



# **Gravidez após o Cancro da Mama**

**Bárbara Rita Teixeira de Sousa**

Tese para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

**Abril de 2023**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Bárbara Rita Teixeira de Sousa, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39119 do curso de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 21/04/2023

Bárbara Rita Teixeira de Sousa



## **Dedicatória**

A todas as mulheres que desejam ser mãe após o diagnóstico de cancro da mama.



## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Dr. José Alberto Fonseca Moutinho, pela disponibilidade, orientação e dedicação prestadas durante a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, Elisa e Paulo, por estarem sempre lá, por serem pilares, pelo amor e apoio incansável.

À minha irmã, Matilde, pela cumplicidade e por me encorajar a ser melhor todos os dias.

À Soraia, ao Eduardo e à Carolina, pela amizade e todas as memórias, a casa que dividimos vai para sempre ser um dos meus sítios preferidos.

Aos meus amigos da Covilhã, que se tornaram família.

Aos meus amigos de Valongo, pelo carinho e paciência, por compreenderem a minha ausência.

À Covilhã, por me ensinar o significado do "primeiro estranha-se, depois entranha-se".

A todos, o meu genuíno obrigada.



## Resumo

**Introdução:** O Cancro da Mama (CM) é a neoplasia mais comum em idade reprodutiva, podendo estar associado a um prognóstico mais desfavorável, devido a características biológicas e moleculares mais agressivas. Terapias mais eficazes, têm levado a um aumento do número de sobreviventes. No entanto, estas podem afetar negativamente a capacidade reprodutiva destas jovens. Dada a presente tendência em adiar a maternidade, muitas mulheres são diagnosticadas com CM antes de engravidar, sendo mais comum a intenção de o fazer após a doença.

**Objetivo:** Aprofundar os conhecimentos sobre a gravidez após o CM, em especial dar a conhecer a atual evidência científica sobre a influência dos antecedentes de CM sobre uma gravidez subsequente e, secundariamente, o impacto de uma gravidez após um CM no prognóstico da mulher em *follow-up*.

**Metodologia:** Pesquisa de artigos através do *PubMED* e do *Google Scholar*, sendo que também foram consultadas referências bibliográficas consideradas de interesse, dos artigos anteriormente selecionados.

**Resultados:** Vários artigos demonstram que a capacidade reprodutiva entre as sobreviventes do CM é significativamente menor do que a da população em geral, notando-se uma forte relação com os efeitos adversos da terapêutica. A maioria dos estudos recomenda um período mínimo de dois anos entre o diagnóstico e concepção, apesar deste, depender de múltiplos fatores de prognóstico e preditivos de recorrência. Os resultados não demonstram um risco significativamente superior de doenças associadas à gravidez em relação à da população em geral, ainda que a literatura seja muito limitada. Quanto aos *outcomes* da gravidez após o CM, os artigos referem que o risco de perda gestacional e de anomalias congénitas é semelhante ao da população em geral. Por outro lado, sugerem um aumento do risco de cesariana, do recém-nascido apresentar baixo peso ao nascimento, de ocorrer parto pré-termo e do feto apresentar pequeno tamanho para a idade gestacional em comparação com a população em geral. Os estudos mostram que as mulheres submetidas a tratamentos do CM enfrentam dificuldades adicionais na amamentação. Vários trabalhos sugerem que a gravidez após o CM está associado a um melhor prognóstico para a mulher, com ausência de impacto na qualidade ou no tempo de sobrevivência destas doentes, independentemente da expressão de recetores hormonais ou da presença de mutações *Breast Cancer gene 1* (BRCA1) ou *Breast Cancer gene 2* (BRCA2).

**Conclusão e perspetivas futuras:** Conclui-se que a gravidez após o CM para muitas mulheres representa um importante fator de qualidade de vida. É fulcral incentivar estudos e pesquisas que avaliem os *outcomes* obstétricos e neonatais das gestações subsequentes ao CM. Entende-se que a gravidez após o CM deve ser considerada de alto risco e, como tal, deve ser referenciada para um centro especializado. Por fim, conclui-se que não se deve desencorajar a gravidez após o CM.

Gravidez após o Cancro da Mama

## **Palavras-chave**

gravidez após o cancro da mama; neoplasias da mama; gravidez; complicações da gravidez; recorrência

## Abstract

**Introduction:** Breast cancer is the most common neoplasm in reproductive age, and may be associated with a poorer prognosis due to more aggressive biological and molecular characteristics. More effective therapies, have led to an increase in the number of survivors. However, these may negatively affect the reproductive capacity of these young women. Given the present tendency to postpone motherhood, many women are diagnosed with breast cancer before becoming pregnant, therefore it is more common to do it after the illness.

**Objective:** To deepen the knowledge about pregnancy after breast cancer, in particular to provide current scientific evidence on the influence of breast cancer history on subsequent pregnancy and, secondarily, the impact of pregnancy after breast cancer on the prognosis of the woman in follow-up.

**Methods:** Articles were searched through PubMed and Google Scholar, and bibliographic references considered to be of interest from the previously selected articles were also consulted.

**Results:** Several articles show that reproductive capacity among breast cancer survivors is significantly lower than in the general population, and a strong relationship with the adverse effects of therapy is noted. Most studies recommend a minimum period of two years between diagnosis and conception, although this, depends on multiple prognostic and predictive factors of recurrence. The results do not demonstrate a significantly higher risk of pregnancy-associated disease than in the general population, although the literature is very limited. As for the outcomes of pregnancy after breast cancer, the articles report that the risk of gestational loss and congenital anomalies is similar to that of the general population. On the other hand, they suggest an increased risk of cesarean section, low birth weight, preterm birth and small for gestational age compared with the general population. Studies show that women undergoing breast cancer treatment face additional difficulties in breastfeeding. Several papers suggest that pregnancy after breast cancer is associated with a better prognosis for women, with no impact on the quality or survival time of these patients, regardless of the expression of hormone receptors or the presence of BRCA1 or BRCA2 mutations.

**Conclusion and future perspectives:** It is concluded that pregnancy after breast cancer for many women represents an important quality of life factor. It is crucial to encourage studies and research that evaluate the obstetric and neonatal outcomes of pregnancies following breast cancer. It is understood that pregnancy after breast cancer should be considered high-risk and, as such, should be referred to a specialized center. Finally, it is concluded that pregnancy after breast cancer should not be discouraged.

## **Keywords**

*pregnancy after breast cancer; breast neoplasms; pregnancy; pregnancy complications; recurrence*

# Índice

<b>Declaração de Integridade</b>	<b>iii</b>
<b>Dedicatória</b>	<b>v</b>
<b>Agradecimentos</b>	<b>vii</b>
<b>Resumo</b>	<b>ix</b>
<b>Abstract</b>	<b>xi</b>
<b>Índice</b>	<b>xiii</b>
<b>Lista de Figuras</b>	<b>xv</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>xvii</b>
<b>Lista de Acrónimos</b>	<b>xix</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>1</b>
1.1 Cancro da Mama na Mulher Jovem . . . . .	2
1.1.1 Características patológicas . . . . .	2
1.1.2 <i>Screening</i> em Mulheres Jovens . . . . .	4
1.1.3 Abordagem diagnóstica . . . . .	4
1.1.4 Estadiamento . . . . .	6
1.1.5 Abordagem Terapêutica . . . . .	6
1.1.6 Componente Psicossocial . . . . .	8
<b>2 Objetivos</b>	<b>11</b>
<b>3 Metodologia</b>	<b>13</b>
<b>4 Resultados e Discussão</b>	<b>15</b>
4.1 Influência dos antecedentes de CM sobre uma gravidez subsequente . . . . .	15
4.1.1 Considerações sobre a fertilidade após o CM . . . . .	15
4.1.2 Intervalo de tempo entre o CM e a gravidez . . . . .	17
4.1.3 Doenças associadas à gravidez após CM . . . . .	19
4.1.4 <i>Outcomes</i> da gravidez após CM . . . . .	20
4.1.5 Amamentação . . . . .	21
4.2 Impacto de uma gravidez após o CM no prognóstico da mulher em <i>follow up</i>	23
4.2.1 Influência dos recetores hormonais do tumor . . . . .	24
4.2.2 Caso particular das mulheres com CM portadoras de mutações BRCA1 e BRCA2 . . . . .	25

Gravidez após o Cancro da Mama

**5 Conclusão e Perspetivas futuras** **27**

**Bibliografia** **29**

## Lista de Figuras

1.1	Subtipos de CM. . . . .	3
1.2	Subtipos de CM de acordo com a idade determinados pelo perfil da expressão genética. . . . .	3
1.3	Abordagem diagnóstica tripla em mulheres jovens com CM. . . . .	5
1.4	Considerações multidisciplinares na abordagem ao CM em mulheres jovens. . . . .	9
4.1	Recetores beta e alfa de estrogénio . . . . .	25



## Lista de Tabelas

4.1	Doenças associadas à gravidez em mulheres com antecedentes de CM <i>versus</i> controlo . . . . .	20
-----	---	----



## Lista de Acrónimos

ATLAS	<i>Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter.</i>
ATM	<i>ataxia-telangiectasia mutated.</i>
aTTom	<i>adjuvant Tamoxifen—To offer more?.</i>
BI-RADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System.</i>
BRCA1	<i>Breast Cancer gene 1.</i>
BRCA2	<i>Breast Cancer gene 2.</i>
CHEK2	<i>checkpoint kinase 2.</i>
CM	Cancro da Mama.
DGS	Direção Geral de Saúde.
DMG	<i>diabetes mellitus gestacional.</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology.</i>
ESO	<i>European School of Oncology.</i>
GnRH	<i>gonadotropin-releasing hormone.</i>
HER2	<i>human epidermal growth factor receptor - type 2.</i>
IVG	interrupção voluntária da gravidez.
OMS	Organização Mundial de Saúde.
PALB2	<i>partner and localizer of BRCA2.</i>
POSITIVE	<i>Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women With Endocrine Responsive Breast Cancer.</i>
RE	recetores de estrogénio.
RP	recetores de progesterona.
SOFT	<i>Suppression of Ovarian Function Trial.</i>
TEXT	<i>Tamoxifen and Exemestane Trial.</i>
TP53	<i>tumor protein 53.</i>



# Capítulo 1

## Introdução

O Cancro da Mama (CM) é a doença oncológica com maior incidência na mulher. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2020, 2.3 milhões de mulheres foram diagnosticadas com CM em todo o mundo [1].

O CM em mulheres jovens representa um quadro especialmente complexo. Aproximadamente 7% das mulheres com CM são diagnosticadas antes dos 40 anos, sendo que esta doença representa cerca de 40% de todos os cancros em mulheres nesta faixa etária [2]. Sendo a neoplasia mais comum em idade reprodutiva [3].

Geralmente, o CM em mulheres jovens está associado a um prognóstico mais desfavorável. Isto deve-se ao facto de nestas pacientes as características biológicas e moleculares dos tumores serem por norma mais agressivas [4]. Consequentemente, é comum que aquando do diagnóstico o tumor tenha um tamanho maior e exista envolvimento linfático [5].

Dada a presente tendência em adiar a maternidade, muitas mulheres são diagnosticadas com CM antes de engravidar, sendo mais comum a intenção de o fazer após a doença. Estima-se que entre 40% a 50% das mulheres pré-menopausadas com antecedentes de CM desejam engravidar após o tratamento. Infelizmente, só menos de 10% destas mulheres é que, efetivamente, conseguem engravidar. Aliás, alguns estudos têm evidenciado que a percentagem de mulheres com menos de 45 anos que engravida após o final do tratamento varia entre 3,6% e 5% [6, 7, 8].

O diagnóstico de CM suscita um conjunto de questões e incertezas quanto ao futuro. De acordo com a 4ª edição da *International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women* da *European School of Oncology* (ESO) e *European Society of Medical Oncology* (ESMO), uma das cinco principais preocupações relatadas por este grupo de pacientes são questões relacionadas com a fertilidade e a gravidez após o CM, sendo que vários fatores contribuem para isso [9].

Primeiro, o uso de tratamentos anticancerígenos tem potenciais efeitos gonadotóxicos a longo prazo. A insuficiência ovárica prematura, menopausa precoce e consequentes danos na fertilidade são particularmente relevantes [10].

Segundo, pacientes com CM hormono-dependentes fazem, usualmente, terapia endócrina adjuvante com tamoxifeno por 5 a 10 anos após o diagnóstico, pois reduz o risco de recorrência. No entanto, o uso de tamoxifeno é considerado contraindicado durante a gravidez [11].

Terceiro, dois aspetos a considerar quando a gravidez é conseguida. Se existe a possibilidade da exposição a terapias anticancerígenas ter algum efeito negativo sobre o feto, de que forma se relaciona com o risco de anomalias congénitas e complicações obstétricas [12]. Ademais, perceber se a amamentação deve ser ou não encorajada [13].

Por último, sendo que a gravidez é um período hiper-estrogénico e existindo tumores hormono-sensíveis, existe uma preocupação em perceber se a gravidez pode aumentar o risco de recorrência das pacientes e piorar o seu prognóstico [14].

O retorno ao estilo de vida habitual após a conclusão de tratamentos, deve ser um objetivo primordial. Em pacientes diagnosticadas durante os anos reprodutivos, isto inclui a possibilidade de completar os seus projetos familiares e planos reprodutivos [12].

### 1.1 Cancro da Mama na Mulher Jovem

No contexto da oncologia da mama, a definição de mulher jovem é frequentemente ambígua e aberta a diferente interpretação. Os artigos variam, referindo-se a mulheres de idade inferior a 35, 40 ou 45 anos como jovens [15, 16].

Na 5ª edição do *International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women* da ESO e ESMO, considerou-se mulheres jovens como mulheres com menos de 40 anos aquando o diagnóstico de CM [17].

#### 1.1.1 Características patológicas

O CM é uma doença heterogénea, que apresenta variabilidade morfológica e biológica [18]. Vários estudos têm demonstrado que pacientes mais jovens, frequentemente, experienciam um curso de doença mais agressivo e têm piores *outcomes* quando comparadas com mulheres mais velhas [18, 19]. O valor prognóstico da idade jovem por si só é altamente controverso [20], existindo evidências demonstrando que o CM em mulheres jovens apresenta características biológicas únicas e complexas [16].

A evidência científica tem revelado que aquando do diagnóstico de CM nas mulheres mais jovens, os tumores apresentam maiores dimensões, maior grau histológico, maior grau proliferativo, menor expressão de recetores hormonais (recetores de estrogénio (RE) e recetores de progesterona (RP)) e maior expressão de *human epidermal growth factor receptor - type 2* (HER2), mais frequentemente existe invasão ganglionar e invasão linfo-vascular, em comparação com mulheres mais velhas [18, 21, 22, 23].

Usando o grau do tumor e a expressão dos biomarcadores, os cancros foram categorizados em tipos de diferente prognóstico (Figura 1.1):

- CM tipo luminal A (RE + e/ou RP + e HER2 -, grau histológico 1 ou 2);
- CM tipo luminal B (RE + e/ou RP + e HER2 + ou RE + e/ou RP + e HER2 -, grau histológico 3);

- CM com sobreexpressão de HER2 (RE e RP - e HER2 +) e;
- CM basal ou triplo negativo (RE -, RP - e HER2 -) [18, 24].

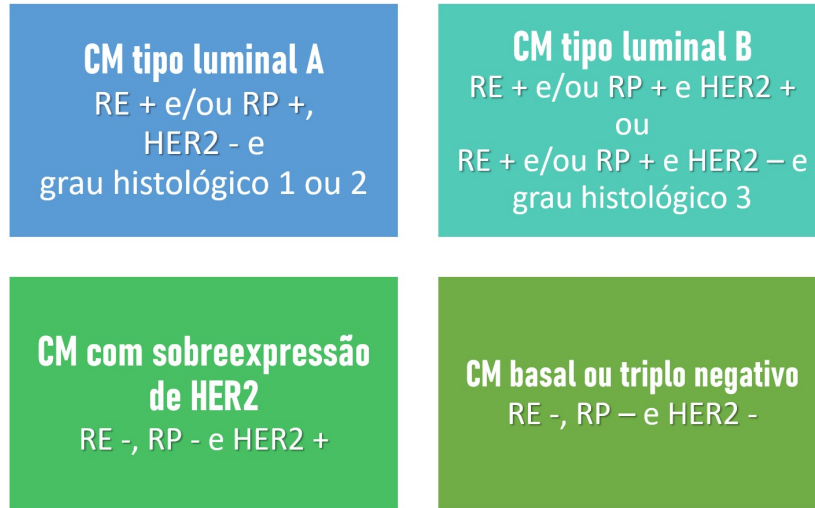


Figura 1.1: Subtipos de CM. Adaptado de [24].

Vários estudos reconheceram que subtipos mais agressivos são mais comuns em doentes jovens. Como se pode verificar na Figura 1.2, existe uma maior proporção de CM basal (assinalado a verde escuro) e CM com sobreexpressão de HER2 (assinalado a amarelo) nas mulheres mais jovens quando comparadas com as outras faixas etárias. Adicionalmente, existe uma menor probabilidade de apresentarem CM tipo luminal A (assinalado a verde claro)

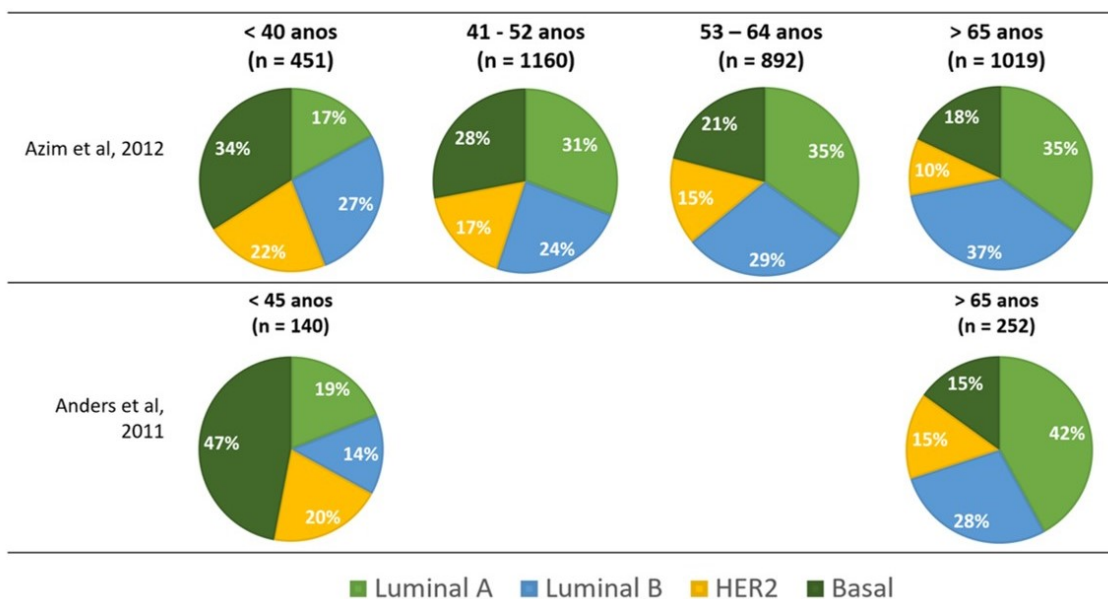


Figura 1.2: Subtipos de CM de acordo com a idade determinados pelo perfil da expressão genética. Adaptado de [19].

Outro aspeto importante a considerar neste grupo de mulheres é o facto da idade jovem por si só, abrigar um risco maior de mutações genéticas que predisponham o CM hereditário. Os genes mais frequentemente associados são *Breast Cancer gene 1* (BRCA1) e *Breast Cancer gene 2* (BRCA2). Sabe-se que a mutação BRCA1 está associada ao CM do subtipo basal. Mutações nos genes *tumor protein 53* (TP53), *partner and localizer of BRCA2* (PALB2), *checkpoint kinase 2* (CHEK2) ou *ataxia-telangiectasia mutated* (ATM), embora menos comuns, também podem levar a CM hereditário [25].

### 1.1.2 **Screening em Mulheres Jovens**

O *screening* em mulher jovens deve cingir-se a mulheres selecionadas como alto risco para CM, adaptando estratégias e modalidades de imagem [4]. Fazem parte deste grupo mulheres com história familiar de alto risco, portadoras das mutações BRCA1 e BRCA2, com mutações predisponentes em outros genes, como por exemplo no TP53, PALB2, CHEK2 ou ATM e em mulheres com história de radioterapia dirigida à parede torácica. A estas, recomenda-se vigilância anual com ressonância magnética e mamografia, podendo-se também considerar o uso da ecografia [17]. Planos individualizados aumentarão a eficiência do diagnóstico precoce em todas as faixas etárias, especialmente em mulheres jovens [26].

O autoexame mamário apesar de não demonstrar evidência para rastreio, é uma técnica simples, barata e fácil. A *American Cancer Society* recomenda a realização frequente do autoexame da mama de modo que a mulher fique familiarizada com o aspeto e o toque das suas mamas e assim consiga alertar precocemente um profissional de saúde se verificar alguma alteração [27].

### 1.1.3 **Abordagem diagnóstica**

A presença de nódulos, secreções do mamilo, alterações do tamanho e da forma da mama, alterações na pele da mama (aspeto casca-de-laranja ou espessamento) e retração ou inversão do mamilo são alguns dos sinais e sintomas que devem ser valorizados. A perda inexplicável de peso, cansaço crónico e sangramentos ou hemorragias mamilares, são outras alterações que também devem ser considerados fatores de alerta [28].

O diagnóstico de CM em pacientes jovens representa um grande desafio, devido à idade, admite-se um risco relativamente baixo para CM. No entanto, face a alterações mamárias que surjam de novo, deve-se fazer sempre uma abordagem diagnóstica tripla (Figura 1.3) – exame clínico, exame de imagem e estudo cito ou histopatológica [15, 20].

Ao exame clínico deve-se recolher uma história clínica completa e realizar o exame físico com o maior rigor possível, observando e apalpando bi-manualmente toda a mama, a área axilar e a área clavicular, bilateralmente [29].

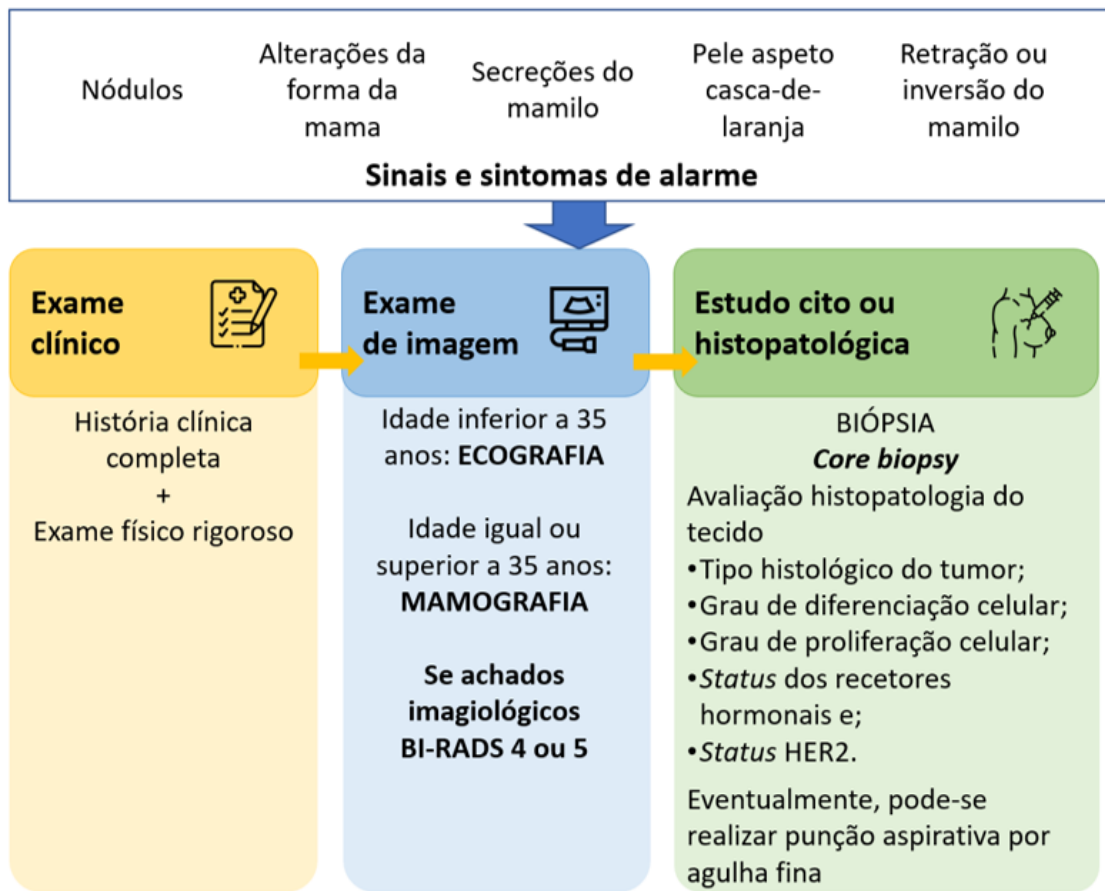


Figura 1.3: Abordagem diagnóstica tripla em mulheres jovens com CM. Figura elaborada com base em [15, 20, 25, 26, 30, 29, 31, 32].

A avaliação imagiológica em mulheres com idade igual ou superior a 35 anos corresponde à realização de uma mamografia [29, 30]. Em mulheres com idade inferior a 35 anos, a ecografia deve ser a abordagem imagiológica de eleição e deverá ser realizada com celeridade num serviço clínico especializado [20, 25, 30]. Opta-se por esta abordagem inicial neste grupo etário porque nas mulheres mais jovens o tecido mamário apresenta maior densidade, isto diminui a sensibilidade da mamografia e está associada a um risco evitável de exposição a radiação ionizante [26, 30]. A mamografia em mulheres com menos de 35 anos deve limitar-se a circunstâncias especiais, como quando existe uma mama menos densa ou quando recomendado pelo radiologista [30]. Caso os achados imagiológicos são enquadráveis na classificação 4 ou 5, no *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) deve-se, de seguida, realizar uma biópsia diagnóstica [31].

Preferencialmente, deve-se optar por uma microbiópsia (*core biopsy*), ou seja, uma biópsia por agulha grossa sob anestesia local. Este exame permite avaliar a histopatologia do tecido, perceber o tipo histológico do tumor e o seu grau de diferenciação celular, assim como analisar o *status* dos recetores hormonais e do HER2 e o grau de proliferação celular. Eventualmente, pode-se fazer o diagnóstico pelo exame citológico através de uma

punção aspirativa por agulha fina. Apesar de a negatividade ou o resultado duvidoso de um exame citológico, na presença de uma forte suspeição clínica de neoplasia, não excluir o diagnóstico de carcinoma [32].

Mulheres jovens com CM devem receber aconselhamento genético, preferencialmente antes de iniciar o tratamento. Para as mulheres que não queiram lidar com estas questões no momento do diagnóstico, o acesso ao aconselhamento genético deve ser oferecido novamente durante o *follow-up*, para abordar questões de vigilância e prevenção de outras neoplasias associadas à mutação, assim como para discutir questões relacionadas com o risco para os seus familiares [17].

### 1.1.4 Estadiamento

A *American Joint Committee* refere a existência de sete pontos-chaves para o estadiamento do tumor: tamanho da lesão primária, disseminação para nódulos linfáticos regionais, metastização para órgão distante, o grau de proliferação e diferenciação celular (*grade of cancer*), o *status* dos recetores de estrogénio e dos recetores de progesterona e o *status* HER2. Este método de estadiamento leva em consideração parâmetros biológicos, fornecendo assim um valor prognóstico mais preciso [24].

### 1.1.5 Abordagem Terapêutica

Uma abordagem multidisciplinar é crucial no planeamento do tratamento do CM em mulheres jovens [20, 25, 33]. Deve-se otimizar as terapias loco-regionais e sistémicas de forma a individualizar e personalizar os planos terapêuticos, e assim evitar o sobre-ou sob-tratamento destas mulheres. O plano terapêutico deve ser discutido com as doentes e as suas preferências devem ser respeitadas. Atualmente, existem diretrizes internacionais baseadas na evidência para otimizar o tratamento do CM em mulheres jovens [25]. Porém, estas mulheres são frequentemente sob-representadas em ensaios randomizados que avaliam novas terapias e ferramentas prognósticas que orientam decisões de tratamento no CM [33].

#### 1.1.5.1 Terapia Loco-regional

Os tratamentos loco-regionais para o CM consistem na abordagem cirúrgica e na radioterapia [9, 15, 33].

O tratamento cirúrgico de pacientes jovens com CM não difere da abordagem que é feita em pacientes mais velhas, embora seja, naturalmente, adaptado a cada caso [17]. Estudos referem que o risco de recorrência local do CM após cirurgia conservadora é nove vezes maior entre mulheres diagnosticadas com menos de 35 anos em comparação com mulheres com mais de 60 anos [15, 34]. No entanto, a cirurgia conservadora da mama deve ser realizada como primeira opção sempre que adequado, pois fornece a mesma taxa de sobrevivência que a mastectomia [17]. As pacientes mais jovens tendem a preferir a

abordagem conservadora da mama, por razões estéticas e de qualidade de vida [34].

Quando se prevê assimetrias pós-operatórias, deve-se discutir técnicas de oncoplastia com as pacientes [15, 17]. A reconstrução imediata da mama após a mastectomia oferece as mesmas taxas de sobrevivência que a mastectomia sem reconstrução [17].

A mastectomia bilateral profilática continua a ser um tema de muito debate e considerável controvérsia. Não há evidências claras de que esta abordagem beneficie jovens diagnosticadas com CM, que não sejam portadoras de mutações de alto risco [15, 17, 20].

No que diz respeito à abordagem cirúrgica dos gânglios linfáticos em mulheres jovens, deve-se seguir as mesmas recomendações que nas mulheres mais velhas [15, 17].

As indicações para radioterapia adjuvante são iguais às das pacientes mais velhas. Existe forte evidência do benefício da radioterapia após cirurgia da mama para as mulheres jovens [15]. A irradiação parcial da mama não foi suficientemente estudada em pacientes jovens, e por isso, não deve ser realizada nesta faixa etária [17].

#### **1.1.5.2 Terapia Sistémica**

As opções de tratamento sistémico no CM consistem na quimioterapia, na terapêutica hormonal e nas terapêuticas dirigidas, também chamadas terapêuticas alvo [15, 20, 33].

O plano de tratamento sistémico a seguir deve ser orientado pelo resultado da avaliação anátomo-patológica de variáveis com impacto prognóstico e preditivas da resposta aos fármacos, nomeadamente, tamanho do tumor, presença e extensão do envolvimento ganglionar regional, tipo histológico do tumor, grau histológico, expressão de recetores hormonais, sobre-expressão HER2 e comorbilidades da paciente [20, 17, 35]. Ou seja, a abordagem terapêutica não deve ser baseado apenas na idade [20]. Nas mulheres mais jovens com CM, a toxicidades a longo prazo da terapia sistémica, é algo que se deve ter em especial consideração, isto inclui, doenças cardiovasculares, perda óssea, comprometimento cognitivo, disfunção sexual, cancros secundários e infertilidade [36].

De uma forma sumária, a quimioterapia é recomendada nos tumores da mama incluídos no subtipo basal ou triplo-negativo, com sobreexpressão do HER2, com elevado índice de proliferação, com grau histológico III ou invasão ganglionar axilar igual ou superior a quatro gânglios [15, 33, 35]. Atualmente não há evidência de um regime de quimioterapia adjuvante específico e otimizado para mulheres mais jovens em termos de eficácia e toxicidade a longo prazo. Assim, os esquemas padronizados são regimes à base de antraciclina, agentes alquilantes e taxanos [17, 36]. A idade mais jovem por si só não deve ser indicação para prescrever um aumento da dose de agentes citotóxicos [17]. Dados recentes sugerem que ponderar a omissão da quimioterapia adjuvante em mulheres com idade inferior a 35 anos, com tumor RE positivo, de baixo risco, é válido, em casos altamente selecionados com características clínicas e patológicas favoráveis [17, 33].

A terapia hormonal mostra-se importante em mulheres jovens com CM que apresentem expressão do receptor hormonais de estrogênio [15], sendo que todas as pacientes nesta condição devem receber terapia endócrina adjuvante [17].

O tamoxifeno em monoterapia durante cinco anos está recomendado para pacientes de baixo risco [17]. Os estudos *Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter* (ATLAS) e *adjuvant Tamoxifen—To offer more?* (aTTom) mostraram que existe benefício em prolongar a terapia para dez anos tanto para a sobrevida livre de doença como para a sobrevida global das mulheres [15, 37]. Atualmente as *guidelines* referem que o tamoxifeno durante dez anos deve ser considerado em pacientes de alto risco, se bem tolerado [17].

Durante vários anos, não existia evidência dos benefícios do uso de inibidores da aromatase como terapia adjuvante no CM em mulheres pré-menopausa. Os resultados dos estudos *Tamoxifen and Exemestane Trial* (TEXT) e *Suppression of Ovarian Function Trial* (SOFT) ampliaram as possibilidades terapêuticas para estas mulheres [25]. Mostrou-se que os inibidores da aromatase combinados com a supressão ovárica associam-se a um ligeiro, mas significativo aumento da sobrevivência livre de doença, especialmente em doentes com idade inferior a 35 anos de idade [15, 25]. Atualmente, nas mulheres pré-menopausa é contraindicado o uso de inibidores da aromatase sem supressão da função ovárica concomitantemente. A combinação de um inibidor da aromatase e um agonista de *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) deve ser a opção de eleição em pacientes de alto risco [17].

Quanto as terapêuticas dirigidas, no caso dos tumores com sobreexpressão de HER2, destaca-se a recomendação de um ano de tratamento com trastuzumabe, adjuvante anti-HER2, independentemente da idade [17, 33, 35].

As recomendações atuais de tratamento sistêmico para mulheres jovens com CM avançado são amplamente extrapoladas de dados recolhidos em mulheres mais velhas. Novamente, enfatiza-se que a idade jovem por si só não é uma razão para prescrever regimes terapêuticos mais agressivos [33].

### **1.1.6 Componente Psicossocial**

Estudos têm mostrado consistentemente que mulheres jovens com CM relatam maior sofrimento psicossocial e pior qualidade de vida do que as mulheres mais velhas [17, 33, 34]. A fase da vida durante a qual as mulheres jovens são diagnosticadas com CM é um fator importante e diferenciador, que acarreta numerosos desafios [20]. Esta etapa da vida corresponde a um período de construção pessoal, com grandes exigências [21, 33].

Destacam-se preocupações quanto ao impacto que os tratamentos do CM terão na sua capacidade reprodutiva e como isso afetará os seus planos familiares. Outra preocupação, reside na incerteza quanto à sua capacidade para acompanhar e educar filhos menores [20].

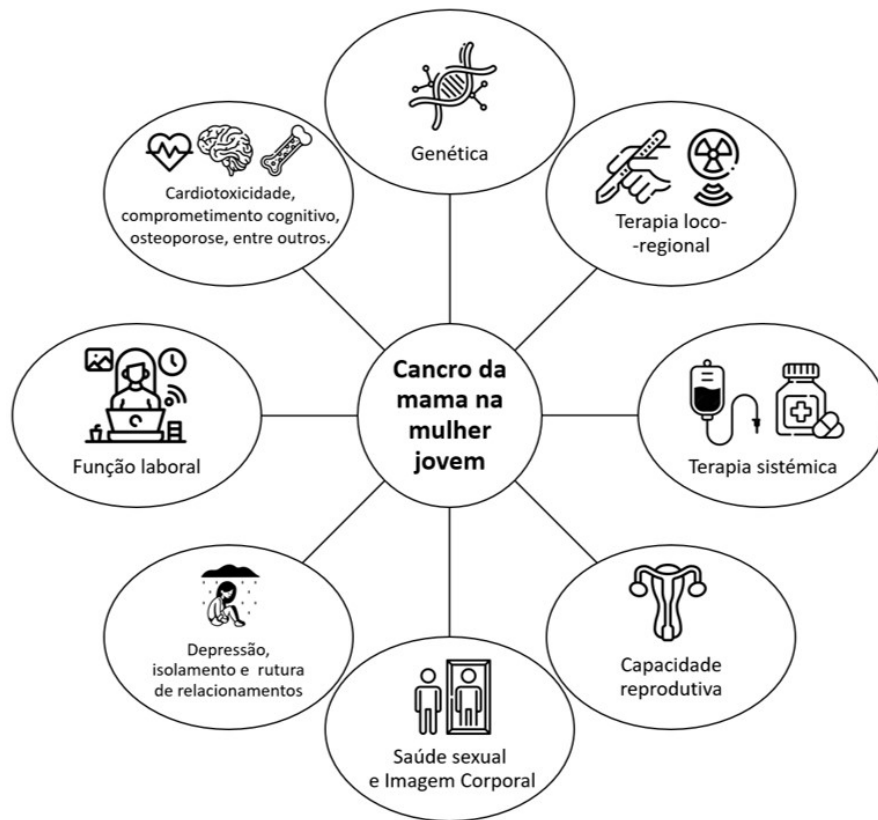


Figura 1.4: Considerações multidisciplinares na abordagem ao CM em mulheres jovens. Adaptado de [33].

As alterações físicas que acontecem como consequência dos tratamentos do CM têm, também, grande impacto na mulher jovem. Estas alterações podem provocar sentimentos de tristeza, vergonha e, assim, afetar desfavoravelmente a auto-perceção da sua imagem corporal e a sua vida sexual [21, 38].

Estudos referem que as mulheres jovens com CM apresentam maior risco de depressão, isolamento e rutura de relacionamentos do que mulheres mais velhas com CM [34].

Nesta faixa etária é, também, comum as mulheres terem de lidar com a frustração de, possivelmente, terem de adiar a progressão ou consolidação das suas carreiras profissionais e são relatados impactos negativos na sua capacidade financeira [20, 34].

Adicionalmente, nas mulheres jovens é expectável, que lidem durante mais anos com os potenciais efeitos adversos de longo prazo das terapias realizadas, incluindo cardiotoxicidade, comprometimento cognitivo, osteoporose, risco aumentado de cancros, entre outros [33].

Dadas as complexas questões médicas, sexuais e psicossociais apresentadas as mulheres jovens com CM devem receber uma abordagem multidisciplinar (Figura 1.4) [9, 17, 33]. O apoio psicossocial adequado deve ser oferecido logo após o diagnóstico de

## Gravidez após o Cancro da Mama

CM [33]. A vulnerabilidade e a necessidade de apoio destas mulheres devem ser avaliadas regularmente e deve existir um suporte psicossocial disponível e integrado nos tratamentos do CM e no *follow-up* . Os companheiros e familiares devem ser envolvidos e as intervenções psicossociais baseadas no casal e/ou familiares devem ser propostas durante as diferentes fases da doença [9, 17].

## Capítulo 2

### Objetivos

O objetivo principal desta investigação é aprofundar os conhecimentos sobre a gravidez após o CM, em especial dar a conhecer a atual evidência científica sobre:

- A influência dos antecedentes de CM sobre uma gravidez subsequente, nomeadamente:
  - Considerações sobre a fertilidade após CM;
  - Intervalo de tempo entre o CM e a gravidez;
  - Doenças associadas à gravidez após CM;
  - *Outcomes* da gravidez após CM;
  - Amamentação após CM.

Secundariamente, considerou-se pertinente avaliar:

- O impacto que uma gravidez após um CM tem no prognóstico da mulher em *follow-up*:
  - A influência dos recetores hormonais do tumor;
  - As mulheres com CM portadoras de mutações BRCA1 e BRCA2;

## Gravidez após o Cancro da Mama

## Capítulo 3

### Metodologia

Realizou-se uma ampla pesquisa bibliográfica sobre a gravidez após o CM. A *PubMed* e o *Google Scholar* foram as bases de dados utilizadas para efetuar esta pesquisa, sendo que a recolha dos artigos realizou-se entre outubro de 2022 e março de 2023. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: "*pregnancy after breast cancer*", "*breast neoplasms*", "*pregnancy*", "*pregnancy complications*" e "*recurrence*". Selecionaram-se artigos publicados entre 2002 e 2022, escritos em português e inglês.

Procedeu-se à seleção dos artigos com base no título. Dos selecionados, após leitura do *abstract*, escolheram-se os de maior interesse para a realização deste trabalho. Adotou-se como critério de exclusão artigos referentes ao CM durante a gravidez.

As referências identificadas em bibliografias pertinentes também foram incluídas. Foram também consultadas as *guidelines* europeias da ESO e da ESMO e as normas e recomendações nacionais da Direção Geral de Saúde (DGS).

## Gravidez após o Cancro da Mama

## Capítulo 4

### Resultados e Discussão

#### 4.1 Influência dos antecedentes de CM sobre uma gravidez subsequente

##### 4.1.1 Considerações sobre a fertilidade após o CM

Nos últimos anos, tem-se verificado uma apreensão crescente relativa à fertilidade entre as jovens sobreviventes de CM, dando-se destaque a discussões sobre o risco de infertilidade inerente aos tratamentos do cancro e, conseqüentemente, sobre as opções de preservação de fertilidade disponíveis antes do início do tratamento [39]. Perante esta preocupação, vários estudos se propuseram a avaliar a taxa de concepção em mulheres com antecedentes de CM [7, 12, 40, 41].

Num estudo recente de 2022, a taxa de gravidez entre as sobreviventes do CM foi de 4,0%, correspondendo a um valor significativamente menor do que a taxa da população em geral [40]. Este resultado está de acordo, com outros estudos, em que as taxas de mulheres que engravidaram após o CM corresponderam a 3,6% e 3,1% [7, 41]. Também, numa meta-análise de 2021, os resultados mostraram que no grupo de sobreviventes do CM, apenas 4,2% das mulheres tiveram uma gravidez subsequente [12]. Neste estudo, inclusivamente, comparou-se a probabilidade de engravidar em relação a mulheres que apresentavam antecedentes de outras doenças malignas (cancro do colo do útero, cancro da pele, leucemias, linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin, entre outros). Constatando-se que apenas nas sobreviventes de cancro do colo do útero, é que foi descrita uma menor probabilidade de concepção comparativamente a mulheres com história de CM. Uma possível explicação para este resultado, prende-se com o facto de, por norma, o CM ser diagnosticado numa idade superior em relação com outras neoplasias que surgem durante os anos reprodutivos [12].

De um modo geral, a literatura refere que as taxas de gravidez espontânea variam entre 3 e 16% após tratamento do CM precoce [42, 43]. No entanto, um estudo francês de 2021 apresenta uma taxa de gravidez após o CM de 18% [44]. Os autores deste estudo sugerem que a percentagem superior verificada, relaciona-se com o facto de, em alguns estudos publicados sobre a fertilidade após o CM, não ser tido em consideração o desejo da mulher em engravidar. Ou seja, avaliou-se a capacidade de conceber considerando todas as mulheres incluídas nas coortes [44]. Contudo, e apesar desta salvaguarda, é inegável, a relevância deste tópico. Sendo que, vários estudos nos últimos anos aumentaram a consciencialização para os problemas de fertilidade e a baixa probabilidade de concepção das

sobreviventes de CM [12].

Na verdade, questões relativas à capacidade reprodutiva têm uma forte relação com os efeitos adversos da terapêutica. Se por um lado, em determinados tumores o uso da quimioterapia permitiu aumentar a sobrevivência global e livre de doença destas mulheres, por outro, pode conduzir a danos nos folículos primários, menopausa precoce temporária ou definitiva, e infertilidade [6, 10].

Os agentes alquilantes são significativamente tóxicos para a função ovárica, bem como as antraciclina e os taxanos. Os mecanismos patológicos subjacentes ao efeito citotóxico provocado pela quimioterapia incluem a apoptose folicular, que consequentemente resulta em perda de folículos, e por sua vez, causa disfunções ovulatórias e amenorreia. Adicionalmente, a quimioterapia também provoca alteração no fluxo sanguíneo ovárico, devido a lesões vasculares [45]. No que diz respeito à terapêutica hormonal, a administração de tamoxifeno a seguir à quimioterapia parece resultar num aumento do risco de insuficiência ovárica precoce [46]. O mecanismo sugerido inclui a alteração do sistema de *feedback* negativo a nível do eixo hipotálamo-hipófise, provocada pelo aumento dos níveis de estrogénio, devido à modulação seletiva dos recetores de estrogénio induzida pelo tamoxifeno. O hiper-estrogenismo subsequente pode determinar oligo-amenorréia em aproximadamente 16-38% dos casos, bem como cistos ováricos [13, 46]. Quanto à inclusão de trastuzumabe no plano terapêutico, este não está associado a toxicidade ovárica [13].

Tendo isto em consideração, é crucial que todas as mulheres sejam informadas sobre a provável diminuição da sua capacidade reprodutiva no decorrer do tratamento e sobre as estratégias disponíveis para a preservação e manutenção da fertilidade [44]. Contudo, num estudo qualitativo Australiano é referido que apenas 26% das mulheres dizem estar satisfeitas com a informação alusiva à fertilidade e ao cancro que lhes foi transmitida pelos profissionais de saúde envolvidos no processo [47].

Recomenda-se que antes de se iniciar a terapêutica, exista uma discussão e um aconselhamento relativos a questões da fertilidade para permitir a tomada de decisões informadas, tanto sobre as opções de tratamento do cancro como quanto às possibilidades de técnicas de preservação da fertilidade [17].

As jovens mulheres com CM deparam-se com decisões importantes e difíceis, ao tentar equilibrar o tratamento da sua doença e a preservação da fertilidade [13]. Num estudo de coorte prospectivo, *Helping Ourselves, Helping Others*, verificou-se que 51% das mulheres incluídas no estudo relataram estar preocupadas, aquando do diagnóstico, com o potencial de infertilidade após o tratamento do cancro e, por esta razão, 18% destas mulheres decidiram não seguir as recomendações de tratamento [48]. Isso reforça, a importância e necessidade de aconselhamento em oncofertilidade no momento do diagnóstico, sendo o encaminhamento oportuno destas mulheres para unidades de fertilidade crucial. Salientar ainda que, embora a nuliparidade seja conhecida por estar associada ao

aumento do interesse em futuras gestações, todas as mulheres recém-diagnosticadas devem receber aconselhamento de oncofertilidade [12], independentemente do estágio da doença [17].

Adicionalmente, destaca-se a importância da discussão contínua dos planos de fertilidade durante o *follow-up*. Um estudo de 2021 realizou um inquérito de base, com o objetivo de descrever o interesse reprodutivo das sobreviventes do CM, antes do diagnóstico, no momento do diagnóstico e posteriormente, a cada ano, ao longo de cinco anos. Este estudo mostrou 36% das mulheres elegíveis reportaram interesse em engravidar pelo menos uma vez ao longo do estudo, inclusivamente, 16% manifestaram esse desejo no quinto ano após o diagnóstico [39].

Infelizmente, estudos demonstraram que uma grande proporção das pacientes com dificuldades em engravidar não segue estratégias de preservação da fertilidade, devido à falta de cuidados adequados e de aconselhamento no momento do diagnóstico [40]. Isto demonstra a necessidade de fortalecer os programas de oncofertilidade e superar as barreiras para sua implementação, incluindo obstáculos financeiros. Estes cuidados devem ser considerados uma prioridade para melhorar o atendimento das pacientes e a sua qualidade de vida [12].

As *guidelines* da 5ª edição da *International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women* da ESO e ESMO referem que todas as mulheres jovens, independentemente do estágio da doença, devem ser informadas sobre as opções disponíveis de preservação de fertilidade e encaminhadas para consultas especializadas antes de iniciar qualquer terapia. A discussão deve incluir informações apropriadas sobre o prognóstico da doença e as possíveis consequências da gravidez, por exemplo, a eventual necessidade de interromper o tratamento [17, 33].

#### **4.1.2 Intervalo de tempo entre o CM e a gravidez**

O intervalo de tempo ideal entre o momento do diagnóstico de CM e a concepção ainda não é conhecido. A idade da paciente, o prognóstico da doença, a capacidade reprodutiva residual, entre outros fatores devem ser incluídos no processo da tomada de decisão [13]. Todavia, a maioria dos estudos é consensual na recomendação de um período mínimo de dois anos entre o diagnóstico e a gravidez [6, 13, 40, 43, 44, 49, 50, 51]. Acredita-se que dando este distanciamento temporal, permite-se que recorrências precoces se manifestem e assim, evita-se uma gravidez durante o período de maior risco de disseminação da doença [6, 20, 52]. No entanto, este intervalo vai depender de múltiplos fatores de prognóstico e preditivos de recorrência, nomeadamente fatores intrínsecos à mulher [6, 52].

O risco de recorrência do tumor é uma das maiores preocupações destas mulheres. Nos tumores com RE negativos a maioria das recorrências ocorrem dois a três anos após o diagnóstico e 95% aos cinco anos, sendo que as doentes são aconselhadas a esperar no

mínimo dois anos para engravidar. Entre as mulheres com cancros RE positivos, 50% das recorrências ocorre nos primeiros cinco anos e 50% nos anos seguintes. Tornando-se assim, mais difícil aconselhar estas mulheres [53].

Por outro lado, a toxicidade da terapêutica é algo fundamental a considerar quando se define um intervalo de tempo entre a gravidez e o diagnóstico do CM [43]. Recomenda-se aguardar pelo menos seis meses após o fim da quimioterapia antes de engravidar, pois é o tempo necessário para a maturação dos oócitos [20, 44, 49].

Em mulheres que estejam a realizar terapia endócrina, esta gestão é mais complexa. Idealmente, as mulheres pré-menopausicas com neoplasias hormono-dependentes fazem terapêutica hormonal adjuvante sistémica com tamoxifeno. Sendo que, a duração da terapia endócrina poderá variar entre os 5 e 10 anos [11, 17]. Este regime endócrino reduzirá o risco absoluto de recorrência e de mortalidade [20, 33].

Todavia, o uso de tamoxifeno é considerado contra-indicado durante a gravidez, devido a um número limitado de casos relatados que demonstram potenciais efeitos adversos sobre o feto. Na verdade, parece existir um aumento do risco de anomalias congénitas nas gestações que ocorrem durante a administração do fármaco (12,6% *versus* 3,9% na população em geral), contudo, a evidência existente é limitada e nenhuma relação causal pode ser estabelecida. Não obstante, em pacientes com desejo de engravidar, é aconselhado interromper o tratamento com tamoxifeno devido ao seu potencial efeito teratogénico [11, 54].

Questões relacionadas com a segurança da interrupção da terapêutica endócrina para a gravidez estão ainda por explorar [44]. Não é claro que a interrupção temporária do tamoxifeno, após 18 - 30 meses de terapêutica hormonal, seja prejudicial, uma vez que, este fármaco se encontra presente nos tecidos um ano após a sua interrupção. De facto, decorre atualmente um estudo prospetivo internacional alargado, o estudo *Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women With Endocrine Responsive Breast Cancer* (POSITIVE), com final previsto para o ano de 2028. Este propõe-se a avaliar o impacto da interrupção temporária da terapêutica, de modo a permitir a gravidez, com continuação posterior, no risco de recidiva da doença [6, 13].

Por último, nas pacientes com CM HER2 positivo é recomendado um período de *washout* de três a seis meses após o término da terapia adjuvante com trastuzumabe, apesar das evidências disponíveis não demonstrarem efeitos prejudiciais para o feto [13, 20, 43].

Tendo em conta a diversidade de critérios que devem ser tidos em conta, é essencial promover mais estudos a longo prazo para avaliar o intervalo de tempo ideal entre a neoplasia e a gravidez [6].

### 4.1.3 Doenças associadas à gravidez após CM

Uma das maiores preocupações das pacientes que desejam ser mães depreende-se com o impacto que o CM e respetivos tratamentos terão no decurso da gravidez, no parto e no feto [13]. Após o uso de citotóxicos ou agentes hormonais, perdura uma apreensão quanto aos potenciais efeitos adversos destes tratamentos na gravidez subsequente [6, 12]. No entanto, existem poucos estudos que avaliem os *outcomes* obstétricos e neonatais das gestações que ocorrem após o CM [55].

Um estudo de 2021 avaliou os resultados obstétricos numa coorte de mulheres tratadas e acompanhadas no *Institut Curie*, entre 2005 a 2017, com idades entre 18 e 43 anos no momento do diagnóstico de CM, com pelo menos uma gravidez subsequente [55]. No que concerne às doenças associadas à gravidez, foram identificadas dez mulheres que apresentaram diabetes *mellitus* gestacional (DMG) e cinco grávidas que desenvolveram pré-eclâmpsia, o que se traduz numa taxa de DMG e pré-eclâmpsia de 7,6% e 3,8%, respetivamente. Assim, os autores deste estudo afirmam que os resultados não demonstram um risco significativamente superior ao da população em geral. Ainda neste estudo, é referido o caso de uma paciente que apresentou uma hemorragia peri-parto com necessidade de embolização e três casos de distúrbios hipertensivos no período pós-parto [55].

Adicionalmente, um estudo retrospectivo de 2017 que nos seus objetivos propôs-se a analisar o impacto de CM prévio nos distúrbios associados à gravidez [56]. Neste estudo participaram 262 ginecologistas alemães, que culminaram numa base de dados de 289712 mulheres entre 18 e 45 anos com gestações documentadas entre 2000 e 2014. Destas, foram selecionadas as mulheres com antecedentes de CM nos dez anos anteriores à gravidez. Assim, 165 pacientes com histórico de CM foram pareadas com 165 mulheres sem antecedentes de qualquer neoplasias, tendo em consideração a idade, o médico assistente, o índice de massa corporal e o registo de encaminhamento para um centro de fertilidade até 12 meses antes da gravidez. A Tabela 4.1 mostra as doenças associadas à gravidez mais frequentes nesta investigação, nas mulheres com antecedentes de CM, nomeadamente, a hemorragia do início da gravidez sem perda gestacional, as contrações prematuras sem parto pré-termo, as patologias da mama e lactação associadas ao parto, as infeções do trato geniturinário, as anormalidades dos órgãos pélvicos maternos, a DMG e a pré-eclâmpsia incluindo síndrome HELLP, em comparação com o grupo de controlo [56].

Neste estudo, a incidência de hemorragia do início da gravidez sem perda gestacional, contrações prematuras sem parto pré-termo, patologia da mama e lactação associados ao parto, infeções do trato geniturinário e anormalidade, conhecida ou suspeita, dos órgãos pélvicos materno nas mulheres com histórico de CM é inferior ou igual à do grupo controlo. Quanto à pré-eclâmpsia (3,1% *versus* 1,2%) e à DMG (7,9% *versus* 5,5%), apesar de apresentarem uma incidência superior, segundo os autores do estudo, não são valores significativos [56].

Tabela 4.1: Doenças associadas à gravidez em mulheres com antecedentes de CM (n= 165) *versus* controlos (n=165). Adaptado de [56].

Diagnóstico (CID-10)	CM (%)	Sem CM (%)
Hemorragia do início da gravidez sem perda gestacional (O20)	9,2	15,9
Contrações prematuras sem parto pré-termo (O47)	9,2	18,9
Patologia da mama e lactação associados ao parto (O92)	7,9	11,0
Infeções do trato geniturinário (O23)	3,7	6,7
Anormalidade, conhecida ou suspeita, dos órgãos pélvicos maternos (O34)	6,1	6,1
Diabetes <i>mellitus</i> gestacional (O24)	7,9	5,5
Pré-eclâmpsia incluindo síndrome HELLP (O14)	3,1	1,2

Ademais, o estudo *Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis* não demonstrou diferenças no risco de desenvolver pré-eclâmpsia ou hemorragia pós-parto entre as pacientes com antecedentes de CM e a população geral [12].

No que concerne às doenças associadas à gravidez em mulheres com antecedentes de CM, a literatura é muito limitada. Os estudos retrospectivos existentes apresentam dados incompletos sobre a população em estudo, utilizando amostras pequenas, pelo que, estes resultados devem ser interpretados com cautela, sendo necessários mais pesquisas [51, 56].

#### 4.1.4 Outcomes da gravidez após CM

Relativamente ao risco de perda gestacional, atualmente, os estudos sugerem que a taxa de aborto entre sobreviventes de CM é semelhante à da população em geral [13, 52]. Num estudo multicêntrico, a taxa de aborto observada na coorte de pacientes com antecedentes de CM, com uma idade média de 37 anos, correspondeu a 37% [39]. Sendo semelhante, às estimativas baseadas na população geral, que correspondem a 15%-20% aos 35 anos e 30%-40% aos 40 anos de idade. Estes resultados estão em conformidade com outros estudos [13, 52]. Na verdade, um estudo retrospectivo alemão ao comparar as gestações de mulheres sobreviventes de CM e mulheres sem antecedentes de neoplasia, verificou que na sua amostra a perda gestacional foi menos frequente nas mulheres com história de CM (17,7% *versus* 29,9%). Ainda neste estudo, não se verificaram mortes maternas nem nados-mortos entre o grupo de mulheres com histórico de CM [56].

No que diz respeito ao risco de anomalias congénitas, vários estudos não verificam diferença entre o risco de anomalias congénitas *minor* ou *major* em filhos de sobreviventes do CM quando comparados com descendentes de mulheres incluídas na população em geral [6, 12, 13, 43, 52].

Em termos de duração da gestação, um estudo retrospectivo recente verificou um tempo médio de gravidez de 39,2 semanas, sendo que oito recém-nascidos (10,5%) nasceram antes das 37 semanas de gestação, e destes oito, um nasceu antes das 32 semanas de gestação [55]. Também, um estudo coorte de base populacional verificou-se que 11% dos recém-nascidos de mulheres com histórico de CM nasceram prematuramente, em comparação com 5% de gestações pré-termo no grupo de mulheres sem antecedentes de neoplasia [57].

Em relação ao momento do parto, um estudo de 2021 refere que, nas grávidas com história de CM, o trabalho de parto iniciou-se espontaneamente em 44 mulheres (57,9%), foi induzido em 23 pacientes (30,3%) e agendado em nove pacientes (11,8%). Ainda neste trabalho, avaliou-se o método de parto, sendo que, 53 pacientes tiveram parto vaginal (62,4%) enquanto que em 32 mulheres optou-se por cesariana (37,6%) [55]. Também, um estudo sueco, nos seus resultados, mostra que 31% dos recém-nascidos do grupo das mulheres com antecedentes de CM nasceram por parto instrumentalizado ou por cesariana, em comparação com 17% no grupo das mulheres sem histórico de CM. Os autores deste estudo referem que estes resultados podem ser consequência de um aumento da monitorização fetal neste grupo de mulheres [57].

Por fim, no que toca aos resultados neonatais, num estudo francês verificou-se que, nos descendentes de mulheres com antecedentes de CM, o índice de Apgar ao 1º e 5º minutos de vida foi classificado como dez na maioria dos recém-nascidos (72% e 92%, respetivamente) [55]. Estes resultados estão de acordo com um estudo anterior, que verifica um índice Apgar ao 5º minuto superior a sete em 93% dos recém-nascidos com mães que apresentavam histórico de CM [57].

Adicionalmente, uma meta-análise de 2021 publicada no *Journal of Clinical Oncology* verificou na sua investigação um aumento de 14% do risco de cesariana, de 50% do risco do recém nascido apresentar baixo peso ao nascimento, de 45% do risco de ocorrer parto pré-termo e de 16% do risco do feto apresentar pequeno tamanho para a idade gestacional em comparação com a população em geral. De salientar, que estes resultados foram observados principalmente em pacientes previamente expostas a quimioterapia. Isto demonstra que pesquisas adicionais são necessárias para entender o potencial impacto das diversas terapias anti-cancerígenas nos resultados reprodutivos [12].

No geral, esses dados sugerem que a gravidez após o CM deve ser considerada de alto risco e, como tal, deve ser referenciada para um centro especializado, de modo a ser vigiada e acompanhada por profissionais de saúde experientes [6, 13, 43, 51, 52].

#### **4.1.5 Amamentação**

A amamentação para muitas mulheres é uma componente crucial da maternidade, uma vez que proporciona uma relação íntima entre a mãe e o bebé [43]. Para o recém-nascido, o leite materno é um alimento muito completo, uma vez que reduz a suscetibilidade

a infeções, alergias, doenças auto-imunes, obesidade e outros distúrbios metabólicos, é também, reconhecido o seu benefício no desenvolvimento cognitivo da criança [52]. Na mãe, a amamentação previne hemorragias no período pós-parto e promove a involução uterina [13].

Não existe evidência que a lactação, em mulheres tratadas para o CM, aumente o risco de recorrência loco-regional, nem que prejudique de alguma forma ou acarrete riscos à saúde do bebé [58]. Estudos atuais sugerem que a amamentação após o CM é segura [43]. Aliás, uma meta-análise de 47 estudos avaliou a relação entre CM e amamentação e mostrou que a amamentação reduz o risco relativo de desenvolver CM em aproximadamente 4,5% por cada ano de lactação [13]. Várias hipóteses tentam explicar estes dados, entre elas, sabe-se que fisiologicamente a lactação promove a diferenciação das células epiteliais mamárias, especulando-se que as alterações estruturais que acompanham o estado secretor lhes conferem uma menor susceptibilidade a estímulos carcinogénicos. Outro aspeto a considerar, é o facto da lactação diminuir a exposição total de uma mulher às hormonas cíclicas, tendo sido demonstrada a existência de uma relação linear altamente significativa entre o número cumulativo de ciclos menstruais e o risco de CM [58].

No entanto, as mulheres submetidas a tratamentos do CM enfrentam dificuldade adicionais na amamentação em comparação com a população em geral. Os procedimentos cirúrgicos podem comprometer a capacidade de lactação da mama. No caso da mastectomia total, em que a totalidade do parênquima da mama é removido, torna a mama incapaz de produzir leite. A cirurgia pode, também, afetar o complexo aréolo-mamilar dificultando a pega do bebé. A radioterapia promove um processo de fibrose, que mostra impacto negativo na capacidade de produção de leite, e pode provocar alteração na elasticidade do tecido no complexo aréolo-mamilar [13, 43, 59]. A incapacidade de amamentar através de uma das mamas, não deve desencorajar o uso da outra. Além disso, a mãe deve ser tranquilizada sobre a completude nutricional do leite secretado por uma única mama. Danos emocionais podem, também, afetar a decisão e capacidade de amamentar [13, 43].

Todavia, um estudo publicado no *Journal of Cancer Survivorship* mostra que a maioria das sobreviventes de CM entrevistadas optou por iniciar a amamentação, mostrando-se otimistas e motivadas. A maior dificuldade referida relaciona-se com a produção diminuta de leite, que levou a necessidade do uso de fórmulas adaptadas para completar as necessidades alimentares do bebé [52, 59].

No geral, as evidências atuais sugerem que a amamentação após o CM não deve ser desencorajada [13]. O aconselhamento e acompanhamento adequado, quer por parte de profissionais experientes, quer pelos companheiros e pessoas próximas, desempenha um papel importante no sucesso da lactação nestas mulheres [43].

## 4.2 Impacto de uma gravidez após o CM no prognóstico da mulher em *follow up*

No passado, as mulheres eram totalmente desaconselhadas a engravidar após CM. Existem relatórios publicados que mostram taxas de interrupção voluntária da gravidez (IVG) entre 20% a 40%. Aliás, um estudo mostra que 23 de 33 das IVG (69%) foram realizados por recomendação do médico assistente. Isto reflete a insegurança sentida, por parte dos médicos e das pacientes, quanto à gravidez após CM [60]. Acreditava-se que a sobrecarga hormonal inerente à gravidez, pudesse estimular micro-metástases quiescentes, e assim, favorecer a progressão da doença [49, 50, 51].

Atualmente, vários estudos sugerem que a gravidez após o CM está potencialmente associada a um prognóstico sobreponível com ausência de impacto na qualidade ou no tempo de sobrevida destas doentes. Existem estudos que apontam mesmo para um efeito protetor da gravidez, evidenciando um menor risco de mortalidade em comparação com os controlos, independentemente da expressão dos recetores hormonais [6, 7, 13, 40, 49, 51, 61].

Um estudo retrospectivo caso-controlo mostrou que mulheres que engravidaram após o tratamento de CM não apresentaram aumento do risco de recorrência do tumor, com taxas de recorrência de 23% *versus* 54% nas doentes que não engravidaram [62]. Em outro estudo, também não foi encontrado um aumento do risco de recorrência [50].

No que diz respeito à taxa de mortalidade, o *Danish Breast Cancer Cooperative Group* apresentou um estudo de base populacional que incluiu 10236 mulheres com CM e idades inferiores a 45 anos, no qual 371 (3,6%) engravidaram após tratamento para esta neoplasia. Foi evidenciado um menor risco de mortalidade nestas doentes [7].

Em 2022, foi publicado um estudo retrospectivo que englobou 45765 pacientes com idades entre 20 e 45 anos, que foram diagnosticadas com CM entre 2004 e 2014. Destas, 1826 (4%) engravidaram após tratamentos para CM e 43939 (96%) não. Este estudo, mostrou que o grupo de pacientes que engravidaram tiveram melhor prognóstico do que o grupo de mulheres que não engravidaram. Sendo que, nas mulheres que completaram a gravidez até ao fim, a redução do risco de morte foi ainda mais significativa, quando comparada com sobreviventes do CM que não engravidaram [40].

Perante os resultados observados, é válido questionar-se, se a gravidez após o tratamento para o CM confere algum potencial de proteção. Atualmente, existe consenso quanto ao facto de a gravidez precoce e o aumento do número de gestações a termo estarem associadas a um risco reduzido de CM invasivo em comparação com mulheres que nunca engravidaram, num aparente efeito sinérgico [43]. No entanto, nas mulheres que engravidam após o CM, ainda não está esclarecido qual o efeito que confere este potencial de proteção [6].

Apesar destes resultados sugerirem fortemente que a gravidez após o CM é segura, não permitem que exista uma forte evidência absoluta. Devido a questões metodológicas, é necessário prudência na avaliação dos resultados. Destaca-se a presença do "efeito mãe saudável" ou autosseleção de doentes, introduzida em 1994 [60], corresponde ao pressuposto de que apenas as doentes tratadas e estáveis ponderam e projetam uma gravidez. Sugerindo que o grupo de mulheres que engravida após o CM constitui um grupo de melhor prognóstico *ab initio* [6]. Em vários trabalhos, este pressuposto é considerado um problema metodológico dada a natureza retrospectiva dos estudos [63, 44, 49]. Tendo em consideração que não é possível realizar-se estudos randomizados neste contexto, torna-se difícil eliminar completamente este viés de seleção [49]. Outros pontos também importantes, relacionam-se com a baixa percentagem de mulheres que efetivamente engravidam após a neoplasia dificultando a extrapolação de resultados, as características específicas das doentes e dos tumores e a não avaliação sistemática da influência dos recetores hormonais no prognóstico da doença [6, 64].

### 4.2.1 Influência dos recetores hormonais do tumor

Tendo em consideração que uma das principais preocupações quanto à segurança da gravidez após CM reside no potencial estado hiper-estrogénico inerente à gravidez, é particularmente pertinente analisar os dados, segundo a expressão de RE do tumor [63]. Ou seja, investigar se a gravidez após CM altera o prognóstico de doentes com tumores RE positivos.

Um estudo multicêntrico avaliou o prognóstico de doentes que engravidaram após o CM parametrizadas para a expressão de RE, uso de quimioterapia adjuvante, idade e ano de diagnóstico, tendo-se concluído que a gravidez após CM hormono-dependente não parece modificar o risco de recorrência da neoplasia. Nas pacientes com CM com expressão de RE, não foi observada diferença na sobrevida livre de doença, entre aquelas que engravidaram após o diagnóstico de CM e as que não engravidaram. A mesma observação foi feita, quando a análise foi restrita a pacientes com doença RE negativa, assim como quando todas as pacientes foram consideradas, independentemente do *status* do RE. Relativamente à sobrevida global, o grupo que incluía mulheres que engravidaram, apresentou melhores resultados, independentemente da expressão dos recetores hormonais [65].

Uma revisão sistemática e meta-análise mostrou que as mulheres que engravidaram após tratamentos para CM apresentaram melhor taxa de sobrevida livre de doença, assim como, melhor taxa de sobrevida global, quando comparadas com pacientes com CM sem subsequente gravidez. Não foi observado impacto negativo, associado à gravidez após o CM, em pacientes com tumores com expressão de recetores hormonais [12].

De facto, analisando a expressão genética, estudos mostram, que o tecido mamário após a gravidez apresenta uma expressão significativamente menor de recetores alfa de

estrogénio, recetores progesterona e HER2 e uma expressão duas vezes maior de recetores beta de estrogénios quando comparadas com nulíparas [6, 60]. Considerando, que os recetores beta de estrogénio demonstram efeitos antiproliferativos, parecendo atuar como um supressor do CM e, em contraste, os recetores alfa de estrogénio tem sido associados à proliferação mamária, resultando em crescimento e progressão de tumores (Figura 4.1) [66], estes resultados sugerem que a gravidez possa ter um efeito protetor em doentes com CM com positividade para RE. No entanto, a ausência de informação específica e detalhada sobre os RE nos estudos analisados não permite conclusões absolutas [6, 60].



Figura 4.1: Recetores beta e alfa de estrogénio. Com base em [66].

Atualmente, as normas orientadoras para o diagnóstico, tratamento e *follow-up* sobre cancro, gravidez e fertilidade da ESMO, referem que não se deve desencorajar a gravidez após o CM independentemente do grau de expressão dos RE [17, 64].

#### 4.2.2 Caso particular das mulheres com CM portadoras de mutações BRCA1 e BRCA2

Aproximadamente 12% das neoplasias da mama que surgem em mulheres com idade inferior a 40 anos estão relacionadas com mutações da linhagem germinativa dos genes BRCA1 e BRCA2. Neste grupo de mulheres, devido ao risco aumentado de novo CM e de cancro do ovário, a abordagem terapêutica e preventiva, nomeadamente a realização de salpingo-ooforectomia profilática [20], afetam potencialmente a fertilidade destas mulheres. Portanto, considerações reprodutivas, assim como questões de planeamento familiar, devem ser particularmente exploradas nestas mulheres [67, 43].

Embora existam evidências crescentes que apoiam a segurança da gravidez em mulheres com história de CM, dados relativos a doentes com mutações BRCA1 ou BRCA2 são muito limitados. Todavia, estudos recentes sugerem que a gravidez após o tratamento do CM, em pacientes portadoras da mutação BRCA1 ou BRCA2, é segura e não influencia negativamente o prognóstico materno [68].

*Pregnancy After Breast Cancer in Patients With Germline BRCA Mutations* é o maior estudo internacional realizado especificamente para abordar questões relacionadas com a segurança da gravidez após o CM em pacientes com mutações germinativas BRCA1

## Gravidez após o Cancro da Mama

ou BRCA2. Neste estudo retrospectivo multicêntrico, a gravidez não mostrou impacto na recorrência à distância nem na taxa de sobrevida global, independentemente do *status* do recetor hormonal, em pacientes com CM com mutações BRCA1 ou BRCA2. Curiosamente, na análise de subgrupo, a gravidez após o tratamento do CM foi associada a um potencial efeito protetor em pacientes com mutação BRCA1 e um possível impacto negativo em portadoras de BRCA2. No entanto, esses resultados devem ser cuidadosamente interpretados, devido ao baixo número de portadores da mutação BRCA2 incluídas na análise [67].

Neste grupo de pacientes, acresce ainda preocupação, pelo receio de transmissão da mutação à descendência [39]. A transmissão da mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 é autossómica dominante, o que significa que basta herdar uma cópia do gene alterado para ter risco acrescido de desenvolver cancro. Neste sentido, deve-se encaminhar as pacientes para consultas de aconselhamento genético e abordar as várias possibilidades, nomeadamente o diagnóstico genético pré-implantação ou o teste pré-natal [13, 51].

Na última edição do *International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women* da ESO e ESMO foi acrescentado às *guidelines* que a gravidez não deve ser desencorajada nesta população [17, 43].

## Capítulo 5

### Conclusão e Perspetivas futuras

A gravidez após o CM trata-se de um enorme desafio, sendo um tópico relevante que tem de ser levado em linha de conta. Desde o momento do diagnóstico, a abordagem do CM em mulheres jovens engloba um conjunto de obstáculos adicionais. Este trabalho permitiu concluir que os planos reprodutivos, isto é, a possibilidade de vivenciar uma gravidez subsequente ao cancro, é um importante fator de qualidade de vida para estas mulheres.

A evidência apresentada nesta pesquisa verifica que, nos últimos anos, existiu um aumento da consciencialização para os problemas de fertilidade e da baixa probabilidade de concepção das sobreviventes de CM [12]. Percebe-se que estas questões são amplamente afetadas pelos efeitos adversos da terapêutica utilizada [39]. Assim, torna-se de crucial importância a discussão de estratégias e métodos de preservação da fertilidade desde o momento do diagnóstico com todas as mulheres, independentemente do estadió da doença. Salienta-se a relevância do aconselhamento em oncofertilidade e do encaminhamento oportuno destas mulheres para unidades de fertilidade [17]. Ademais, destaca-se a importância da continuidade da avaliação e acompanhamento desta valência durante o tratamento e *follow-up* [39].

Relativamente ao intervalo de tempo ideal entre o fim do tratamento do CM e a concepção, conclui-se que este ainda não está claramente definido. Salienta-se que as recomendações devem ser individualizadas, tendo em consideração o prognóstico da doente, a função ovárica, tipo de terapêutica entre outros fatores intrínsecos à mulher [64]. Atualmente, a maioria dos estudos é consensual na recomendação de um período mínimo de dois anos entre o diagnóstico e a gravidez. Uma vez que, assim, permite-se que recorrências precoces se manifestem e evita-se uma gravidez durante o período de maior risco de disseminação da doença.

No seguimento deste ponto, coloca-se a dúvida quanto à segurança da interrupção da terapia endócrina para a concepção, pois pode levar ao prolongamento do intervalo de tempo aconselhado. O interregno da toma do tamoxifeno deve ser encarado como um problema bastante atual. Aguardam-se resultados de um estudo prospetivo internacional alargado, POSITIVE, que se propôs a avaliar esta questão.

É fulcral incentivar estudos e pesquisas que avaliem os *outcomes* obstétricos e neonatais, assim como, as doenças associadas à gravidez das gestações subsequentes ao CM, dado que, a literatura sobre estes pontos é muito limitada. Dos resultados verificados, destaca-se o aumento do risco de cesariana, do recém nascido apresentar baixo peso ao

nascimento, de ocorrer parto pré-termo e do risco do feto apresentar pequeno tamanho para a idade gestacional [12]. No entanto, estes devem ser interpretados com cautela, sendo necessários mais estudos. Assim, a gravidez após o CM deve ser considerada de alto risco e, como tal, deve ser referenciada para um centro especializado, de modo a ser vigiada e acompanhada por profissionais de saúde experientes [6, 13, 43, 51, 52].

No que diz respeito à amamentação após o CM, conclui-se que não deve ser desencorajada. O aconselhamento e acompanhamento adequado desempenha um papel importante no sucesso da lactação nestas mulheres [13].

A literatura mostra que não se deve desencorajar a gravidez após o CM, independentemente do grau de expressão dos RE ou da presença de mutações germinativas BRCA1 ou BRCA2 [17]. Acrescentando-se que, após a ocorrência da gravidez, a indução do aborto não tem impacto no prognóstico materno e é fortemente desencorajada para tais fins [64]. Através da realização desta pesquisa conclui-se que vários estudos demonstraram que a gravidez após o CM não é prejudicial para o prognóstico da mulher, podendo inclusivamente ter um efeito protetor.

O acompanhamento e cuidado das mulheres que engravidam após um CM é um tema de importante debate. A gravidez após o CM trata-se de uma área por explorar na investigação científica e clínica, sendo um fascinante estímulo de conhecimento [6]. No geral, salienta-se a necessidade de estudos clínicos prospetivos e informação colhida ao longo do tempo, de modo a definir-se guias e protocolos de orientação destas gestações, quer para os clínicos, quer para estas mulheres.

Por fim, referir a utilidade da criação de um registo nacional para o acompanhamento e seguimento de gestações após o tratamento do CM. Dada a escassa literatura existente, seria um excelente instrumento de estudo, tanto para a avaliação dos *outcomes* da gravidez após o CM, como na apreciação do impacto da gravidez após o CM no prognóstico da mulher.

## Bibliografia

- [1] de Saúde OM. Breast cancer; 2021. Acedido em 24/01/2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
- [2] Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Seminars in Oncology*. 2009;36(3):237-49. Impact of Malignant Disease on Young Adults. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093775409000372>.
- [3] Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Bray F. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study. *The lancet oncology*. 2017;18(12):1579-89.
- [4] Hu X, Myers KS, Oluyemi ET, Philip M, Azizi A, Ambinder EB. Presentation and characteristics of breast cancer in young women under age 40. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021;186(1):209-17.
- [5] Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(27):3308-14.
- [6] Guedes H, Dias MF. Gravidez após o Cancro da Mama: Estado da Arte. *Acta Medica Portuguesa*. 2017;30(11).
- [7] Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlerlsen B. Pregnancy after treatment of breast cancer—a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta oncologica*. 2008;47(4):545-9.
- [8] Doğer E, Çalışkan E, Mallmann P. Pregnancy associated breast cancer and pregnancy after breast cancer treatment. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2011;12(4):247.
- [9] Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim Jr HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO–ESMO 4th International consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY4). *Annals of Oncology*. 2020;31(6):674-96.
- [10] Kasum M, Beketić-Orešković L, Peddi PF, Orešković S, Johnson RH. Fertility after breast cancer treatment. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;173:13-8.
- [11] Schuurman T, Witteveen P, Van Der Wall E, Passier J, Huitema A, Amant F, et al. Tamoxifen and pregnancy: an absolute contraindication? *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019;175(1):17-25.

- [12] Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, Perachino M, Anderson RA, de Azambuja E, et al. Pregnancy after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(29):3293-305.
- [13] Pagani O, et al. Pregnancy after breast cancer: hope after the storm. *Minerva ginecologica*. 2017;69(6):597-607.
- [14] Córdoba O, Bellet M, Vidal X, Cortés J, Llurba E, Rubio IT, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. *The Breast*. 2012;21(3):272-5.
- [15] Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. *Ginekologia polska*. 2016;87(9):659-63.
- [16] Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updates in surgery*. 2017;69(3):313-7.
- [17] Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO–ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Annals of Oncology*. 2022;33(11):1097-118. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753422018580>.
- [18] Collins L, Marotti J, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Kerekoglow S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2012;131(3):1061-6.
- [19] Azim HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast cancer research*. 2014;16(4):1-9.
- [20] Ribnikar D, Ribeiro J, Pinto D, Sousa B, Pinto A, Gomes E, et al. Breast cancer under age 40: a different approach. *Current treatment options in oncology*. 2015;16(4):1-24.
- [21] Paluch-Shimon S, Warner E. Breast cancer in young women: challenges, progress, and barriers. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2015;9(3):268-70.
- [22] Copson E, Eccles B, Maishman T, Gerty S, Stanton L, Cutress RI, et al. Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women aged 18–40 years at diagnosis: the POSH study. *Journal of the national cancer institute*. 2013;105(13):978-88.
- [23] Azim HA, Michiels S, Bedard PL, Singhal SK, Criscitiello C, Ignatiadis M, et al. Elucidating Prognosis and Biology of Breast Cancer Arising in Young Women Using Gene Expression Profiling Prognosis and Biology of Breast Cancer in Young Women. *Clinical cancer research*. 2012;18(5):1341-51.
- [24] Tsang J, Tse GM. Molecular classification of breast cancer. *Advances in anatomic pathology*. 2020;27(1):27-35.

- [25] Rossi L, Mazzara C, Pagani O. Diagnosis and treatment of breast cancer in young women. *Current treatment options in oncology*. 2019;20(12):1-14.
- [26] Desreux JA. Breast cancer screening in young women. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. 2018;230:208-11.
- [27] Rahman SA, Al-Marzouki A, Otim M, Khayat NEHK, Yousef R, Rahman P. Awareness about breast cancer and breast self-examination among female students at the University of Sharjah: a cross-sectional study. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2019;20(6):1901.
- [28] Society AC. Breast Cancer Signs and Symptoms; 2022. Acedido em 24/01/2023. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/breast-cancer-signs-and-symptoms.html>.
- [29] Kataja V, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2009;20:iv10-4.
- [30] de Saúde DG. Abordagem Imagiológica da Mama Feminina; 2011. Acedido em 24/01/2023. Disponível em: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2015/11/Abordagem-Imagiológica-da-Mama-Feminina.pdf>.
- [31] Luo Wq, Huang Qx, Huang Xw, Hu Ht, Zeng Fq, Wang W. Predicting breast cancer in breast imaging reporting and data system (BI-RADS) ultrasound category 4 or 5 lesions: a nomogram combining radiomics and BI-RADS. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-11.
- [32] Tham TM, Rangaswamy Iyengar K, Taib NA, Yip CH. Fine needle aspiration biopsy, core needle biopsy or excision biopsy to diagnose breast cancer-which is the ideal method? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2009;10(1):155-8.
- [33] Tesch ME, Partridge AH. Treatment of Breast Cancer in Young Adults. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2022;42:1-12.
- [34] Johnson RH, Anders CK, Litton JK, Ruddy KJ, Bleyer A. Breast cancer in adolescents and young adults. *Pediatric blood & cancer*. 2018;65(12):27397-7.
- [35] de Saúde DG. Carcinoma da mama – tratamento adjuvante; 2013. Acedido em 26/01/2023. Disponível em: [https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/carcinoma-da-mama\\_-tratamento-adjuvante.pdf](https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/carcinoma-da-mama_-tratamento-adjuvante.pdf).
- [36] Ribnikar D, Ratoša I, Perhavec A, Amir E. General overview and treatment recommendations for young women with breast cancer. *Revista de Investigación Clínica*. 2017;69(2):77-93.
- [37] Rosenberg SM, Gelber S, Gelber RD, Krop E, Korde LA, Pagani O, et al. Oncology physicians' perspectives on practices and barriers to fertility preservation and the

- feasibility of a prospective study of pregnancy after breast cancer. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*. 2017;6(3):429-34.
- [38] Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American cancer society/American society of clinical oncology breast cancer survivorship care guideline. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):43-73.
- [39] Poorvu PD, Gelber SI, Zheng Y, Ruddy KJ, Tamimi RM, Peppercorn J, et al. Pregnancy after breast cancer: Results from a prospective cohort of young women with breast cancer. *Cancer*. 2021;127(7):1021-8.
- [40] Bae SY, Lee J, Lee JS, Yoon JS, Kim KS, Kim YS, et al. Prognosis of pregnancy after breast cancer diagnosis according to the type of treatment: A population-based study in Korea by the SMARTSHIP group. *The Breast*. 2022;63:46-53.
- [41] Lee MH, Kim YA, Hong JH, Jung SY, Lee S, Kong SY, et al. Outcomes of pregnancy after breast cancer in Korean women: a large cohort study. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2020;52(2):426-37.
- [42] Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *Bmj*. 2007;334(7586):194.
- [43] Pagani O, Azim Jr H. Pregnancy after breast cancer: myths and facts. *Breast Care*. 2012;7(3):210-4.
- [44] Leproux C, Seegers V, Patsouris A, Sauterey B. Success and risks of pregnancy after breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021;188(3):593-600.
- [45] Morgan S, Anderson R, Gourley C, Wallace W, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Human reproduction update*. 2012;18(5):525-35.
- [46] Berliere M, Duhoux FP, Dalenc F, Baurain JF, Dellevigne L, Galant C, et al. Tamoxifen and ovarian function. *PLoS One*. 2013;8(6):e66616.
- [47] Perz J, Ussher J, Gilbert E. Loss, uncertainty, or acceptance: subjective experience of changes to fertility after breast cancer. *European journal of cancer care*. 2014;23(4):514-22.
- [48] Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, Ginsburg ES, Schapira L, Come SE, et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(11):1151.
- [49] Kang M, Chun YS, Park HK, Cho EK, Jung J, Kim Y. Subsequent pregnancy and long-term safety after breast cancer: a retrospective analysis of Korean health insurance data. *Annals of surgical treatment and research*. 2022;102(2):73-82.
- [50] Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, Desai M, Petrek JA, Hiatt RA, et al. Is pregnancy after breast cancer safe? *The breast journal*. 2010;16(4):404-11.

- [51] Ronn R, Holzer H. Breast cancer and fertility: an update. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2015;9(3):285-93.
- [52] Pagani O, Partridge A, Korde L, Badve S, Bartlett J, Albain K, et al. Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am. *Breast cancer research and treatment*. 2011;129(2):309-17.
- [53] 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. *Surgical Oncology*. 2010;19(1):e47-55.
- [54] Barthelmes L, Gateley C. Tamoxifen and pregnancy. *The Breast*. 2004;13(6):446-51.
- [55] Labrosse J, Lecourt A, Hours A, Sebbag C, Toussaint A, Laas E, et al. Time to pregnancy, obstetrical and neonatal outcomes after breast cancer: a study from the Maternity Network for Young Breast Cancer Patients. *Cancers*. 2021;13(5):1070.
- [56] Jacob L, Kalder M, Arabin B, Kostev K. Impact of prior breast cancer on mode of delivery and pregnancy-associated disorders: a retrospective analysis of subsequent pregnancy outcomes. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2017;143:1069-74.
- [57] Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer—a population-based cohort study from Sweden. *PLoS medicine*. 2006;3(9):e336.
- [58] De Bree E, Makrigiannakis A, Askoxylakis J, Melissas J, Tsiftsis DD. Pregnancy after breast cancer. A comprehensive review. *Journal of surgical oncology*. 2010;101(6):534-42.
- [59] Gorman JR, Usita PM, Madlensky L, Pierce JP. A qualitative investigation of breast cancer survivors' experiences with breastfeeding. *Journal of Cancer Survivorship*. 2009;3:181-91.
- [60] Azim Jr HA, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *European journal of cancer*. 2011;47(1):74-83.
- [61] Azim HA, Peccatori FA, De Azambuja E, Piccart MJ. Motherhood after breast cancer: searching for la dolce vita. *Expert review of anticancer therapy*. 2011;11(2):287-98.
- [62] Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer*. 2004;100(3):465-9.
- [63] Valachis A, Tsali L, Pesce LL, Polyzos NP, Dimitriadis C, Tsalis K, et al. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstetrical & gynecological survey*.

2010;65(12):786-93.

- [64] Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, Hoekstra H, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013;24:vi160-70.
- [65] Azim Jr HA, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(1):73.
- [66] Asztalos S, Gann PH, Hayes MK, Nonn L, Beam CA, Dai Y, et al. Gene Expression Patterns in the Human Breast after Pregnancy Human Breast Gene Expression Patterns after Pregnancy. *Cancer prevention research*. 2010;3(3):301-11.
- [67] Lambertini M, Ameye L, Hamy AS, Zingarello A, Poorvu PD, Carrasco E, et al. Pregnancy after breast cancer in patients with germline BRCA mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(26):3012-23.
- [68] Maksimenko J, Irmejs A, Gardovskis J. Pregnancy after breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2022;20(1):1-7.