Hoffmann J, Steck T. Eclampsia after polychemotherapy for nodal-positive breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996; 67: 197-198.
- Redmond GP. Physiological changes during pregnancy and their implications for pharmacological treatment. *Clin Invest Med*. 1985; 8: 317-322.

38. Ring AE, Smith IE, Jones A et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: a 18 year experience from live London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4192-4197
39. García-Manero M, Royo MP, Espinos J, Pina L, Alcazar JL, López G. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* (2008), doi: 10.1016/j.ejso.2008.04.010.
40. Cuvier C, Espie M, Extra JM, Marty M. Vinorelbine in pregnancy. *Eur J Cancer* 1997; 33: 168-169.
41. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A et al. Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of literature. *Anticancer Res* 2003; 23: 5225-5230.
42. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, Goldwasser F. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol.* 2008; 19(4):607-13.
43. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, Farine D, Koren G. Trastuzumab treatment for breast cancer during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2008 Jan;54(1):31-2.
44. Witzel ID, Müller V, Harps E et al. Trastuzumab is pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 191–192.
45. Pant S, Landon MB, Blumenfeld M et al. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J. Clin Oncol.* 2008; 26: 1567–1569.
46. Azim HA, Peccatori FA, Liptrott CC, Goldhirsch A. Breast cancer and pregnancy: how safe is trastuzumab? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2009; 6: 367–370.
47. Furr BJ, Valcaccia B, Challis JR. The effects of Nolvadex (tamoxifen citrate; ICI 46.474) on pregnancy in rabbits. *J Reprod Fertil.* 1976; 48: 367-369.
48. Saunders CM. Breast cancer in pregnancy. In Shaugn O'Brien P, MacLean A (eds): *Hormones and cancer*. London: Royal college of Obstetrician and Gynaecologists Press 1999: 312-321.
49. Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997; 350: 183.
50. Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994; 271: 1905-1906.
51. White TT. Carcinoma of the breast and pregnancy; analysis of 920 cases collected from the literature and 22 new cases. *Ann Surg* 1954; 139: 9-18.
52. Martinez-Ramos D, Ferraris C, Greco M et al. Carcinoma da mama durante el embarazo. *Cir Esp.* 2007; 82(5): 305-307.
53. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al. Maternal and fetal outcome breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 781-787.
54. Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994; 74: (1 Suppl): 518-527.
55. Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etziona DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worst outcomes? *J Surg Res.* 2003; 113: 109-113.
56. Bonnier et al. Influence of the pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Int J Cancer.* 1997 ; 72 : 720-727.