



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**HELENA MARGARIDA COSTA GUEDES**

***GRAVIDEZ APÓS O CANCRO DA MAMA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSORA DOUTORA MARGARIDA FIGUEIREDO DIAS**

**JANEIRO/2016**

## ÍNDICE

<b>Lista de Abreviaturas</b>	i
<b>Resumo</b>	ii
<b>Abstract</b>	iii
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	1
<b>2. MATERIAL E MÉTODOS</b>	2
<b>3. EPIDEMIOLOGIA</b>	3
<b>4. IMPACTO DA GRAVIDEZ APÓS TRATAMENTO DO CANCRO DA MAMA</b>	5
<b>4.1. Na mulher</b>	5
<b>4.1.1. Recorrência loco-regional</b>	5
<b>4.1.2. Metastização sistémica</b>	8
<b>4.1.3. Influência dos recetores hormonais do tumor</b>	8
<b>4.1.4. O paradigma do efeito protetor da gravidez após cancro da mama</b>	9
<b>4.2. No feto</b>	12
<b>4.3. Segurança para a gravidez e feto após a administração de tamoxifeno</b>	14
<b>4.4. Intervalo de tempo entre o cancro da mama e a gravidez</b>	16
<b>5. IMPACTO DA GRAVIDEZ NAS MULHERES COM CANCRO DA MAMA PORTADORAS DE MUTAÇÕES BRCA</b>	18
<b>6. IMPACTO DA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE APÓS CANCRO DA MAMA</b>	21

<b>7. DISCUSSÃO</b>	23
<b>Agradecimentos</b>	28
<b>Referências bibliográficas</b>	29

## **Lista de Abreviaturas**

ADN – Ácido desoxirribonucleico

BRCA1 – Breast cancer susceptibility gene 1

BRCA2 – Breast cancer susceptibility gene 2

DPI – Diagnóstico Pré-Implantatório

DPN – Diagnóstico Pré-Natal

EGFR – Epidermal growth factor receptor

ESMO- European Society for Medical Oncology

GnRH – Gonadotropin-releasing hormone

hCG – Human chorionic gonadotropin

HER2 – Human epidermal growth factor receptor 2

PTEN – Phosphatase and tensin homolog

RE- Recetor de estrogénios

p53 – protein *p53*

Ki67 – antígeno nuclear Ki67

## RESUMO

**Enquadramento:** As sobreviventes de cancro da mama trazem consigo um conjunto de questões da maior relevância sob o ponto de vista clínico e científico. Na verdade, o cancro da mama é a neoplasia mais prevalente em mulheres em idade reprodutiva, sendo que menos de 10% das mulheres que sofreram de cancro da mama engravidam após o tratamento, com valores a oscilar entre os 3,6 e os 5% em mulheres com idade inferior a 45 anos. O efeito da gravidez na sobrevida global e recorrência das doentes após tratamento de cancro da mama, as questões voltadas para a hereditariedade e fertilidade nestas mulheres são assuntos da maior atualidade e do mais elevado interesse científico.

**Material e métodos:** Pesquisa de artigos através do PubMed, B-On, *uptodate* e Serviço da Biblioteca dos Hospitais da Universidade de Coimbra, sendo alargada com a consulta de referências bibliográficas consideradas de interesse, dos artigos anteriormente selecionados, no sentido de realizar-se uma revisão da literatura científica atual

**Resultados:** A maioria dos estudos parece ser consensual em admitir que a gravidez parece ser segura após o cancro da mama quer para a mulher quer para a sua descendência, embora os estudos dirigidos a esta questão não permitam conclusões absolutas. A hereditariedade e genética parece desempenhar um papel importante nesta área embora esta questão ainda não esteja completamente esclarecida.

**Conclusões:** Verifica-se a necessidade de estudos translacionais prospetivos e alargados e informação colhida a longo termo, no sentido de obter maior informação para o estabelecimento de potenciais protocolos de orientação quer para os clínicos quer para estas mulheres.

**Palavras-chave:** Cancro da mama; Gravidez; Feto; Sobrevivência; Recorrência; Fertilidade; Infertilidade; Estudos de follow-up; Hereditariedade; BRCA.

## **ABSTRACT**

**Background:** Breast cancer survivors bring with them a number of issues of great importance from a clinical and scientific point of view. In fact, breast cancer is the most prevalent malignancy in women of reproductive age, and less than 10% of women who suffered from breast cancer get pregnant after treatment with values varying between 3,6 and 5% in women under the age of 45 years old. The effect of pregnancy on overall survival and recurrence in patients after treatment of breast cancer, the questions focused on hereditary and fertility in these women are matters of greater relevance and the highest scientific interest.

**Objectives and methods:** Article research through PubMed, B-On, uptodate and the services of the Hospitais da Universidade de Coimbra Library, being enlarged with the consultation of references considered of interest, to the previously selected items, in order to carry out a review of the current scientific literature.

**Results:** Most studies seem to agree in admitting that pregnancy appears to be safe after breast cancer either to the women either to her offspring, although studies focusing this question do not permit absolute conclusions. Hereditary and genetics appears to play an important role in this area although this issue still not fully elucidated.

**Conclusions:** There is a need for prospective and extended translational studies and long-term collected information in order to obtain further information for the establishment of potential orientation protocols either for the physicians either for these women.

**Key-words:** Breast neoplasms; Pregnancy; New born; Survival; Recurrence; Fertility; Infertility; Follow-up Studies; Heredity; BRCA

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente a oncologia enfrenta novos desafios, associando-se ao aumento do número de casos de cancro, nomeadamente da mama, um aumento da sobrevivência dos doentes colocando-nos perante novos desafios clínicos e científicos. O cancro da mama é um dos dez cancros mais comuns em todo o Mundo, ocupando o 1º lugar no nosso país, precedendo neoplasias como a próstata ou o colón, sendo que a implementação de programas de rastreio de base populacional permite cada vez mais o seu diagnóstico precoce, detetando-se um aumento do número de tumores infra clínicos, permitindo deste modo um tratamento mais atempado e eficaz.<sup>1</sup>

O cancro da mama em mulheres jovens representa um cenário particularmente complexo aliado a um conjunto de fatores ainda não esclarecidos, sendo que a presente tendência das mulheres em adiar a maternidade devido a questões culturais, económicas, profissionais ou educacionais, leva a que muitas não tenham ainda constituído família à data do diagnóstico.<sup>2-4</sup>

Este trabalho pretende reunir bibliografia no sentido de avaliar as evidências (ou a ausência delas) no que respeita algumas das questões e paradigmas que necessitam de respostas científicas firmes e conclusivas tais como, quais as consequências da gravidez na sobrevivência e recorrência das doentes tratadas após um cancro da mama; se este cancro pode ser, por si só, protetor para a mulher ou para o feto; ou mesmo, se o cancro da mama e respetivos tratamentos influenciarão a fertilidade destas mulheres. Por outro lado, questões voltadas para a hereditariedade parecem igualmente relevantes, dado que neste caso as mulheres mais jovens são particularmente atingidas, com conseqüente maior probabilidade de gravidez após o cancro da mama. De forma a tentar responder a algumas destas questões realizou-se uma revisão da literatura científica atual.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

Para a revisão do tema “Gravidez após o cancro da mama” foi realizada uma pesquisa de artigos através do PubMed, B-On, *uptodate* e Serviço da Biblioteca dos Hospitais da Universidade de Coimbra. A pesquisa restringiu-se a artigos em inglês e português, publicados no período de 2000-2015. A pesquisa foi alargada com a consulta de referências bibliográficas, consideradas de interesse, dos artigos anteriormente selecionados.

### 3. EPIDEMIOLOGIA

Cerca de 7% das doentes com cancro da mama, são diagnosticadas até aos 40 anos de idade, aproximadamente 3% até aos 35 anos de idade e menos de 1% das mulheres até aos 30 anos. Apesar de mais prevalente na mulher pós menopausa, o cancro da mama constitui a neoplasia mais comum na mulher em idade reprodutiva, sendo que esta neoplasia corresponde a cerca de 40% de todos os cancros em mulheres com idades inferiores a 40 anos.<sup>3,5,6</sup>

Tendo em conta a presente tendência em atrasar a maternidade, muitas mulheres são diagnosticadas com cancro da mama antes de constituírem família;<sup>7</sup> desta forma, verifica-se um aumento da probabilidade de pretenderem engravidar após o aparecimento da neoplasia. Esta propensão atual parece prender-se com questões culturais, económicas, profissionais ou educacionais, sendo que os mais recentes dados estatísticos, indicam que a idade média das mulheres à data do nascimento do primeiro filho é de 28,9 anos em 2010, traduzindo um adiamento da maternidade de 2,4 anos face a 2000, em Portugal.<sup>2,8</sup> Um estudo recente sugere que 40 a 50% das mulheres pré-menopausicas com história de cancro da mama desejam engravidar após o tratamento da neoplasia.<sup>8</sup>

Na verdade, o risco de cancro da mama varia de acordo com a idade e paridade da mulher. Mulheres com idades inferiores a trinta anos que já foram mães têm menor risco de neoplasia mamária comparativamente com nulíparas. Um grupo de estudo Japonês demonstrou, recorrendo a um modelo animal, que a gravidez em idade jovem ou a presença de um tratamento hormonal de curto prazo que mimetize a gravidez pode suprimir o risco de aparecimento de cancro da mama.<sup>9,10</sup> Nas mulheres mais velhas, o risco encontra-se aumentado sobretudo nos primeiros quatro a seis anos após a gravidez.

No que diz respeito à sobrevida global em mulheres diagnosticadas antes dos 35 anos de idade, esta é de 81,5% aos 5 anos, quando comparada com a sobrevida de 89,4% aos 5 anos em mulheres com idades entre os 35 e os 50 anos. Este facto mostra que mulheres com idade inferior a 35 anos têm uma **menor sobrevida global** mas apenas nos grupos de doentes com recetores hormonais positivos, ou desconhecidos.<sup>12</sup>

É de frisar que o aparecimento de neoplasia em idade reprodutiva tem um maior impacto na fertilidade ou gravidezes posteriores destas mulheres, isto porque mulheres com cancro da mama em idades jovens têm tendência a adiar a maternidade devido ao tratamento para a neoplasia.<sup>3,13,14</sup>

Em geral, as sobreviventes de cancro apresentam taxas de gravidez cerca de 40% mais baixas quando comparadas com a população em geral ajustada para idade materna, nível educacional e paridade. Esta observação é altamente dependente do tipo de cancro diagnosticado, dado que enquanto a mulher com cancro da tiroide ou melanoma apresenta taxas de gravidez comparáveis com a da população em geral, as mulheres com cancro da mama apresentam uma taxa mais baixa, em cerca de 70%.<sup>15</sup> Acredita-se que estes valores estejam associados ao tratamento com quimioterapia gonodotóxica, tratamento prolongado com tamoxifeno e ausência de evidência segura se a gravidez pode ou não estimular a recorrência do cancro da mama e agravar o prognóstico.<sup>15</sup>

Na verdade, menos de 10% das mulheres com cancro da mama engravidam após o tratamento, o que corresponde a cerca de metade do número de mulheres que pretendem engravidar, para a mesma idade, na ausência de história pessoal de cancro da mama.<sup>16</sup> Acresce que a percentagem de mulheres com menos de 45 anos que engravidam após o fim do tratamento para o cancro da mama parece andar à volta dos 3.6-5%.<sup>5,16,17,</sup>

## **4. IMPACTO DA GRAVIDEZ APÓS TRATAMENTO DO CANCRO DA MAMA**

### **4.1. Na mulher**

#### **4.1.1. *Recorrência loco-regional***

No passado, as mulheres eram aconselhadas a ter alguma prudência quando pensavam numa futura gravidez após um cancro da mama, incluindo aquelas que já tinham terminado todo o seu tratamento, havendo relatórios que mostram taxas de indução de aborto entre 20 a 40% e que refletem provavelmente a incerteza sobre a segurança de uma gravidez após um cancro da mama. Na realidade, acreditava-se que todos os eventos hormonais associados a uma gravidez podiam estimular uma recorrência desta neoplasia, sobretudo baseado no facto de muitos dos cancros da mama serem positivos para recetores hormonais (estrogénios e progesterona).<sup>4,18</sup>

Na verdade, grande parte das neoplasias da mama em doentes jovens corresponde a cancros invasivos, na sua maioria carcinomas ductais, sendo que estas mulheres parecem apresentar neoplasias mais graves e de pior prognóstico. Para além disso, os tumores em mulheres jovens parecem ter baixos valores de recetores de estrogénios e de progesterona, com aumento da expressão de HER2, elevado Ki67, mutações de p53 e expressão aumentada de EGFR.<sup>19</sup> Os principais fatores de prognóstico parecem ser o tamanho do tumor, a invasão ganglionar, a expressão dos recetores hormonais de estrogénio e progesterona, o grau histológico e a presença do gene do HER2.<sup>20</sup> Este facto, leva a que exista alguma preocupação acerca da gravidez poder afetar o prognóstico do cancro da mama nestas mulheres, sobretudo naquelas que apresentam tumores hormonosensíveis, representando estes cerca de 60% da totalidade dos tumores.<sup>21</sup>

Atualmente, vários estudos foram já publicados, alguns dos quais sugerem que a gravidez em sobreviventes de cancro da mama parece estar associada a um melhor prognóstico,

com ausência de impacto na qualidade ou no tempo de sobrevida destas mulheres. De referir que alguns destes estudos indicam que a gravidez pode mesmo ter um efeito protetor, evidenciando um menor risco de mortalidade em comparação com os controlos, independente da expressão dos recetores hormonais, apesar de muitos destes estudos poderem ter sofrido vieses nos seus resultados.<sup>4,5,11,22-26</sup>

Um estudo retrospectivo caso controlo veio mostrar que mulheres que engravidaram após o diagnóstico de cancro da mama não apresentavam risco aumentado de recorrência da neoplasia, quando comparadas com o grupo controlo; na verdade este estudo evidenciou taxas de recorrência de 23% em mulheres que engravidaram após cancro da mama, comparativamente com 54% de recorrências nas doentes que não engravidaram.<sup>23,27</sup>

No sentido de avaliar a segurança de uma gravidez após o tratamento cirúrgico do cancro da mama, uma metanálise recente mostrou que a gravidez nestas condições não aumenta o risco de recorrência, apresentando um impacto benéfico sobre a sobrevida global, podendo mesmo promover um aumento da mesma.<sup>22</sup>

Para avaliar o prognóstico, *Kranick* e colaboradores realizaram um estudo que comparou um grupo de mulheres que engravidaram após o cancro da mama com um grupo de mulheres que não engravidaram após esta neoplasia; concluiu que a gravidez não influenciou o prognóstico destas mulheres. Este estudo avaliou informação relacionada com o diagnóstico, tratamento e recorrência destas mulheres.<sup>28</sup>

De facto, a gravidez após o cancro da mama não parece afetar o prognóstico, sendo que a taxa de sobrevida aos 5 e 10 anos foi superior nas mulheres que conceberam com valores de 91% aos 5 anos e de 86% aos 10 anos, segundo resultados de um estudo australiano.<sup>16</sup>

De acordo com uma metanálise, que pretende avaliar o efeito da gravidez na sobrevida de mulheres com história de cancro da mama, registou-se que as mulheres que

engravidaram após a neoplasia apresentam uma diminuição da taxa de mortalidade de 41% quando comparadas com mulheres que não engravidaram. Este valor foi obtido particularmente em mulheres sem história de invasão ganglionar.<sup>4</sup> Um outro estudo realizado através de um questionário mostrou uma diminuição da mortalidade no grupo de doentes que engravidaram após o cancro da mama quando comparado com aquelas que não engravidaram (6% vs. 10%).<sup>25</sup>

Ainda no que diz respeito à taxa de mortalidade, o *Danish Breast Cancer Cooperative Group* apresentou em 2008 um estudo que incluiu 10 236 mulheres com cancro da mama e idades inferiores a 45 anos, no qual 371 (3,6%) engravidaram após o tratamento do cancro da mama, sendo que evidenciou um menor risco de mortalidade nas mulheres que engravidaram após o tratamento para o cancro da mama quando comparado com outras mulheres com a neoplasia. Concluindo que a gravidez após o cancro da mama não teria uma influência negativa no prognóstico destas mulheres.<sup>5</sup>

Deste modo, uma gravidez após a terapêutica para um cancro da mama não parece ter um efeito nocivo no prognóstico da doença, mostrando não haver associação com o aumento de recorrência ou morte.

No que diz respeito ao **efeito do aborto no prognóstico das mulheres que engravidam após o cancro da mama**, o *Danish Breast Cancer Cooperative Group*, no qual 41% das gravidezes terminaram em aborto induzido e 7,7% em aborto espontâneo, evidenciou ausência de efeito negativo no prognóstico.<sup>5</sup> Na verdade, outro estudo mostrou também ausência de impacto negativo do aborto no prognóstico das doentes com cancro da mama.<sup>16</sup> Segundo estes autores não estaria indicado o aconselhamento de aborto induzido em mulheres que engravidam após o cancro da mama, exceto caso exista envolvimento dos gânglios linfáticos, situação clínica esta que parece aumentar o risco de

recorrência.<sup>5,16,17</sup> De facto, o aborto não parece ter qualquer impacto negativo em estádios iniciais de neoplasias mamárias, nem parece alterar a sobrevida global destas mulheres.

#### **4.1.2. *Metastização sistémica***

Existe escassa informação sobre a influência da gravidez após o tratamento do cancro da mama e o risco de disseminação sistémica da doença. Na verdade, um artigo recente de revisão bibliográfica que reúne um pequeno número de estudos, entre os quais cita um estudo retrospectivo sueco que avalia o risco de recorrência de metástases em mulheres que engravidaram 5 anos após o diagnóstico de cancro da mama, em comparação com mulheres que não engravidaram, sendo que os autores sugerem uma possível diminuição do risco de disseminação com a gravidez. O estudo citado incluiu 337 doentes com menos de 35 anos de idade. Destas 33 engravidaram, entre as quais 19 tiveram gravidezes de termo.<sup>29</sup>

#### **4.1.3. *Influência dos recetores hormonais do tumor***

As mulheres mais jovens parecem apresentar tumores de pior prognóstico, com recetores hormonais negativos, elevado índice de proliferação celular e maior probabilidade de invasão linfática e vascular.<sup>20</sup> O impacto do estadió dos recetores hormonais no prognóstico ainda é controverso.

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* e colaboradores, incluíram num estudo 115 mulheres com cancro da mama seguidas, em média, durante 6 anos das quais 18 (14.6%) engravidaram espontaneamente após o tratamento para o cancro da mama. Verificou-se neste estudo que a gravidez após o cancro da mama não afetou de forma adversa o prognóstico da neoplasia apontando mesmo para um efeito protetor. Na verdade, as

mulheres que engravidaram mostraram uma frequência mais baixa de recetores de estrogénio positivos (41%), em comparação com as não grávidas (64%). No entanto, o impacto da gravidez após tratamento de cancro em tumores com recetores hormonais positivos é ainda desconhecido e a informação até agora é claramente insuficiente para ser conclusiva.<sup>30</sup>

No entanto, um estudo retrospectivo multicêntrico, publicado em 2014, avaliou o prognóstico de doentes que engravidaram após o cancro da mama parametrizadas para a expressão de recetores de estrogénio, uso de quimioterapia adjuvante, idade e ano de diagnóstico. Um grupo de 1207 mulheres, entre as quais 333 mulheres grávidas e 874 não grávidas constituíram a população de estudo. Entre estas, 686 mulheres apresentavam positividade para os recetores de estrogénio. Não foi observada diferença significativa no tempo livre de doença entre as mulheres grávidas e não grávidas com RE positivos ou negativos. Este estudo conclui que a gravidez após um cancro da mama positivo para recetores de estrogénio não parece modificar o risco de recorrência de cancro da mama.<sup>26</sup>

Segundo as normas orientadoras para o diagnóstico, tratamento e *follow-up* sobre cancro, gravidez e fertilidade da ESMO, não deve ser desencorajada a gravidez após o cancro da mama independentemente do estado dos recetores de estrogénio.<sup>15</sup>

#### **4.1.4. O paradigma do efeito protetor da gravidez após o cancro da mama**

Existem múltiplas controvérsias acerca do potencial de proteção que a gravidez possa ter após o tratamento para o cancro da mama, baseadas em inúmeros conceitos, paradigmas e teorias, nomeadamente: a gravidez i) induz a diferenciação da glândula mamária tornando-a menos suscetível à carcinogénese, ii) promove um aumento da capacidade de reparação de ADN nas células mamárias; iii) ativa genes que controlam a diferenciação e morte celular programada; iv) induz fenómenos de *imprinting* no epitélio mamário

como uma “marca” genómica específica e permanente que parece ser protetora a longo termo.<sup>31</sup> Existe, ainda, evidência científica recente em animais de laboratório que sugere uma diminuição das células mamárias estaminais como base da redução do risco de cancro da mama nas mulheres.<sup>32</sup>

Apesar de serem colocadas múltiplas hipóteses pelas quais a gravidez possa ser protetora este facto ainda não se encontra totalmente esclarecido. Existem 3 teorias que parecem tentar responder a esta questão: a teoria “efeito mãe saudável”, a teoria imunológica e a teoria endócrina.

A teoria “**efeito mãe saudável**” ou autosseleção de doentes corresponde à ideia de que apenas as mulheres clinicamente bem e sem recorrências ponderam e projetam uma gravidez.<sup>5,33</sup> Deste modo sugere que as mulheres que engravidaram após o cancro da mama são um grupo com um melhor prognóstico, dado que apenas as mulheres que se sentem saudáveis pretenderem engravidar, contrariamente às mulheres que se sentem doentes.<sup>11</sup> No entanto, não existem estudos, nem parâmetros objetivos e quantificáveis que avaliem sistematicamente esta questão. Recentemente, uma metanálise com nove estudos tentou corrigir o “efeito mãe saudável” analisando em separado as doentes de baixo risco e correlacionando casos e controlos com base nos fatores de prognóstico. Esta análise mostrou uma maior sobrevivência das mulheres que engravidaram em relação aos controlos.<sup>4</sup>

A **teoria imunológica** baseia-se no facto das células fetais e da neoplasia mamária partilharem eventuais antigénios em comum, podendo ocorrer uma aloimunização protetora durante a gravidez.<sup>33</sup>

Há vários anos foi proposta a designada hipótese do antigénio fetal, como um mecanismo potencial através do qual as mulheres seriam imunes contra os antigénios cancerígenos,

através dos antígenos provenientes do feto. Na verdade, as mulheres múltiplas parecem apresentar imunização aos antígenos encontrados nas células cancerígenas dos tumores da mama, ovário e endométrio.<sup>34</sup>

Deste modo, durante a gravidez, com a passagem de células fetais para a circulação materna, está postulado que a resposta imunitária exercida contra estas células pode atuar numa célula cancerígena silenciosa.<sup>35</sup> De acordo com a hipótese imunológica, a gravidez após o cancro da mama cria uma memória imunitária contra os antígenos fetais, o que mantém as metástases subclínicas sob controlo através da resposta imunitária humoral e específica. Na verdade, os eventuais antígenos podem levar à ativação do sistema imunitário materno e eliminar as potenciais células metastáticas quiescentes promovendo, desta forma, uma diminuição do risco de recorrência e aumento da taxa de sobrevivência global.<sup>33,35,36</sup>

Sugere-se ainda que esta imunização materna pode afetar o feto causando rejeição imunitária em ovos fertilizados que expressem genótipos potencialmente associados ao aparecimento de neoplasias.<sup>34</sup>

A **teoria endócrina** indica que os altos níveis de estrogénios, progesterona e HCG característicos da gravidez promoveriam a apoptose de células mamárias tumorais com positividade para recetores de estrogénio e progesterona.<sup>33</sup> Na verdade, modelos pré-clínicos mostram que níveis elevados de estrogénios induzem a apoptose das células cancerígenas positivas para recetores hormonais. Além disso, tem sido sugerido que o microquimerismo fetal atuaria como um indutor para as doentes previamente expostas a antígenos associados a esta neoplasia.<sup>37</sup>

## 4.2. No feto

A avaliação do efeito da gravidez após o cancro da mama torna-se essencial não só na mulher como na sua descendência.

Uma investigação recente com 465 mulheres grávidas, sobreviventes de cancro da mama evidenciou 51% de nascimentos de termo, 41% de abortos induzidos e 8% de abortos espontâneos. Verificou-se ser mais comum a interrupção da gravidez quando esta ocorre logo após o fim do tratamento ou durante o período de administração de terapêutica adjuvante.<sup>5,18</sup>

Mesmo com um longo período, após o uso de citotóxicos ou agentes hormonais, perdura ainda uma apreensão relativa aos efeitos teratogénicos tardios destes tratamentos. No entanto, até ao momento não parece haver evidência de que qualquer agente citotóxico usado previamente à gravidez tenha efeitos adversos significativos no desenvolvimento fetal ou se associe a risco adicional à saúde física ou mental dos recém-nascidos.<sup>6,33,38</sup>

Efetivamente não parece existir evidência científica de que os filhos de mulheres cuja gestação ocorreu após o tratamento para o cancro da mama estejam sujeitos a riscos aumentados no que diz respeito à sua saúde, sendo que estudos epidemiológicos prospetivos observacionais vêm a confirmar esta conclusão.<sup>3,39,40</sup> Na verdade, não mostraram qualquer aumento do número de recém-nascidos prematuros, recém-nascidos de baixo peso, de anomalias congénitas fetais ou de morte neonatal.<sup>2,18,40</sup> Porém, no grupo referente a um país europeu, a Suécia, os autores verificaram que apesar da maioria das crianças de mulheres tratadas previamente para o cancro da mama 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.<sup>19,39</sup> Concluíram assim, que na sua maioria, estas crianças nascem sem complicações

associadas; no entanto, estas gravidezes estão associadas a um maior risco devendo ser objeto de mais intensa e especializada vigilância pré-natal, quer no que respeita ao feto, quer no que diz respeito à saúde materna. <sup>39</sup>

Apesar dos resultados referidos nos estudos citados, mantém-se a necessária prudência na abordagem deste tema, dado que o intervalo de tempo após o qual ocorre a gravidez e os agentes quimioterápicos eventualmente administrados, podem condicionar diferentes respostas de doente para doente e de feto para feto.

### 4.3. Segurança para a gravidez e feto após a administração de tamoxifeno

Parte das mulheres pré-menopausicas diagnosticadas com cancro da mama apresentam neoplasias hormonosensíveis para as quais será administrada uma terapêutica hormonal adjuvante sistémica. A terapêutica hormonal com tamoxifeno (10 mg) administrado diariamente por via oral é a base da terapêutica sistémica adjuvante em mulheres jovens com tumores que expressam recetores de estrogénio e progesterona.<sup>19,41</sup>

A duração do tratamento segundo as *guidelines* atualmente em vigor é de 5 anos em mulheres pré-menopausicas.<sup>42</sup> Um estudo recente aponta que, em doentes com recetores hormonais positivos, a administração de tamoxifeno durante cerca de 10 anos parece reduzir mais significativamente o risco de recorrência e mortalidade.<sup>43</sup> No entanto, ainda não é claro se todas as mulheres devem alargar o período de toma do fármaco.<sup>42</sup>

No que diz respeito ao tamoxifeno, é desconhecido o tempo ideal para engravidar após terminar o tratamento. A semivida do tamoxifeno de ação longa é de cerca de 7 dias, sendo que varia entre 3 e 21 dias.<sup>44</sup> O período de tempo mínimo recomendado de espera é de 2 meses, no entanto, o tamoxifeno e os seus metabolitos foram detetados em várias concentrações em diversos tecidos um ano após a ausência da toma deste fármaco.<sup>45</sup>

De facto, uma questão central prende-se com a interrupção da toma do fármaco, visto que algumas mulheres pretendem interromper o tamoxifeno de forma a poderem engravidar, facto que deve ser avaliado caso a caso pois a administração do tamoxifeno por 5 anos é mais efetiva na redução de recorrências e morte devido ao cancro da mama do que a toma por 1 ou 2 anos.<sup>46</sup> Caso o tamoxifeno tenha sido interrompido precocemente devido a uma gravidez este pode ser continuado após a gravidez, sendo necessária a supressão da lactação, e embora seja admissível a diminuição da eficácia em termos de recorrência e de sobrevida global.<sup>19</sup>

No que diz respeito à exposição ao tamoxifeno, não existe ainda evidência científica segura, nomeadamente na segurança para o feto. Autores avaliaram um conjunto de 50 gravidezes que ocorreram durante a administração do fármaco, 19 das quais resultaram em recém-nascidos saudáveis, e 8 delas em aborto. A presença de anomalias congénitas (malformações craniofaciais) esteve presente em 10 das gravidezes. Sendo que há ausência de dados sobre as 13 restantes doentes.<sup>47</sup> No entanto, este estudo mostra-se insuficiente, e com falta de dados não permitindo ser conclusivo.

Na verdade, devido ao aparecimento de malformações em recém-nascidos de doentes que tinham sido submetidas a tratamento com tamoxifeno, é necessário alertar estas mulheres para este problema atual.<sup>47</sup> Este facto deve-se à longa semivida do tamoxifeno e seus metabolitos e a descontinuação da droga é indicada geralmente dois meses antes da tentativa de concepção.<sup>45,44</sup>

Atualmente, os dados mostram-se insuficientes para que possam ser tomadas conclusões firmes, sendo que a presença de malformações congénitas após a exposição ao tamoxifeno aliada à falta de dados sobre efeitos a longo prazo, mostra ser prudente parar a toma de tamoxifeno antes de engravidar.<sup>47</sup>

#### 4.4. Intervalo de tempo entre o cancro da mama e a gravidez

A maioria dos estudos é consensual na recomendação de um intervalo de 2 anos entre a terapêutica adjuvante e a conceção, de forma a permitir que recorrências precoces se manifestem e evitar um estado gravídico durante o período de maior risco de disseminação da doença.<sup>18,33</sup> No entanto, este intervalo não se mostra fixo, dependendo de fatores como a idade, tipo de tumor, tratamento efetuado, resposta ao tratamento e prognóstico da doente.<sup>33,36</sup>

O risco de recorrência do tumor é uma das maiores preocupações destas mulheres. Nos cancros com recetores de estrogénio negativos, a maioria das recorrências ocorrem 2 a 3 anos após o diagnóstico e 95% aos 5 anos, sendo que as doentes são geralmente aconselhadas a esperar entre 2 a 3 anos para engravidar. Entre as mulheres com recetores de estrogénios positivos, 50% das recorrências ocorre nos primeiros 5 anos e 50% nos anos seguintes. Torna-se assim mais difícil aconselhar estas mulheres, especialmente porque a diminuição da duração do tratamento com tamoxifeno parece ter um efeito negativo.<sup>46,48</sup> Autores indicam que mulheres jovens com neoplasias com recetores hormonais positivos que tomem tamoxifeno devem esperar pelo fim do tratamento adjuvante para engravidarem, sendo que um mínimo de 2 meses seria obrigatório.<sup>45,49</sup>

Um estudo populacional descritivo australiano pretendeu identificar mulheres com idade inferior a 45 anos que sobreviveram a um cancro da mama e engravidaram *a posteriori*, de forma a determinar a taxa de gravidez e prognóstico. Este estudo não apoia a indicação médica de que as mulheres devem aguardar 2 anos para conceber após o tratamento para o cancro da mama. Na verdade, refere que esta recomendação deve ser válida apenas para mulheres que se encontram a receber tratamento. Para estes autores em mulheres com doença localizada engravidar 6 meses após o término do tratamento não parece reduzir a sobrevida global.<sup>16</sup>

Outros autores tentaram avaliar qual o tempo ótimo para engravidar após um cancro da mama; numa metanálise de cinco estudos diferentes que incluíam na sua totalidade 187 doentes que engravidaram entre 6 e 24 meses e 353 doentes que engravidaram 2 anos após o cancro da mama. Detetaram que a gravidez após 6 a 24 meses após o cancro da mama não evidenciou qualquer efeito negativo sobre o prognóstico global.<sup>4,50,51</sup> A razão para este aumento transitório do risco a curto prazo ainda não se encontra bem explicada. Alguns autores sugerem que as alterações mamárias após gravidez estejam associadas a fenómenos de angiogénese, inflamação e alterações da matriz extracelular, que poderão ter um efeito estimulador para a transformação neoplásica das células mamárias.<sup>52</sup> Outros referem que se deve ao aumento transitório de células estaminais mamárias.<sup>53</sup>

No sentido de investigar qual o efeito do cancro da mama, o seu tratamento e o aconselhamento de uma futura gravidez foi realizado um questionário que inclui 304 mulheres com idades inferiores a 45 anos. É importante que o tratamento adjuvante não seja interrompido, no entanto, na amostra 6 das doentes comprometeram o tratamento adjuvante, engravidando durante o período da toma do mesmo. Neste estudo nenhuma das doentes apresentou recorrência da doença ou faleceu.<sup>25</sup> Apesar dos resultados do estudo mencionado, sabe-se que o tamoxifeno é teratogénico e que a gravidez ou a interrupção da toma do mesmo para engravidar não é indicada.<sup>54</sup> Deste modo, é essencial promover mais estudos a longo prazo para avaliação desta questão.

## 5. IMPACTO DA GRAVIDEZ NAS 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 (cromossoma 17q) e BRCA2 (cromossoma 13q).<sup>20,55</sup> A probabilidade de uma destas mutações ocorrer é mais frequente em mulheres com idades inferiores a 45 anos e com uma forte história familiar de cancro da mama ou ovário. Apesar de haver alguma variabilidade nos estudos realizados, cerca de 9% das mulheres com idade inferior a 40 anos apresentam mutação BRCA1/BRCA2. Existem outros genes de suscetibilidade menos frequentes e síndromes, nomeadamente a Síndrome de *Li Fraumeni* (consequente de mutações germinativas no gene de supressão tumoral p53), ou a Síndrome de *Cowden* (causada por mutações no gene PTEN) responsáveis pelo aparecimento de cancro da mama hereditário.<sup>20</sup>

Nas mulheres portadoras das mutações BRCA1 e BRCA2, os riscos de uma gravidez ainda não estão bem estabelecidos.<sup>29</sup>

Em doentes com mutações BRCA1 e BRCA2 com antecedentes de cancro da mama, existem poucos estudos disponíveis relativamente ao efeito de uma eventual gravidez no prognóstico da doença.<sup>18,56</sup> No entanto, o conhecimento do *status* BRCA parece influenciar a decisão relativa a gravidez.

Nas portadoras da mutação BRCA1, há grande controvérsia nos resultados, sendo que 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 que nas portadoras de mutações BRCA2 o risco de cancro da mama aumenta com a gravidez, sendo estatisticamente significativo nos primeiros 2 anos após gravidez.<sup>56</sup> Na verdade,

segundo um outro estudo, 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 que nas portadoras da mutação em BRCA2 a gravidez após os 30 anos parece acarretar risco aumentado de cancro da mama.<sup>57</sup>

No que diz respeito à expressão genética, sabe-se que o tecido mamário das mulheres 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, o que pode potenciar o risco de recidiva.<sup>58</sup> Estes resultados sugerem que a gravidez possa ter um efeito protetor em doentes com cancro da mama com RE positivos. No entanto, a ausência de informação específica e detalhada sobre os RE nos estudos analisados não permite conclusões sólidas.<sup>4</sup>

Os filhos destas mulheres apresentam uma probabilidade de 50% de herdarem a mutação. Este facto pode levar a que estas considerem a realização de Diagnóstico Pré-Natal (DPN) reduzindo, assim, o risco de transmissão. Uma alternativa viável para o DPN é a realização de Diagnóstico Pré-Implantatório (DPI) que testa os ovos fertilizados para desordens genéticas antes da sua implantação uterina.<sup>55</sup> Em 2006, a *Human Fertilization and Embriology Authority* aprovou o uso de DPI para síndromes como o cancro hereditário da mama e ovário. O primeiro estudo realizado para avaliar a opinião de mulheres em risco de um cancro da mama hereditário sobre esta prática envolveu a resposta a um questionário a 52 mulheres dentro das quais 75% afirmavam ser desejável oferecer DPI nestes casos. Das mulheres que responderam a este estudo 50% apresentavam história de cancro da mama e 63% destas eram portadoras da mutação BRCA1 (diagnosticado em 81% dos casos antes dos 35 anos)<sup>59</sup>. Um outro estudo que pretendeu avaliar qual a aceitação do uso de DPI em mulheres com cancro da mama e ovário hereditário concluiu que 33,1% das mulheres consideraria recorrer a DPI, 38,2%

não consideraria tal sugestão e 28,8% respondeu que “não sabia”. Na verdade, os fatores preditores para a escolha deste método parecem prender-se sobretudo com o desejo de ter mais filhos, ter realizado DPN previamente e ter conhecimento do procedimento em si e das possíveis consequências e complicações.<sup>55</sup>

## 6. IMPACTO DA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE APÓS CANCRO DA MAMA

Cerca de 2,7% dos câncros da mama ocorrem em idades reprodutivas (25-35 anos), fator que juntamente com atraso da maternidade, sobretudo nos países desenvolvidos, leva a que o impacto da função reprodutiva na qualidade de vida destas doentes mereça ampla atenção.<sup>20</sup> O cancro da mama é a neoplasia mais comum em mulheres em idade reprodutiva que geralmente requer uma intervenção nesta área de forma precoce, sendo que cerca de 13% dos diagnósticos de cancro da mama ocorrem antes dos 45 anos.<sup>24,60</sup>

Na verdade, em determinados tumores o uso da quimioterapia permitiu aumentar a sobrevivência global e livre de doença destas mulheres; no entanto, pode conduzir a um dano nos folículos primários, menopausa precoce temporária ou definitiva, e infertilidade.<sup>25,61,</sup>

62

Apesar de cerca de 15-25 % serem pré-menopausadas, e 7% das doentes, serem diagnosticadas até aos 40 anos de idade,<sup>3,63</sup> o impacto que o tratamento desta neoplasia parece ter na fertilidade das mesmas é causa de ansiedade e *stress* entre as sobreviventes.<sup>23,64</sup> Apenas cerca de 26% das mulheres dizem estar satisfeitas com a informação sobre fertilidade e cancro que lhes foi transmitida pelos profissionais de saúde envolvidos no processo.<sup>65,66</sup> Torna-se mandatório aumentar este número, fornecendo toda a informação possível aquando do diagnóstico, bem como após terminado o tratamento.

66

Tendo em conta o suprarreferido é importante avaliar quais as técnicas de preservação de fertilidade que existem para oferecer a estas mulheres. A criopreservação de embriões parece ser a técnica de preservação de fertilidade mais bem estabelecida, com taxas de gravidez de estimadas em 25 a 35%. No que concerne à criopreservação de embriões,

existem preocupações com o elevado nível de estrogénios associado à hiperestimulação ovárica além do atraso que implica uma indução da ovulação bem-sucedida no início da quimioterapia. Existe todo o interesse em equacionar formas alternativas de proceder à estimulação ovárica em jovens mulheres com cancro da mama. O objetivo seria minimizar os níveis de estradiol, maximizando o número de ovos obtidos. <sup>10,67,68</sup>

A criopreservação de ovócitos, algumas técnicas experimentais como a transplantação de tecido ovárico e a maternidade de substituição em países onde está legalizada são opções a considerar embora ainda não estabelecidas como isentas de riscos e não consensuais. <sup>10,67,68</sup> A adoção é e será sempre uma alternativa adequada e sem riscos para quem equacione essa solução. <sup>69</sup>

## 7. DISCUSSÃO

A gravidez após o cancro da mama é um importante tópico de debate, devido a vários fatores, entre os quais: i) 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 o cancro da mama; ii) esta neoplasia tende a ser mais agressiva em mulheres mais jovens resultando em piores prognósticos; iii) a ausência de evidência científica absoluta respeitante à segurança da gravidez após a neoplasia, quer para a doente quer para o feto, caso venha a conceber; iv) a necessidade de atrasar a gravidez, apesar de ainda não estar definido um *timing* ideal;<sup>14</sup> v) a presença de fatores hereditários que possam influenciar o prognóstico, mais concretamente as mutações BRCA1 e BRCA2; vi) o impacto das técnicas de reprodução medicamente assistida no cancro da mama, dado que os tratamentos de quimioterapia podem reduzir a fertilidade e a indução da ovulação e estimulação ovárica podem influenciar negativamente o prognóstico do cancro da mama, e por fim vii) o facto de a abordagem realizada a estas mulheres ser ainda baseada na doutrina da incerteza. Deste modo, é importante transmitir uma ideia realista e, por isso, a busca de mais conhecimento e maiores bases científicas sobre este tema tão relevante é certamente um enorme desafio.

O efeito da gravidez após o cancro da mama no que respeita a sobrevivência e recorrência das doentes tratadas é da maior preocupação, quer para a doente, quer para o médico. No entanto, a literatura disponível é ainda muito limitada e controversa.

Na verdade, de acordo com os estudos avaliados, as mulheres com cancro da mama não parecem apresentar um pior prognóstico após a gravidez. Os autores citados admitem que mulheres que se sentem mais saudáveis, com estadios precoces da sua neoplasia têm maior probabilidade de engravidar e ter uma gravidez de termo – “efeito mãe saudável”, sendo que outras hipóteses têm sido postuladas para explicar o potencial efeito protetor

da gravidez, entre as quais a teoria imunológica e a teoria endócrina. Para além disso, alguns estudos evidenciam que os descendentes destas mulheres não apresentam em geral um risco aumentado de malformações, doença congénita, baixo peso ou maior mortalidade neonatal quando comparados com a população em geral.

No que diz respeito aos estudos usados para avaliar a sobrevivência e recorrência da neoplasia da mama após a gravidez, as questões metodológicas implicam uma maior limitação na avaliação dos resultados obtidos devido a vários aspetos, nomeadamente: (i) a presença do “efeito mãe saudável”; (ii) a baixa percentagem de mulheres que efetivamente engravidam após a neoplasia, promovendo grupos de estudo reduzidos e dificultando assim a extrapolação de resultados; (iii) as características específicas de cada doente, e por fim (iv) a importância dos recetores hormonais no prognóstico da doença não é avaliada de forma sistemática.<sup>29</sup>

Na verdade, trata-se, na sua maioria, de estudos retrospectivos com dados incompletos sobre a população em estudo, cuja informação pode não ser representativa de toda a população, utilizando amostras pequenas e com ausência de controlo de fatores biológicos e fatores de risco determinantes.<sup>3</sup> De facto, alguns autores incluem nos grupos de estudos apenas gestações de termo, e outros incluem abortos espontâneos e induzidos, conduzindo alguns estudos que abordam o tema da gravidez após o cancro da mama a resultados inconclusivos e de difícil interpretação.<sup>5,33</sup>

No que diz respeito às doentes que estejam a fazer tratamento com tamoxifeno, não existe informação objetiva e consensual nomeadamente no que respeita às consequências do abandono precoce deste fármaco. Na verdade, deve esclarecer-se que a interrupção da toma pode levar a potenciais efeitos negativos no prognóstico da neoplasia mamária e maior índice de recorrência com diminuição da sobrevivência livre de doença. Outro aspeto prende-se com a possibilidade de aparecimento de defeitos malformativos na

descendência destas mulheres, sendo que a ausência de evidência científica segura, recomenda prudência. A interrupção da toma do tamoxifeno deve ser encarada como um problema bastante atual, pois este mostra-se efetivo com a administração do mesmo durante os 5 anos. Deste modo, e caso tenha sido feita interrupção, é recomendada a continuação do tamoxifeno após o parto, nas mulheres que interromperam o tratamento e obrigatória a suspensão da amamentação.<sup>15</sup>

Outra questão relevante prende-se com o facto de 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, tipo da terapêutica. Há autores que indicam que as doentes com falência ovárica submetidas a quimioterapia em altas doses, não deverão atrasar a maternidade, sendo desejável que tentem conceber após “alguns” anos livres de doença, nunca menos de 6 a 12 meses após o tratamento devido aos possíveis efeitos tóxicos nos ovócitos emergentes. O tempo de intervalo atualmente recomendado é de 2 a 3 anos nas neoplasias com recetores hormonais negativos,<sup>24</sup> enquanto nos tumores com recetores hormonais positivos o período de tempo recomendado é de 5 anos, permitindo realizar a hormonoterapia por completo sem interrupções, possibilitando o restabelecimento adequado da função ovárica, permitindo ultrapassar o tempo associado a um potencial maior risco de recorrência.

No que diz respeito ao cancro da mama hereditário, este 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.<sup>20,55</sup> Na verdade, a presença de mutações BRCA consiste num enorme desafio despertando a necessidade de estudos específicos e dirigidos.<sup>68,70</sup>

As mulheres portadoras de mutações BRCA parecem considerar Diagnóstico Pré-Implantatório. Deste modo, parece ser importante perceber o nível de preocupação de

cada uma e estabelecer comportamentos, anseios e padrões individualizados para instituir o adequado apoio e aconselhamento das mesmas.

Outro objeto relevante de debate é o impacto do cancro da mama na saúde reprodutiva na mulher. Entre as diferentes neoplasias que ocorrem na mulher, o cancro da mama constitui um problema reprodutivo emergente por pelo menos 3 razões diferentes: (i) o aumento do número de doentes em idade fértil; (ii) a ausência de linhas orientadoras específicas para prevenção da falência gonadal após a quimioterapia e (iii) a falta de consistência sobre o prognóstico e risco de gravidez após um cancro da mama.

As mulheres que recorrem a técnicas de preservação de fertilidade têm geralmente idade acima dos 35 anos, são nulíparas, de médio/elevado nível socioeconómico, com estádios iniciais da doença, e que apresentam algum conhecimento sobre técnicas de preservação da fertilidade. Verifica-se que apesar da manutenção do potencial reprodutor parecer um fator determinante na qualidade de vida das jovens sobreviventes de cancro da mama, estas ainda referem ser insuficientemente aconselhadas nesta área, sendo que a ausência de aconselhamento acaba por ter um impacto negativo no seu tratamento e na escolha da opção para preservação da fertilidade.

Deve promover-se opções individualizadas para a preservação da fertilidade nestas mulheres, sendo que apesar da criopreservação de embriões ser a técnica mais usada, ainda não existe nenhum método *gold standard* sob o ponto de vista científico ou clínico.<sup>71</sup>

Os cuidados com as mulheres que engravidam após um cancro da mama são um tema de importante debate, que envolvem um acompanhamento especializado a longo termo. É, assim, importante frisar a necessidade de estudos prospetivos especificamente desenvolvidos para estudar o efeito da gravidez após um cancro da mama, dado o escasso

número de doentes em cada amostra e a futura possibilidade de encontrar outros marcadores preditivos e de prognóstico.

Podemos concluir que a gravidez para estas mulheres, importante fator de qualidade de vida, parece ser seguro para as mesmas e para os fetos e recém-nascidos e, deste modo, não deve ser desencorajada. Há, no entanto, necessidade de estudos clínicos prospetivos e informação colhida a longo termo, com maior pesquisa definindo assim guias de orientação, quer para os clínicos, quer para estas mulheres. Estamos, na verdade, perante um enorme desafio. A gravidez após o cancro da mama trata-se de uma área por desbravar na investigação científica, clínica e translacional, sendo um fascinante estímulo de conhecimento para todos quantos se dedicam à oncologia e saúde da mulher.

## **Agradecimentos**

Dedico este espaço àqueles que deram a sua contribuição para que esta tese fosse realizada e a todos eles deixo o meu agradecimento.

À Professora Margarida Dias, por ser incansável, atenta e pela sua exigência tão notável. Agradeço por se ter disponibilizado para me ajudar a construir este trabalho. A sua presença ao longo deste tempo será sem dúvida um pilar essencial ao meu futuro desenvolvimento profissional e pessoal.

Aos meus pais, sempre presentes e sem os quais este sonho de ser médica nunca teria sido possível.

Aos meus restantes familiares e amigos que estiveram sempre do meu lado. O vosso tempo e paciência comigo vale ouro.

## Referências bibliográficas

1. Nuno Miranda, Paulo Nogueira AS. Portugal. *Direção geral da Saúde*. 2013.
2. Christinat A, Pagani O. Maturitas Fertility after breast cancer. *Maturitas*. 2012;73(3):191-196.
3. Pagani O, Azim H. Pregnancy after breast cancer: Myths and facts. *Breast Care*. 2012;7:210-214.
4. Azim HA, Santoro L, Pavlidis N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis : A meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*. 2010;47(1):74-83.
5. Wohlfahrt JAN, Ejlersen B. Pregnancy after treatment of breast cancer A population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. 2008;(January).
6. Kontzoglou K, Stamatakos M, Tsaknaki S, Goga H, Kostakis A, Safioleas M. International Seminars in Surgical Oncology Successful pregnancy after breast cancer therapy : dream or reality ? 2009;5:4-8.
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(Suppl 1):S8-S18.
8. Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, et al. Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. *Cancer*. 2012;118:4579-4588.
9. Tsukamoto R, Mikami T, Miki K, et al. N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis is promoted by short-term treatment with estrogen and progesterone mimicking pregnancy in aged female Lewis rats. *Oncol Rep*. 2007;18:337-342.
10. Maltaris T, Weigel M, Mueller A, et al. Cancer and fertility preservation : fertility preservation in breast cancer patients. 2008;11.
11. Sinha G. Pregnancy after breast cancer appears safe. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:725-726.
12. Ahn SH, Son BH, Kim SW, et al. Poor outcome of hormone receptor-positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance: nationwide survival data in Korea--a report from the Korean Breast Cancer Society. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2360-2368.
13. Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy : an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(1):7-14.
14. Sehovic I, Quinn G. Childbearing attitudes and decisions of young breast cancer survivors : a systematic review. 2014;20(2):279-292.
15. Peccatori FA, Jr HAA, Orecchia R, et al. clinical practice guidelines Cancer , pregnancy and fertility : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow-up † clinical practice guidelines. 2013;24(May).

16. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer : population based study. 2006;55(December).
17. Mallmann P. Pregnancy associated breast cancer and pregnancy after breast cancer treatment. 2011;247-255.
18. 2011 RC of O and GG no. 1. update. Pregnancy and. *R Colleg Obstet Gynecol Guidel no12 Updat 2011*. 2011;(12).
19. Francis PA. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients. *The Breast*. 2011;20(4):297-302.
20. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. 2009;15(3):323-339.
21. Mastro L Del, Venturini M. Infertility and pregnancy after breast cancer : Current knowledge and future perspectives. 2006;417-422.
22. Luo M, Zeng J, Li F, He L, Li T. Safety of Pregnancy After Surgical Treatment for Breast Cancer. 2014;24(8):1366-1372.
23. Dow KH, Kuhn D. Fertility Options in Young Breast Cancer Survivors : A Review of the Literature. 2004;31(3):46-53.
24. Maltaris T, Boehm D, Dittrich R, Seufert R, Koelbl H. Reproduction beyond cancer : A message of hope for young women. 2006;103:1109-1121.
25. Rippy EE, Karat IF, Kissin MW. Pregnancy after breast cancer : The importance of active counselling and planning. *The Breast*. 2009;18(6):345-350.
26. Jr HAA, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L. Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status : A Multicenter Retrospective Study. 2014;31(1):73-79.
27. Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, Hortobagyi GN. Effects of Pregnancy after Treatment for Breast Carcinoma on Survival and Risk of Recurrence. 2002.
28. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, et al. Is Pregnancy After Breast Cancer Safe ? 2009;(5).
29. Bree EDE, Makrigiannakis A, Askoxylakis J, Melissas J, Tsiftsis DD. Pregnancy After Breast Cancer . A Comprehensive Review. 2010;1:534-542.
30. Córdoba O, Bellet M, Vidal X, Cortés J, Llurba E, Rubio IT. Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. *The Breast*. 2012;21(3):272-275.
31. Russo IH, Russo J. Pregnancy-induced changes in breast cancer risk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2011;16(July):221-233.
32. Siwko S., Dong J., Lewis M. Evidence that an early pregnancy causes a persistent decrease in the number of functional mammary epithelial stem cells— implications for pregnancy-induced protection against breast cancer *Cancer. Cell*. 2009;26(12):3205-3209.
33. Palmira J, Almeida M, Carnide C, Sousa R, Pereira D. Review Article / Artigo de Revisão Pregnancy after breast cancer : dream or reality ? Gravidez após cancro da mama : sonho ou realidade ? *Acta Obstet Ginecol Port* 2013;7(1):36-41

34. Janerich DT. The fetal antigen hypothesis: cancers and beyond. *Med Hypotheses*. 2001;56(1):101-103.
35. 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. 2007;(December 2006):150-153.
36. Lawrenz B, Banys M. Pregnancy after breast cancer : case report and review of the literature. 2011:837-843.
37. Kamper-Jørgensen M, Biggar RJ, Tjønneland A, et al. Opposite effects of microchimerism on breast and colon cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48:2227-2235.
38. Asha B, Manila K. Pregnancy following breast carcinoma. 2007;57(4):354-355.
39. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth Outcome in Women with Previously Treated Breast Cancer — A Population-Based Cohort Study from Sweden. 2006;3(9).
40. Langagergaard V, Gislum M, Skriver M V, et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;94(1):142-146.
41. International Breast Cancer Study Group. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. *J Clin Oncol* 2006;24:1332e41.
42. Pup LDEL, Salvagno F, Guido M, et al. Fertility and pregnancy after breast cancer treatment: evidence-based answers to the main questions that patients ask. 2014;1(4).
43. Davies C, Pan H, Godwin J, 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(9869):805-816.
44. Press AIN. Life with consequences of breast cancer : pregnancy during and after endocrine therapies. 2004:443-445.
45. Morrow PKH, Theriault RL. commentary Pregnancy After the Diagnosis of Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2006;7(2):173-175.
46. Breast E, Trialists C, Group C. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-1717.
47. Barthelmes LÃ, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. 2004:446-451.
48. 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(1):e47-e55.
49. Zervoudis S, Surgeon B. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Reproduction after breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010;24(1):81-86.

50. 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(1):167-175.
51. Phillips K-A. Prognosis of Premenopausal Breast Cancer and Childbirth Prior to Diagnosis. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):699-705.
52. Polyak K. Pregnancy and breast cancer: The other side of the coin. *Cancer Cell*. 2006;9(3):151-153.
53. Sheridan JM, Pal B, Wu D, et al. Control of mammary stem cell function by steroid hormone signalling. 2010;465(June):1-6.
54. Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of Tamoxifen Before and During Pregnancy. *Oncologist*. 2011;16(11):1547-1551.
55. Vadaparampil ST, Quinn GP, Knapp C. Factors associated with preimplantation genetic diagnosis acceptance among women concerned about. 2009;11(10):757-765.
56. Cullinane C a, Lubinski J, Neuhausen SL, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*. 2005;117(6):988-991.
57. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(8):535-544.
58. Asztalos S, Gann PH, Hayes MK, et al. Gene Expression Patterns in the Human Breast after Pregnancy Gene Expression Patterns in the Human Breast after Pregnancy. 2010:301-311.
59. Menon U, Harper J, Sharma A, et al. Views of BRCA gene mutation carriers on preimplantation genetic diagnosis as a reproductive option for hereditary breast and ovarian cancer. 2007;22(6):1573-1577.
60. Falcone T, Bedaiwy MA. Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. 2005.
61. Maltaris T, Seufert R, Fischl F, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. 2007;130:148-155.
62. Patients C. ASCO Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients : Guideline Summary. 2006:143-146.
63. De Pedro M. Fertility preservation and breast cancer: a review. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:1-20.
64. Partridge AH, Winer EP, Hospital W. Fertility After Breast Cancer : Questions Abound. 2005;23(19):4259-4261.
65. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M. Web-Based Survey of Fertility Issues in Young Women With Breast Cancer. 2004;22(20).
66. Perz J, Ussher J, Gilbert E. Loss , uncertainty , or acceptance : subjective experience of changes to fertility after breast cancer. 2014.

67. Blumenfeld Z.. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? *Oncologist*. 2007:1044-1054.
68. Johnson RH. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* ˇ kovic. 2014;173:13-18.
69. Dizon DS. *Quality of Life after Breast Cancer : Survivorship and Sexuality*. (7).
70. A. Kenny, Rodriguez-Wallberg, Kutluk Oktay. Fertility preservation and pregnancy in women with and without BRCA mutation - positive breast cancer. *Oncologist*. 2012:1409-1417.
71. Tomao F, Paolo G, Benedetti P, Frati L, Tomao S. Ovarian function , reproduction and strategies for fertility preservation after breast cancer. *Crit Rev Oncol / Hematol*. 2010;76(1):1-12.