



# CANCRO DA MAMA ASSOCIADO À GRAVIDEZ

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

**Luana Vilela Gomes Campos de Lima**

mim09098@icbas.up.pt

Orientadora: Dra. Susana Maria Correia Marta Moutinho  
Assistente Hospitalar, Centro Materno Infantil do Norte, Centro Hospitalar do Porto  
Professora Assistente Convidada, do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto  
Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Porto 2016

# Agradecimentos

À minha **Avó Fátima**, por, entre muitas outras coisas, me ter ensinado a ler e a escrever.

Ao meu **Pai**, por ter inculcido em mim o gosto pela Ciência, desde aquele dia em que me explicou com uma laranja e uma vela, que a Terra gira em torno do Sol.

À minha **Mãe**, por me apoiar incondicionalmente.

Ao **João**, por ter acreditado sempre em mim, mesmo quando eu própria não acreditei.

À **Susana**, pelas gargalhadas e animação constantes, mas principalmente por me fazer descobrir a Ginecologia.

À **Inês** e ao **Luís**, companheiros de aventuras, que fizeram sempre questão de me desviar do trabalho e do estudo quando mais precisava.

Ao meu **Avô Hélio** e à **Aida**, por serem, alegremente, as minhas “cobaias”.

À minha **Avó Antónia**, por se preocupar tanto que eu “queime as pestanas”.

À **Margarida** e ao **Pedro**, por estarem sempre dispostos a ouvir mais uma curiosidade médica/científica.

A todos os outros que, mesmo não estando aqui referidos, estão no meu pensamento por terem, em algum momento, ajudado directa ou indirectamente a que eu fosse a Pessoa que sou Hoje.

E finalmente, àqueles que, mesmo quando “torci o nariz”, me convenceram a todo custo que Medicina era o curso para mim.

A todos, um grande OBRIGADA.

# Resumo

**Introdução:** A definição do cancro da mama associado à gravidez é controversa, mas a maioria dos autores define-o como o cancro da mama diagnosticado durante a gravidez ou primeiro ano pós-parto. Apesar de ser uma situação rara, o cancro da mama é um dos cancros mais frequentes na gravidez e a sua incidência parece estar a aumentar a par do, cada vez mais frequente, adiamento da gravidez. O presente trabalho tem o objectivo de apresentar a bibliografia mais recente acerca da temática do cancro da mama associado à gravidez.

**Materiais e Métodos:** Esta revisão da literatura foi baseada maioritariamente em artigos de língua inglesa, publicados entre os anos 2010 e 2015, inclusive. A pesquisa foi efectuada através do motor de busca Google e da base de dados PubMed utilizando combinações das seguintes palavras-chave: *breast cancer, pregnancy-associated breast cancer, pregnancy, postpartum, lactation, prognosis*. Foram também abordados artigos até 2005, provenientes de referência cruzada.

**Resultados:** A relação entre a gravidez e o cancro da mama é de dualidade: efeito protector tardio vs promotor a curto prazo. A maioria das mulheres tem como primeiro sintoma um nódulo mamário mas, devido às alterações fisiológicas da gravidez e da amamentação, os sintomas são, muitas vezes, desvalorizados. Além disso, estas mesmas alterações dificultam o diagnóstico clínico e imagiológico. Desta forma, a maioria das mulheres apresenta-se ao diagnóstico em estádios mais avançados. Uma das maiores preocupações no contexto desta patologia é a escolha do tratamento de forma a assegurar o controlo da doença sem prejuízo do bem-estar fetal. O prognóstico materno e fetal não parecem diferir do das populações controlo quando instituída a terapêutica precocemente e quando os regimes de quimioterapia respeitam o período da organogénese.

**Conclusões:** O cancro da mama associado à gravidez é um enorme desafio clínico, e os seus inúmeros aspectos particulares, tornam a abordagem multidisciplinar crucial. Além disso, a maior parte dos temas relacionados com o tratamento e o prognóstico carece de consenso, o que mostra que ainda há muito por saber.

**Palavras-chave:** Gravidez, Neoplasias da Mama, Lactação, Amamentação, Período Pós-parto, Complicações da Gravidez, Prognóstico

# Abstract

**Introduction:** The definition of pregnancy-associated breast cancer is still far from a consensus, but most of the authors define it as breast cancer diagnosed during pregnancy or first year postpartum. Even though it's rare, breast cancer is the most frequent type of cancer during pregnancy and its occurrence seems to be related to the, now more frequent, delay of motherhood. The present work aims to present the most recent and applicable literature about the subject of pregnancy-associated breast cancer.

**Materials and Methods:** This work has its scientific foundation in journal articles published between 2010 and 2015, in the English language. The research was conducted on Google's web browser and PubMed database. It was used a combination of the key-words: breast cancer, pregnancy-associated breast cancer, pregnancy, postpartum, lactation and prognosis. Some reading was done in articles published up until 2005, through cross-referencing.

**Results:** The relationship between pregnancy and breast cancer can be difficult to evaluate: short-term promotion vs long-term protection. Most of the women has a breast mass as first symptom. However, with all the physical changes happening during pregnancy and lactation, symptoms are, sometimes, undervalued, making the diagnosis a lot harder. Because of this reasons, most of the women are diagnosed at more advanced stages. One of the most concerning topics is the therapeutic options: ensure management of the disease without major effects on the fetus. The maternal and fetal prognosis doesn't seem to defer from control populations, when the treatment is early instituted and the chemotherapy schemes respect the organogenesis period.

**Conclusions:** Pregnancy-associated breast cancer it's a huge clinic challenge, and because of all its peculiar features, a multidisciplinary approach is mandatory. Besides that, most issues associated with treatment and prognosis still lacks consensus, meaning that more research on this topic is needed.

**Key-words:** Pregnancy, Breast Neoplasms, Lactation, Breast Feeding, Postpartum Period, Pregnancy Complications, Prognosis

# Índice

Resumo .....	3
Abstract .....	4
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	6
Introdução.....	7
Materiais e Métodos.....	8
Factores de Risco.....	9
Diagnóstico.....	10
Apresentação Clínica .....	10
Imagiologia.....	10
Anatomopatologia .....	12
Estadiamento.....	14
Estádios da Doença .....	14
Imagiologia.....	14
Pesquisa de Gânglio Sentinela .....	15
Tratamento .....	16
Prognóstico.....	18
Materno.....	18
Fetal.....	18
Interrupção da Gravidez .....	20
Especificidades.....	21
Monitorização da Gravidez.....	21
Parto .....	21
Amamentação .....	21
Conclusões.....	22
Referências .....	23

## Lista de Siglas e Abreviaturas

**18F-FDG** – Fluordesoxiglicose

**AM** – Azul de Metileno

**AJCC** – *American Joint Committee on Cancer*

**BAAF** – Biopsia Aspirativa por Agulha Fina

**Ca. Mama** – Carcinoma/Cancro da Mama

**CMAG** – Cancro da Mama Associado à Gravidez

**CMNAG** – Cancro da Mama Não Associado à Gravidez

**DNA** – *Deoxyribonucleic Acid*

**HER2** – *Human Epidermal growth factor Receptor 2*

**PABC** – *Pregnancy Associated Breast Cancer*

**PET** – *Positron Emission Tomography*

**PGF** – Pesquisa do Gânglio Sentinela

**QT** – Quimioterapia

**RCIU** – Restrição de Crescimento Intra-Uterino

**RE** – Receptores de Estrogénios

**RM** – Ressonância Magnética

**RP** – Receptores de Progesterona

**RT** – Radioterapia

**SF** – Soro Fisiológico

**TC** – Tomografia Computorizada

# Introdução

O CMAG é definido de formas distintas consoante os autores. De uma forma geral, define-se como todo e qualquer carcinoma da mama diagnosticado durante a gravidez e/ou primeiros anos pós-parto.<sup>(1-15)</sup> A maioria dos autores assume CMAG quando o Ca. Mama é diagnosticado entre os 9 meses pré-parto e os 12 meses pós-parto<sup>(1-9)</sup>, enquanto outros acrescentam a esta definição todo o período de amamentação.<sup>(10,11)</sup> Algumas séries, sugerem, ainda, que o período de risco aumentado para Ca. Mama se estende para além do primeiro ano pós-parto, (entre 2 a 10 anos, dependendo dos autores)<sup>(12-15)</sup> e que, sendo assim, a definição de CMAG deve ser revista.<sup>(13)</sup> Não existe, portanto, uma definição clara e consensual. Para além disso, as séries analisadas são geralmente pequenas. Desta forma, os resultados sobre incidência e, mais importante, sobre as diferenças prognósticas entre CMAG e CMNAG são muito variáveis e, por vezes, conflitantes.<sup>(13)</sup> Sabe-se, porém, que a incidência do Ca. Mama no seu global está a aumentar, particularmente nas idades jovens, muito em parte pelo atraso do momento da maternidade.<sup>(9,10,15-17)</sup> Por esta razão, torna-se fácil compreender uma das razões pela qual o CMAG é cada vez mais frequente.<sup>(15,18,19)</sup> Além disso, apesar de incomum, o Ca. Mama é um dos cancros mais frequentemente associados à gravidez<sup>(7,15,18)</sup>, a par do cancro no colo do útero e do melanoma.<sup>(15,18)</sup> Estima-se que o Ca Mama seja diagnosticado em 1:3000 gravidezes<sup>(9)</sup> e que 0,29-1% de todos os Ca. Mama sejam CMAG<sup>(6)</sup>, chegando aos 6-10% quando consideradas apenas as mulheres em idade fértil.<sup>(1,12,14,20)</sup> Além disso, no estudo de Callihan *et al*<sup>(13)</sup>, é assumido que, no caso de ser considerado o período até 10 anos pós-parto, mais de metade dos Ca. Mama em idades  $\leq 45$  anos é um CMAG. A mediana de idades no momento do diagnóstico parece variar entre os 33 – 36 anos<sup>(1,3,4,6,19,21,22)</sup>, mas um estudo de 2014, realizado numa população indiana, refere medianas de idade mais jovens (26 anos).<sup>(7)</sup> Em relação à mediana de idades gestacionais aquando do diagnóstico, esta varia entre as 12-24 semanas<sup>(3,21-23)</sup>, enquanto o tempo aproximado entre o fim da gravidez e o diagnóstico ronda os 6 meses.<sup>(3,22)</sup> Existe alguma discordância entre os estudos no que toca às diferenças de frequência de diagnóstico na gravidez vs pós-parto, no entanto, a maioria dos autores refere um maior número de Ca. Mama no pós-parto.<sup>(3,4,6,12-14,22,24,25)</sup> Quando diagnosticado durante a gravidez, parece ser mais frequentemente durante o 2º trimestre.<sup>(6,26)</sup>

Nos últimos anos, parece ter-se notado um aumento do número de casos de CMAG, nomeadamente no Centro Hospitalar do Porto. Este contexto aliado às muitas dúvidas que se geram sobre este tema, fez surgir o interesse de realizar um trabalho com o propósito de apresentar uma revisão da bibliografia das matérias mais recentes no âmbito do CMAG.

## **Materiais e Métodos**

A recolha de informação para a realização do presente trabalho foi feita através da pesquisa de artigos científicos escritos em Inglês e Português, através do motor de busca Google e da base de dados PubMed. Para tal, foram utilizadas combinações das seguintes palavras-chave: *breast cancer*, *pregnancy-associated breast cancer*, *pregnancy*, *postpartum*, *lactation*, *prognosis*. A pesquisa foi delimitada às publicações entre os anos 2010 e 2015, inclusive. Além disso, também foram acedidos alguns artigos relevantes a partir de referências cruzadas. Neste caso, o limite temporal inferior foi transposto mas apenas quando a informação acerca de algum ponto era escassa ou inexistente na bibliografia recente. Apesar disso, nenhum artigo anterior a 2005 foi abordado.

## Factores de Risco

A relação entre a gravidez e o cancro da mama é complexa, e não parece estar, ainda, totalmente esclarecida: parece haver um carácter protector a longo prazo (décadas), mas promotor a curto prazo.<sup>(13,14,27)</sup> Este risco aumentado durante a gravidez pode ter origem no ambiente hormonal aliado à supressão do estado imune e ao aumento da vascularização.<sup>(18)</sup> Segundo Strasser *et al*<sup>(27)</sup>, em mulheres de uma população asiática com idades <30 anos, a gravidez de termo recente ( $\leq 5$  anos) aumenta significativamente o risco de Ca. Mama quando comparado com mulheres sem história de gravidez nos últimos 5 anos. No entanto, um outro estudo de 2015 mostra que, comparadas com as nulíparas, as grávidas têm uma menor frequência de Ca. Mama, quando são ajustados factores confundidores.<sup>(20)</sup> Apesar de tudo, Johansson *et al*<sup>(20)</sup> concluem que a taxa de incidência de Ca. Mama durante a gravidez diminui progressivamente após a 1ª, 2ª e 3ª gravidez, independentemente da história familiar. Desta forma, surge a ideia da dualidade entre a relação Ca. Mama e gravidez.<sup>(13,14,27)</sup> Além disso, o risco de Ca. Mama é 2-3 vezes superior na mulher com história familiar positiva.<sup>(20)</sup>

# Diagnóstico

## Apresentação Clínica

A mulher grávida, à semelhança de todas as outras mulheres, deve se sujeitar a exame físico mamário como parte integrante da avaliação ginecológica/obstétrica.<sup>(2,16)</sup> Além disso, o exame físico mamário deve incluir sempre a palpação axilar e supraclavicular como um complemento à palpação mamária.<sup>(2)</sup> O exame mamário deve ser feito antes da concepção e durante a gravidez de forma seriada, e qualquer alteração encontrada não deve ser ignorada, mesmo que com aparência benigna.<sup>(28)</sup> No CMAG o primeiro sintoma é, na maioria das vezes, um nódulo duro, de contornos irregulares e com pouca mobilidade<sup>(2,29)</sup>, palpado pela própria mulher.<sup>(22,25,26,30)</sup> Uma menor proporção de doentes, apresenta-se com eritema difuso da mama,<sup>(30)</sup> doença de Paget,<sup>(26)</sup> ou dor.<sup>(22,29)</sup> No entanto, Al-Amri *et al* <sup>(25)</sup> descrevem que estes sintomas menos comuns são referidos mais do dobro das vezes por mulheres com CMAG, comparando com os controlos. Este tipo de sintomatologia é muitas vezes compreendido pela mulher como referente a alterações normais do período da gravidez e pós-parto.<sup>(18,19,22,25)</sup> Além disso, o ingurgitamento e hipertrofia mamários progressivos dificultam a palpação mamária<sup>(9,19)</sup>, e a avaliação imagiológica.<sup>(18,19,28,31)</sup> Mais ainda, perante tais sintomas durante a gravidez pode haver, por parte do médico, uma tendência em não executar determinados exames auxiliares de diagnóstico no imediato, com receio de prejudicar o feto.<sup>(9,25)</sup> Estes factores podem ter um efeito no atraso do diagnóstico que parece ser recorrente nos casos de CMAG.<sup>(22)</sup> A condição mais marcante parece ser o da desvalorização sintomática por parte da doente.<sup>(22,25)</sup> Este atraso na abordagem diagnóstica ( $\approx 10$  meses)<sup>(7,22)</sup> é uma das razões pela qual se acredita que o CMAG seja diagnosticado, na maioria das vezes (53-75%), em estádios avançados da doença.<sup>(4,6,7,19,22)</sup> Johanson *et al* <sup>(14)</sup> referem, no seu estudo, que o diagnóstico em estádios avançados também se pode dever a alterações fisiológicas induzidas pela gravidez. Assim sendo, e de forma a evitar atrasos, qualquer nódulo e/ou alteração das características da pele que surjam no período da gravidez ou pós-parto e se perpetuem por mais de duas semanas<sup>(24)</sup>, ou não melhorem com terapêutica empírica devem ser alvo de estudo para descartar malignidade.<sup>(10,32)</sup>

## Imagiologia

A avaliação por nódulos mamários durante a gravidez e/ou amamentação é muito frequente.<sup>(24)</sup> Durante este período, o tecido mamário passa por algumas modificações características: aumento do conteúdo total em água, da nodularidade, da firmeza e da

densidade, e do volume total do tecido mamário.<sup>(24)</sup> Além do mais, com o avanço para os últimos dois trimestres da gravidez, há um aumento progressivo dos lóbulos e aumento da distensão luminal.<sup>(24)</sup> Estas alterações fisiológicas complicam a avaliação imagiológica da mama, pelo facto de muitas destas alterações benignas se apresentarem na imagem com características suspeitas de malignidade.<sup>(24,33)</sup> O importante é não considerar todas as lesões como achados benignos<sup>(28)</sup> e, portanto, qualquer nódulo ou outra lesão suspeita da mama durante a gravidez e/ou amamentação deve ser abordada.<sup>(34)</sup> O estudo imagiológico deve também abranger os gânglios regionais e a mama contralateral.<sup>(31)</sup>

A ecografia, é considerada o exame de imagem mais apropriado para avaliar nódulos mamários durante a gravidez e/ou amamentação.<sup>(28,32)</sup> Por esta razão é frequentemente o primeiro exame a ser pedido numa situação de suspeição.<sup>(9)</sup> A ecografia mamária permite também o diagnóstico de algumas lesões malignas, não visualizáveis a partir da mamografia.<sup>(31)</sup> Além disso, pode também ser utilizada para avaliar o atingimento ganglionar e a resposta ao tratamento.<sup>(31)</sup>

Como é sabido, os meios complementares de diagnóstico que utilizam radiação ionizante tem efeitos potencialmente deletérios para o feto: desde o aborto espontâneo à carcinogénese, passando pelas malformações congénitas<sup>(2,35)</sup> A severidade e o tipo de sequelas estão relacionados com a dose e com o momento da exposição.<sup>(35)</sup> Até às 2 semanas de gestação, doses >50mGy podem causar aborto espontâneo, ou não ter qualquer tipo de efeito: “efeito tudo ou nada”.<sup>(36)</sup> A exposição para além dos 50-100mGy é potencialmente teratogénica, por levar a perda de função tecidular, por falência nos mecanismos de reparação celular<sup>(35)</sup>, sendo que até à 15ª semana de gestação o feto está particularmente susceptível.<sup>(37)</sup> Neste período exposições > 100mGy podem ser responsáveis por microcefalia, défice cognitivo e RCIU.<sup>(35)</sup> Além das 16 semanas, a dose mínima teratogénica aumenta até as 500-700mGy.<sup>(37)</sup> Contudo, a carcinogénese é um efeito da radiação ionizante não relacionado com a perda da função tecidular, mas sim com mutações ao nível do DNA.<sup>(35)</sup> Qualquer dose de radiação ionizante é potencialmente mutagénica, sendo que um incremento na dose aumenta a probabilidade do evento nocivo.<sup>(35)</sup> Além disso, o risco de carcinogénese depende muito do período neonatal da exposição: quando mais precoce, maior o risco.<sup>(35)</sup> Apesar de tudo, os riscos no contexto da avaliação mamária são, na sua maioria, sobrevalorizados.<sup>(2)</sup> A mamografia utiliza uma baixa dose de radiação, além de que, utilizando uma protecção abdominal o risco para o feto é ainda menor.<sup>(9)</sup> Mas, embora a mamografia seja o único exame de imagem capaz de descartar microcalcificações<sup>(16)</sup>, este não é um exame excelente em mulheres jovens.<sup>(9)</sup> Isto deve-se ao facto de a maior densidade mamária dificultar a apreciação mamográfica.<sup>(9,38)</sup> Este inconveniente é ainda mais marcado durante o período da gravidez e da amamentação, quando densidade mamária é mais elevada.<sup>(24,32)</sup> Estas características podem

diminuir a eficácia da detecção mamográfica de lesões potencialmente malignas, nas mulheres durante este período.<sup>(2,24)</sup> No caso da amamentação, de forma a melhorar a avaliação, a mulher deve ser aconselhada a esvaziar a mama (amamentação/bomba) imediatamente antes da mamografia.<sup>(24)</sup> Apesar deste obstáculo, Yang *et al*<sup>(31)</sup> descrevem que o CMAG pode ser visível até 90% dos casos através da mamografia. Os autores, advertem, no entanto, que tão elevada taxa de sucesso pode estar relacionada com o facto de grande parte destas mulheres se apresentar, em estádios mais avançados.<sup>(31)</sup> Além disso, as características de malignidade podem ser muito subtis e serem responsáveis por falsos negativos, particularmente quando presentes em mulheres com uma grande densidade mamária.<sup>(31)</sup> Porém, a mamografia deve ser utilizada na gravidez e amamentação sempre que clinicamente justificável, sem grande prejuízo para o feto.<sup>(16)</sup>

A RM é um exame que não utiliza radiação ionizante<sup>(36)</sup>, todavia, o contraste de gadolínio, tantas vezes utilizado, tem potencial de causar fibrose sistémica nefrogénica no feto.<sup>(39)</sup> Assim, o uso de contraste deve ser apenas reservado às situações em que seja essencial do ponto de vista clínico, e não exista outra alternativa.<sup>(36,39)</sup>

Acima de tudo, os riscos e benefícios dos exames de imagem devem ser ponderados mas, na presença de lesões suspeitas, a avaliação não deve ser atrasada pela presença da gravidez.<sup>(40)</sup>

## **Anatomopatologia**

Os exames de imagem podem ajudar na diferenciação entre lesões benignas e malignas, porém a biopsia de uma lesão suspeita de malignidade é indispensável. Esta pode ser realizada de forma cirúrgica, ou através de BAAF ou *core* biópsia, sendo as duas últimas feitas de forma ecoguiada ou por estereotaxia.<sup>(28,32)</sup> Ring *et al*<sup>(41)</sup> sugerem que, pelo facto de existirem características de atipia no tecido mamário durante a gravidez e amamentação, a *core* biópsia deve ser preferida à BAAF. Ainda assim, no caso de ser feita BAAF, o risco de falsos positivos é negligenciável se examinado por um anatomopatologista experiente.<sup>(16)</sup> Além disso, casos particulares que suscitem dúvidas, de forma a serem evitados falsos negativos, a amostra deve ser enviada a outro centro para uma segunda opinião.<sup>(16)</sup> Acima de tudo, é importante informar o anatomopatologista de que a amostra é pertencente a uma mulher grávida ou a amamentar, para que não sejam feitas interpretações erradas.<sup>(17)</sup> Assim como nas mulheres sem CMAG, também deve ser feita análise imunocitoquímica da amostra.<sup>(17)</sup>

## ***Características Histológicas e Imunohistoquímicas***

A maioria dos tumores no CMAG é do tipo ductal constituindo cerca de 80-95% dos casos, na maioria das séries.<sup>(3,6,7,13,14,19,22,26,29,42)</sup> Além disso, são na maior parte das vezes tumores de alto grau (40-84%).<sup>(4,7,13,19,22,29,42)</sup> No entanto, existem poucos dados acerca das diferenças no grau histológico entre CMAG e CMNAG, sendo que pelo menos um estudo refere maior grau histológico no CMAG.<sup>(4,14,42)</sup> Quanto à sobreexpressão de HER2 no CMAG, segundo os estudos recentes, não existem muitas diferenças entre os grupos CMAG vs CMNAG.<sup>(4,6,7,13,19,22,27,42)</sup> Apesar destes dados, Callihan *et al*<sup>(13)</sup> referem mais casos de positividade do HER2 durante a gravidez do que no pós-parto. A expressão RE e RP não é, na maioria das séries, significativamente diferente entre casos de CMAG e controlos.<sup>(3,6,22,27,42)</sup> Apenas o estudo de Murphy *et al*<sup>(4)</sup> demonstra uma maior probabilidade de os casos de CMAG serem negativos para os receptores hormonais (RE ou PR) Portanto, segundo os estudos mais recentes, não existem diferenças significativas entre CMAG e CMNAG, no que toca aos factores biológicos.

# Estadiamento

## Estádios da Doença

No CMAG, além de os tumores serem maiores ou atingirem mais frequentemente estruturas adjacentes que no CMNAG<sup>(4,6,14)</sup>, a maioria apresenta, no momento do diagnóstico, atingimento ganglionar (50-88%).<sup>(4,6,7,19,22)</sup> Aliás, aproximadamente metade é diagnosticada no estadio III da AJCC<sup>(6,7,22)</sup> e cerca de um terço já têm doença metastática à distância.<sup>(7,22,26)</sup> Porém, alguns estudos referem não existirem diferenças significativas nos estádios ao diagnóstico, quando são comparadas mulheres com CMAG e mulheres com Ca. Mama em idade fértil.<sup>(4,6,27,42)</sup> Num estudo referente a 2013,<sup>(14)</sup> Johansson *et al* relatam uma maior estadio ao diagnóstico em mulheres grávidas e até 5 anos pós-parto, quando comparadas com as mulheres nulíparas. Esta diferença foi mais pronunciada durante o primeiro ano pós-parto.<sup>(14)</sup> Contudo, para diagnósticos feitos entre os 6 e 10 anos pós-parto, a distribuição de estádios ao diagnóstico foi semelhante à do grupo das nulíparas.<sup>(14)</sup> Além disso, quando o diagnóstico foi feito mais de 10 anos depois de uma gravidez, o estadio ao diagnóstico pareceu ser menor no que nas mulheres nulíparas.<sup>(14)</sup> Um padrão semelhante foi observado, quando avaliados o tamanho tumoral e envolvimento ganglionar.<sup>(14)</sup>

Quando ocorre doença metastática, esta afecta mais frequentemente o osso, seguido do pulmão e fígado.<sup>(7,26)</sup>

## Imagiologia

Após a confirmação do diagnóstico de cancro da mama, deve ser efectuado o estadiamento imagiológico, uma vez que este é um parâmetro importante na decisão terapêutica.<sup>(17)</sup> A abordagem de estadiamento nas mulheres não grávidas passa, quase invariavelmente, por estudo imagiológico que utiliza radiação ionizante.<sup>(41)</sup> A radiação ionizante tem risco potencial para o feto e, portanto, no caso de gravidez, o estadiamento deve ser feito depois de algumas modificações ao esquema recomendado para as mulheres não grávidas.<sup>(16,43)</sup> Assim, já que a TC e a cintigrafia não são adequadas, o estadiamento deve ser feito através de **[1]** radiografia de tórax com protecção abdominal; **[2]** ecografia hepática (ou RM sem contraste) e; no caso de sintomatologia, **[3]** RM, sem contraste, da coluna torácica e lombar, para rastrear metastização.<sup>(16,17)</sup> Além disso, Yang *et al* <sup>(31)</sup> demonstraram que a ecografia é passível de ser utilizada para avaliar o atingimento ganglionar axilar, infra e supraclavicular, e mamário interno, mesmo quando clinicamente não evidente. Nos últimos anos, a PET têm-se tornado cada vez mais frequente na abordagem do cancro.<sup>(44,45)</sup> Existe evidência de que o composto 18F-FDG, utilizado neste método de imagem, atravessa a

placenta e se acumula no feto.<sup>(40)</sup> Todavia, existem poucos dados exactos acerca da sua segurança fetal, uma vez que são poucos os casos de exposição consciente a este composto.<sup>(44,46)</sup> Além do mais é difícil calcular a dose de radiação a que o feto está exposto.<sup>(44,46)</sup> Segundo um estudo de 2012,<sup>(40)</sup> quando é feita uma PET com 18F-FDG a dose de radiação no feto é muito baixa, correspondendo a 0.49% da actividade total administrada à grávida. Além disso, a dose absorvida diminui com o avançar da gestação.<sup>(45,47)</sup> É importante referir, que apenas cerca de 2% da dose final no feto é por contribuição placentária,<sup>(40)</sup> já que grande parte da radiação é absorvida por meio da proximidade bexiga materna-útero.<sup>(46,47)</sup> Assim, a dose de radiação pode ser diminuída através da hidratação e algaliação da grávida, para acelerar a excreção e evitar a acumulação vesical.<sup>(46,47)</sup> Apesar de a PET poder ser utilizada isoladamente, a PET híbrida (PET/RM e PET/CT) é também utilizada no estudo do cancro. No entanto, uma vez que a CT envolve uma elevada dose de radiação, no caso de ser necessária uma PET híbrida na grávida, esta é preferencialmente realizada com PET/RM.<sup>(47)</sup> Desta forma, apesar de da PET com 18F-FDG, por si só, apenas ser responsável por uma dose de radiação muito baixa<sup>(40,46)</sup>, todos os esforços devem manter-se no sentido de minimizar a exposição total.<sup>(46)</sup> Todavia, deve ser utilizada quando medicamente necessário.<sup>(40,46)</sup>

## **Pesquisa de Gânglio Sentinela**

A pesquisa do gânglio sentinela é utilizada largamente nos dias de hoje de forma a evitar, por rotina, o esvaziamento ganglionar, no tratamento cirúrgico do Ca. Mama.<sup>(48)</sup> No entanto, existe, ainda, pouca informação acerca da segurança fetal dos compostos utilizados neste procedimento,<sup>(17)</sup> sendo por isso frequentemente evitada durante a gravidez.<sup>(48)</sup> Alguns autores sugerem que a PGS com AM e/ou tecnésio radioactivo deve ser evitada, pelo potencial efeito teratogénico de ambos os compostos.<sup>(9,43)</sup> Caso a mulher recuse o uso de um radioisotopo, a PGS pode ser feita apenas através da utilização de um corante.<sup>(48)</sup> Apesar disso, a PGS feita com um radioisótopo é mais eficaz do que apenas com um corante.<sup>(48)</sup> Para que a exposição à radiação seja minimizada, certos autores sugerem a administração do isótopo radioactivo no próprio dia da cirurgia.<sup>(48,49)</sup> Em relação à toxicidade do corante AM, esta parece estar relacionada com a dose, e quando uma dose 5mg (diluídos em 3.5 mL SF) é administrada, o risco para o feto é quase negligenciável.<sup>(48)</sup>

## Tratamento

Os objectivos do tratamento do Ca. Mama são iguais para a mulher grávida e para a mulher não grávida: controlo local da doença e prevenção da disseminação à distância.<sup>(31)</sup> Desta forma, a abordagem mais apropriada depende do estadio da doença e das características tumorais,<sup>(10,17)</sup> e as opções oferecidas às mulheres grávidas devem ser iguais às das não grávidas.<sup>(17,50)</sup> Com esta abordagem, são esperados prognósticos semelhantes entre mulheres com CMAG e CMNAG.<sup>(50)</sup>

Quanto à QT, uma das grandes dificuldades na escolha do tratamento passa pela escassez de informação, acerca da real segurança dos quimioterápicos para o feto, uma vez que a maioria dos dados é referente a *Case Reports* e estudos retrospectivos.<sup>(17,50)</sup> Além disso, a maioria destes fármacos tem uma margem de segurança terapêutica muito estreita.<sup>(51)</sup> Esta dificuldade no ajustamento da dose é agravada pelas alterações durante a gravidez que conduzem a alterações dos níveis sanguíneos dos fármacos.<sup>(9,51)</sup> O ambiente hormonal durante a gravidez não só tem influência na indução/inibição de metabolismo hepático dos fármacos, como também promove a colestase, diminuindo a excreção biliar dos mesmos.<sup>(51)</sup> Aliado a estes factores, durante a gestação ocorre uma expansão de volume plasmático de até 50%.<sup>(51)</sup> Apesar de tudo, os esquemas utilizados no CMAG são muito semelhantes ao do CMNAG (baseados nas antraciclinas; os taxanos não são tão utilizados), sendo necessários apenas alguns ajustes, necessários no caso de gravidez.<sup>(4,16,21,26,30)</sup>

Como já referido anteriormente, a radiação ionizante é nociva para o feto. A RT utiliza doses muito elevadas de radiação e, mesmo com protecção abdominal não é possível garantir a sua segurança.<sup>(52)</sup>

A cirurgia na grávida é segura em qualquer trimestre da gravidez<sup>(10)</sup>. No entanto, não havendo evidências certas de que a RT é segura, coloca-se a questão: será a cirurgia conservadora uma opção para a mulher grávida? Apesar de existirem escassos dados acerca desta abordagem, a evidência parece caminhar no sentido de que a cirurgia conservadora da mama em grávidas tem um bom prognóstico e com bons resultados no controlo local.<sup>(53)</sup> Aliás, grande parte das mulheres com CMNAG tratada com regimes de QT adjuvante faz RT cerca de 6 meses após a cirurgia, sem que disso advenha algum prejuízo.<sup>(49)</sup> Assim, se a mulher diagnosticada no 2º e 3º trimestres tiver doença que permita a cirurgia conservadora, como é muito provável que faça QT, a RT poderá ser atrasada para o período pós-parto de forma segura, à imagem do que é feito no CMNAG<sup>(49)</sup> Apesar disso, é importante referir que muitas mulheres com CMAG têm tumores maiores e em estadios mais avançados e, portanto, vão necessitar de mastectomia.<sup>(49)</sup>

Caso o diagnóstico seja feito durante o 1º trimestre, e a mulher desejar manter a gestação, o único tratamento possível, passa pela cirurgia,<sup>(49)</sup> uma vez que a QT durante este período é completamente desaconselhada.<sup>(4,21)</sup> Uma cirurgia conservadora, nestas circunstâncias, é arriscada, uma vez que está associada a um grande atraso no início da RT.<sup>(49)</sup> Segundo Chen *et al*<sup>(54)</sup>, por cada mês de atraso na RT após uma cirurgia conservadora, ocorre aumento do risco absoluto de recorrência local em 1%.

Por todos os motivos acima descritos, é essencial uma abordagem multidisciplinar no que toca ao tratamento do CMAG.<sup>(10,17)</sup>

# Prognóstico

## Materno

Um dos problemas actuais no que toca ao CMAG, trata-se do facto de existirem muito poucos estudos prospectivos randomizados por preocupações éticas.<sup>(3)</sup> Além disso, as diferentes definições de CMAG podem ter grande influência nos resultados, particularmente, no que toca ao prognóstico.<sup>(13,17,19)</sup> Por estes motivos, há ainda muito debate sobre o real impacto da gravidez na sobrevida total e sobrevida livre de doença do Ca. Mama.<sup>(3,17)</sup> Existe a ideia de que o CMAG tem pior prognóstico que o CMNAG, quer pelo atraso do diagnóstico, quer por diferentes abordagens terapêuticas, ou até mesmo por factores hormonais.<sup>(12,38,42)</sup> A maioria das séries mostra existir pior sobrevida livre de doença e de sobrevida total nas mulheres com CMAG.<sup>(1,3,6,12-14,27,38,42)</sup> No entanto, alguns destes estudos mostram não existir diferença estatisticamente significativa no prognóstico quando factores confundidores (idade, factores tumorais, etc.) são ajustados.<sup>(4,6,14)</sup> Loibl *et al* <sup>(21)</sup> mostram que o atraso no início do tratamento não afecta a sobrevida livre de doença no CMAG quando em estadios iniciais. Além disso, num estudo realizado em 2013<sup>(50)</sup> não só é mostrado que não existe pior prognóstico no CMAG, como para doentes tratadas com quimioterapia, a sobrevida livre de doença, a sobrevida livre de progressão da doença e a sobrevida total aos 5 anos foi mais elevada para as mulheres com CMAG do que para os controlos. A maioria dos estudos em que foram comparadas mulheres com Ca. Mama na gravidez vs pós-parto, mostram que parece existir pior prognóstico quando o diagnóstico é feito no período pós-parto, com um pico aos 4-6 meses.<sup>(12,13,38)</sup> Num estudo recente<sup>(19)</sup>, apesar de maior sobrevida total nas grávidas, não foi possível mostrar relevância estatística, potencialmente pelo diminuído número de casos. Quando comparadas apenas as grávidas, o diagnóstico no fim da gestação parece ter pior prognóstico.<sup>(42)</sup>

De forma a aperfeiçoar a qualidade dos resultados obtidos, é sugerido que, no futuro, os estudos alarguem o período pós-parto na definição de CMAG<sup>(13)</sup> e analisem os diferentes grupos (grávidas vs pós-parto) em separado.<sup>(38)</sup>

## Fetal

Uma das principais preocupações inerentes ao CMAG é o facto de, quando diagnosticado durante a gravidez, não só a mulher está em causa. Como já descrito anteriormente, o tratamento não deve ser adiado pela presença da gravidez e os esquemas de QT são em tudo muito semelhantes aos aplicados às mulheres não grávidas. No entanto,

existem ainda dúvidas no que toca ao prognóstico a curto e longo prazo dos indivíduos sujeitos a quimioterápicos *in utero*.<sup>(17,50)</sup> A maioria das vezes, a QT, se administrada durante a gravidez, apenas é feita após o primeiro trimestre, de forma a diminuir as possibilidades de malformações.<sup>(4,21)</sup> Todavia, há relatos de administração de QT durante 1º trimestre, mas apenas após as 10 semanas, quando o período de organogénese está completo, sem que tivessem sido registadas malformações congénitas.<sup>(30)</sup> Na maioria das séries, quando utilizados esquemas comuns de QT, não são assinalados malformações congénitas, nados mortos, abortamentos ou mortes peri-natais, quando respeitado o período de organogénese.<sup>(21,26)</sup> A taxa de parto pré-termo é superior nas mulheres que são sujeitas a QT durante a gravidez quando comparadas com as mulheres que fazem QT no pós-parto<sup>(4,21,26)</sup>, podendo chegar aos 50%.<sup>(21)</sup> Apesar disso, esta parece estar mais relacionada com o facto de o parto ser induzido por volta das 34-35 semanas, de forma a diminuir/evitar a exposição à QT.<sup>(21,26)</sup> Em alguns casos, a gestação é interrompida ainda mais cedo, quando a grávida necessita de esquemas mais agressivos de QT no último trimestre, situação em que é preferível um parto mais cedo à exposição à QT.<sup>(30)</sup> Alguns autores referem que, nestas condições, a maioria das crianças não tem complicações significativas, e que a maioria das complicações parece estar relacionada com a prematuridade e não com a exposição à QT.<sup>(4,21,26,55)</sup> Além disso, também não parece haver diferenças significativas na morbilidade cardíaca e auditiva, no desenvolvimento físico e cognitivo, assim como da saúde em geral entre crianças expostas ou não a QT *in útero*, quando as idades gestacionais são corrigidas.<sup>(21,55)</sup> A citopenia neonatal é relatada como uma complicação em fetos cujas mães fizeram tratamento quimioterápico no entanto, esta é mais improvável de ocorrer se o parto acontecer pelo menos 3 semanas após o término do último ciclo de QT.<sup>(10)</sup> Portanto, não parecem existir efeitos significativos a longo prazo em crianças sujeitas a QT para cancro da mama durante a gestação se o tratamento for feito no 2º/3º trimestre.<sup>(4,21)</sup> Ainda assim, esta é uma área que requer mais estudos.<sup>(16)</sup> Aliás, as mulheres e as suas famílias devem ser acauteladas de que os dados sobre as complicações a longo prazo para a criança não estão ainda muito definidos.<sup>(16)</sup> Além disso, num estudo recente, Simonella et al<sup>(56)</sup> descrevem um dado muito curioso: crianças filhas de primíparas aquando do diagnóstico de Ca. Mama têm uma taxa de mortalidade superior à das crianças nascidas de mulheres múltíparas com Ca. Mama. Uma possível explicação passa pelo facto de mulheres primíparas terem maior tendência para prosseguir com a gravidez a termo, quando comparadas com mulheres múltíparas, independentemente do estado da doença.<sup>(56)</sup>

## **Interrupção da Gravidez**

Foi ideia assente, durante anos, de que a gravidez tinha potencial de agravar o prognóstico do Ca. Mama.<sup>(10)</sup> Desta forma, muitas mulheres foram aconselhadas a terminar a gravidez.<sup>(10)</sup> No entanto, a evidência sugere que a interrupção da gravidez não melhora o prognóstico<sup>(19)</sup> e que esta prática não deve ser rotineira, mas antes uma exceção reservada a situações específicas.<sup>(50)</sup> A decisão de terminar a gravidez é pessoal e apenas deve ser feita de forma informada. Apesar disso, a mulher pode ser aconselhada no sentido de terminar a gravidez em situações particulares.<sup>(17,43)</sup> Quando a esperança de vida possa não ser superior ao do término da gestação<sup>(17)</sup> ou quando o diagnóstico é feito no 1º trimestre (em que os riscos referentes a um atraso no tratamento devem ser ponderados) o aborto terapêutico pode ser preferível.<sup>(43)</sup>

# Especificidades

## Monitorização da Gravidez

A gravidez deve ser monitorizada e abordada tal e qual como se fosse uma gravidez numa mulher sem cancro.<sup>(16)</sup> Contudo, a datação da gestação e o cálculo da provável data do parto têm especial importância para a decisão da abordagem terapêutica.<sup>(10)</sup> No caso de ser necessário tratamento sistémico durante a gravidez, devem ser feitas ecografias pelo menos antes e após cada ciclo de QT, de forma a avaliar o crescimento e desenvolvimento fetal, assim como rastrear possíveis complicações.<sup>(10,17)</sup> Além disso, em caso de serem utilizadas antraciclinas (maioria dos esquemas), deve ser feito estudo ecocardiográfico fetal durante o tratamento e no período neonatal, uma vez que estes fármacos são potencialmente cardiotoxicos.<sup>(10)</sup>

## Parto

Está recomendado, que no caso de tratamento com antraciclinas durante a gravidez, o parto ocorra cerca de 3 semanas depois da interrupção da QT.<sup>(9,16)</sup> Assim, o risco de neutropenia materna e/ou fetal é minimizado, diminuindo a probabilidade de infeção.<sup>(10)</sup> Além disso, caso seja necessária QT pós-parto, esta só deve ser iniciada após um período suficiente longo que permita a recuperação e em que o risco de infeção seja menor.<sup>(16)</sup>

## Amamentação

As mulheres que tenham completado um ciclo de QT tempo suficiente antes do parto que permita a metabolização dos fármacos e dos seus metabolismos activos, não devem ser desaconselhadas a amamentar no período neonatal.<sup>(57)</sup> Porém, existem situações em que amamentar não é aconselhado, como na situação de estar programada cirurgia pouco tempo após o parto. Neste caso, a amamentação deve ser desencorajada para evitar o ingurgitamento mamário pré-cirúrgico.<sup>(57)</sup> Além disso, amamentar durante o ciclo de QT está contra-indicado.<sup>(17)</sup> Aliás, Molckovsky *et al*<sup>(43)</sup> sugerem que durante este período, a lactação seja inibida.

## Conclusões

A gravidez é tida como protectora no que toca ao risco de vir a desenvolver Ca. Mama. No entanto, esta relação só parece existir muitos anos depois do término da gravidez. A curto prazo, a gravidez tem um efeito exactamente contrário. A fase da gravidez e do pós-parto, na qual se inclui o período de amamentação, é caracterizada por alterações fisiológicas que podem atrasar e dificultar o diagnóstico de Ca. Mama. Por esta razão o CMAG é mais frequentemente diagnosticado em estádios avançados, muitas vezes já metastizado. Todavia, não parece existir pior prognóstico nas mulheres com CMAG, desde que a terapêutica adequada seja instituída precocemente. Apesar disso, a condição gravídica dificulta a abordagem imagiológica, tão importante para a decisão terapêutica. O próprio tratamento é um desafio, por existirem potenciais efeitos deletérios para o feto. Apesar de não parecer existir pior prognóstico para as crianças sujeitas a QT *in utero* quando comparadas com a população em geral, os dados sobre o prognóstico a longo prazo são escassos. Assim, não é possível oferecer garantias aos pais destas crianças. Desta forma, nos casos de CMAG é crucial uma abordagem feita por equipas multidisciplinares.

Apesar de tudo o que já foi estudado até hoje, há ainda muitas dúvidas que ficam por esclarecer. Uma das razões pelas quais isto ocorre pode advir do facto de não existir consenso quanto à definição de CMAG. Muitos são os estudos nos últimos anos, mas a variedade de definições parece ser ainda maior. Consequentemente, é muito difícil retirar conclusões seguras. Além disso, a baixa frequência de casos de CMAG não permite grandes séries, limitando os resultados à diminuta significância estatística. Uma outra questão relevante passa pelo tipo de estudos em que a evidência, até hoje, se baseia. Tendo em conta a população particular a que esta patologia reporta, e as respectivas questões éticas, é muito difícil realizarem-se estudos prospectivos randomizados.

Em suma, há ainda muito caminho pela frente.

## Referências

1. Moreira WB, Brandão EC, Lucena CEMd, Soares AN, Antunes CMF. Prognosis for patients diagnosed with pregnancy-associated breast cancer: a paired case-control study. *Sao Paulo Med J.* 2010;128(3):119-24.
2. Araújo AM, Centeno M. Cancro da mama associado à gravidez. *Acta Obstet Ginecol Port.* 2010;4(1):44-52.
3. Ali SA, Gupta S, Sehgal R, Vogel V. Survival outcomes in pregnancy associated breast cancer: a retrospective case control study. *Breast J.* 2012;18(2):139-44.
4. Murphy CG, Mallam D, Stein S, Patil S, Howard J, Sklarin N, et al. Current or recent pregnancy is associated with adverse pathologic features but not impaired survival in early breast cancer. *Cancer.* 2012;118(13):3254-9.
5. Valentini A, Lubinski J, Byrski T, Ghadirian P, Moller P, Lynch HT, et al. The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(1):177-85.
6. Sanchez C, Acevedo F, Medina L, Ibanez C, Razmilic D, Elena Navarro M, et al. Breast cancer and pregnancy: a comparative analysis of a Chilean cohort. *Ecancer medical science.* 2014;8:434.
7. A Gogia, SVS Deo, NK Shukla, BK Mohanti<sup>3</sup>, V Raina. Pregnancy associated breast cancer: An institutional experience. *Indian J Cancer.* 2014;51(2):167-9.
8. 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(Suppl 1):S8-S18.
9. Dietz JR, Partridge AH, Gemignani ML, Javid SH, Kuerer HM. Breast Cancer Management Updates: Young and Older, Pregnant, or Male. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3219-24.
10. Martinez MCS, Simon AR. Breast cancer during pregnancy. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123 Suppl 1:55-8.
11. Asgeirsson KS. Pregnancy-associated breast cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(2):158-66.
12. Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increased mortality in women with breast cancer detected during pregnancy and different periods postpartum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(9):1865-72.
13. Callihan EB, Gao D, Jindal S, Lyons TR, Manthey E, Edgerton S, et al. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138(2):549-59.
14. Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, Jirstrom K, Dickman P, Cnattingius S, et al. Stage at diagnosis and mortality in women with pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(1):183-92.

15. Andersson TML, Johansson ALV, Fredriksson I, Lambe M. Cancer during pregnancy and the postpartum period: A population-based study. *Cancer*. 2015;121(12):2072-7.
16. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer*. 2006;106(2):237-46.
17. Litton JK, Theriault RL. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist*. 2010;15(12):1238-47.
18. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):45-51.
19. Blanquissett AH, Vicent CH, Gregori JG, Zotano AG, Porta VG, Simon AR. Breast cancer in pregnancy: an institutional experience. *Ecancer medical science*. 2015;9:551.
20. Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, Cnattingius S, Dickman PW, Lambe M. Family history and risk of pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Cancer Res Treat*. 2015;151(1):209-17.
21. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):887-96.
22. Basaran D, Turgal M, Beksac K, Ozyuncu O, Aran O, Beksac MS. Pregnancy-associated breast cancer: clinicopathological characteristics of 20 cases with a focus on identifiable causes of diagnostic delay. *Breast Care (Basel)*. 2014;9(5):355-9.
23. Peccatori FA, Jr HAA, Scarfone G, Gadducci A, Bonazzi C, Gentilini O, et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115:591-94.
24. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: physiologic changes and common benign entities. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(2):329-36.
25. Al-Amri AM. Clinical presentation and causes of the delayed diagnosis of breast cancer in patients with pregnancy associated breast cancer. *J Fam Community Med*. 2015;22(2):96-100.
26. Cordoba O, Llurba E, Saura C, Rubio I, Ferrer Q, Cortes J, et al. Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *The Breast*. 2013;22(4):515-9.
27. Strasser-Weippl K, Ramchandani R, Fan L, Li J, Hurlbert M, Finkelstein D, et al. Pregnancy-associated breast cancer in women from Shanghai: risk and prognosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(1):255-61.
28. Son EJ, Oh KK, Kim EK. Pregnancy-Associated Breast Disease: Radiologic Features and Diagnostic Dilemmas. *Yonsei Med J* 2006;47(1):34-42.
29. Taylor D, Lazberger J, Ives A, Wylie E, Saunders C. Reducing delay in the diagnosis of pregnancy-associated breast cancer: how imaging can help us. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2011;55(1):33-42.

30. Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, Pina L, Alcazar JL, Lopez G. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(2):215-8.
31. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R. Imaging of Breast Cancer Diagnosed and Treated with Chemotherapy during Pregnancy. *Radiology*. 2006;239(1):52-60.
32. Josep M. Sabate, Montse Clotet, Sofia Torrubia, Antonio Gomez, Ruben Guerrero, Heras PdL, et al. Radiologic Evaluation of Breast Disorders Related to Pregnancy and Lactation. *Radiographics*. 2007;27:S101-24.
33. Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L, Troyan S, Rhei E, Economy KE, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(8):2506-11.
34. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *The Lancet*. 2012;379(9815):570-9.
35. Nguyen CP, Goodman LH. Fetal risk in diagnostic radiology. *Semin Ultrasound CT MR*. 2012;33(1):4-10.
36. Tirada N, Dreizin D, Khati NJ, Akin EA, Zeman RK. Imaging Pregnant and Lactating Patients. *Radiographics*. 2015;35(6):1751-65.
37. Gomes M, Matias A, Macedo F. Risks to the fetus from diagnostic imaging during pregnancy: review and proposal of a clinical protocol. *Pediatr Radiol*. 2015;45(13):1916-29.
38. 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;38(7):834-42.
39. ACR Manual on Contrast Media: American College of Radiology; 2015.
40. Zanotti-Fregonara P, Koroscil TM, Mantil J, Satter M. Radiation dose to the fetus from [(18)F]-FDG administration during the second trimester of pregnancy. *Health Phys*. 2012;102(2):217-9.
41. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol*. 2005;16(12):1855-60.
42. Dimitrakakis C, Zagouri F, Tsigginou A, Marinopoulos S, Sergentanis TN, Keramopoulos A, et al. Does Pregnancy-Associated Breast Cancer Imply a Worse Prognosis? A Matched Case-Case Study. *Breast Care*. 2013;8(3):203-7.
43. Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;108(3):333-8.
44. Zanotti-Fregonara P, Jan S, Taieb D, Cammilleri S, Trebossen R, Hindie E, et al. Absorbed 18F-FDG dose to the fetus during early pregnancy. *J Nucl Med*. 2010;51(5):803-5.
45. Xie T, Zaidi H. Fetal and maternal absorbed dose estimates for positron-emitting molecular imaging probes. *J Nucl Med*. 2014;55(9):1459-66.
46. Takalkar AM, Khandelwal A, Lokitz S, Lilien DL, Stabin MG. 18F-FDG PET in pregnancy and fetal radiation dose estimates. *J Nucl Med*. 2011;52(7):1035-40.

47. Zanotti-Fregonara P, Laforest R, Wallis JW. Fetal Radiation Dose from 18F-FDG in Pregnant Patients Imaged with PET, PET/CT, and PET/MR. *J Nucl Med.* 2015;56(8):1218-22.
48. Pruthi S, Haakenson C, Brost BC, Bryant K, Reid JM, Singh R, et al. Pharmacokinetics of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer-implications for use in pregnancy. *Am J Surg.* 2011;201(1):70-5.
49. Toesca A, Gentilini O, Peccatori F, Azim HA, Jr., Amant F. Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. *Gynecol Surg.* 2014;11(4):279-84.
50. Litton JK, Warneke CL, Hahn KM, Palla SL, Kuerer HM, Perkins GH, et al. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. *Oncologist.* 2013;18(4):369-76.
51. Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N, Halaska M, Heyns L, Van Bree R, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(10):1338-45.
52. Luis SA, Christie DR, Kaminski A, Kenny L, Peres MH. Pregnancy and radiotherapy: management options for minimising risk, case series and comprehensive literature review. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2009;53(6):559-68.
53. Gentilini O MM, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G, Smeets A, Simsek S, De Dosso S, Veronesi P, Intra M, Zurrada S, Viale G, Goldhirsch A, Veronesi U. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(3):232-6.
54. Chen Z KW, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and outcome: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol.* 2008;87:3-16.
55. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *The Lancet Oncology.* 2012;13(3):256-64.
56. Simonella L, Verkooijen HM, Edgren G, Liu J, Hui M, Salim A, et al. Pregnancy during breast cancer: does a mother's parity status modify an offspring's mortality risk? *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146(2):393-9.
57. Cardonick E. Pregnancy-associated breast cancer: optimal treatment options. *Int J Womens Health.* 2014;6:935-43.