



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CAROLINA PUZZI FERNANDES

CUIDANDO DE GESTANTES COM CÂNCER:
EXPERIÊNCIA EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA

*TAKING CARE OF PREGNANT WOMEN WITH CANCER: EXPERIENCE IN A
REFERENCE CENTER*

CAMPINAS

2019

CAROLINA PUZZI FERNANDES

**CUIDANDO DE GESTANTES COM CÂNCER:
EXPERIÊNCIA EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA**

*TAKING CARE OF PREGNANT WOMEN WITH CANCER: EXPERIENCE IN A
REFERENCE CENTER*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências da Saúde, na área de Saúde Materna e Perinatal.

Dissertation presented to the Post Graduate Program in Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, State University of Campinas - UNICAMP to obtain the Master's degree in concentration area of Maternal and Perinatal Health.

ORIENTADORA: MARIA LAURA COSTA DO NASCIMENTO

CO-ORIENTADORA: FERNANDA GARANHANI DE CASTRO SURITA

ESTE ARQUIVO DIGITAL CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA CAROLINA PUZZI FERNANDES, E ORIENTADA PELA PROFA. DRA. MARIA LAURA COSTA DO NASCIMENTO.

CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

P991c Puzzi-Fernandes, Carolina, 1984-
Cuidando de gestantes com câncer : experiência em serviço de referência / Carolina Puzzi Fernandes. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Maria Laura Costa do Nascimento.
Coorientador: Fernanda Garanhani de Castro Surita.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias. 2. Gravidez. 3. Morbidade materna grave. I. Nascimento, Maria Laura Costa do, 1979-. II. Surita, Fernanda Garanhani de Castro, 1964-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Taking care of pregnant women with cancer : experience in a reference center

Palavras-chave em inglês:

Neoplasms

Pregnancy

Severe maternal morbidity

Área de concentração: Saúde Materna e Perinatal

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Maria Laura Costa do Nascimento [Orientador]

César Cabello dos Santos

Rodrigo Pauperio Soares Camargo

Data de defesa: 31-05-2019

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-0691-8571>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/3424041584701805>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

CAROLINA PUZZI FERNANDES

ORIENTADOR: PROFA. DRA. MARIA LAURA COSTA DO NASCIMENTO

COORIENTADOR: PROFA. DRA. FERNANDA GARANHANI DE CASTRO SURITA

MEMBROS:

1. PROF. DRA. MARIA LAURA COSTA DO NASCIMENTO

2. PROF. DR. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

3. PROF. DR. RODRIGO PAUPERIO SOARES DE CAMARGO

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa na FCM..

Data: 31 de maio de 2019

AGRADECIMENTOS

Esta dissertação é fruto de anos de trabalho e dedicação que só foram possíveis devido ao apoio incondicional de pessoas que me cercam, formando o alicerce necessário para que eu pudesse crescer e produzi-la.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer aos meus pais, Alberto e Angela, e minha irmã Débora por me amarem incondicionalmente, sempre me incentivando. Eles me ensinaram a sonhar e essa dissertação é fruto de um desses sonhos. Eles sempre viram o melhor em mim, sempre me cobraram para que eu oferecesse meu melhor ao mundo. Eles me fizeram desejar me aperfeiçoar constantemente pelas diferentes profissões que experimentei até que eu pudesse encontrar meu lugar na Medicina e na Ginecologia e Obstetrícia, onde pude me sentir feliz e realizada.

Ao meu marido, André, que se tornou meu porto seguro nos últimos anos, me apoiando em cada passo e em cada conquista, mas também em cada momento difícil, me ajudando a erguer a cabeça e a seguir em frente sempre que necessário. Por me fazer rir, por me fazer sentir segura e capaz de qualquer coisa com ele a meu lado.

Ao meu filhote, Gabriel, ainda aqui dentro, que mesmo sem ter nascido já me estimula a ser uma pessoa melhor e a querer construir um mundo melhor e mais humano onde ele possa crescer e se desenvolver como pessoa.

Às minhas orientadoras, Prof. Dra Maria Laura e Prof. Dra. Fernanda, minhas “mães de pesquisa” desde que eu era uma aluninha graduanda de Medicina. Por toda paciência de me introduzir nesse mundo novo, por me apoiarem e estarem sempre ao meu lado não importando dia e horário. Por estarem sempre disponíveis, por acreditarem em mim e me guiarem para meu aperfeiçoamento como pessoa e pesquisadora.

Aos meus colegas de trabalho e turma de mestrado, em especial ao José Paulo, por ser meu “irmão mais velho de pesquisa”, que, mesmo sem nenhuma obrigação, sempre se mostrou disposto a ajudar nas minhas inexperiências em pesquisa, sempre paciente, calmo e sorridente. A todos os meus amigos que me ajudaram direta e indiretamente, por me proporcionarem momentos de descontração, por escutarem meus lamentos e por me ajudarem a passar por momentos de tormenta em direção à calma.

A todas as pacientes que participaram desta pesquisa e com as quais eu me deparei ao longo da minha jornada de formação como médica, por me tornarem mais humana, por me ensinarem a entender que existem diferentes perspectivas sobre o mesmo assunto,

por me ensinarem a valorizar a vida com todas as suas atribuições e por me darem a oportunidade de servir, amparar e consolar.

Aos meus professores, ao departamento de Tocoginecologia e a todos que me ajudaram direta e indiretamente nessa caminhada de dois anos e que ela possa ser só o começo de uma longa jornada!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

RESUMO

Introdução: Neoplasias são importante problema de saúde pública. Aumento da incidência global, a inserção da mulher no mercado de trabalho e aumento da idade materna na primeira gestação tornam mais frequente associação entre câncer e gestação. Neste contexto, é fundamental a sistematização dos conhecimentos e preparação das equipes de saúde para lidar com a complexidade destes casos. **Objetivos:** Descrever resultados maternos e perinatais de mulheres diagnosticadas com neoplasia concomitante ou antecedente de neoplasia seguidas em pré-natal especializado em serviço de referência e comparar desfechos em casos com doença ativa durante a gestação e casos em remissão. **Métodos:** Realizados dois estudos. O primeiro consiste em coorte retrospectiva de mulheres acompanhadas em pré-natal especializado apresentavam antecedente de neoplasia ou tiveram neoplasia diagnosticada durante a gravidez. Os dados foram coletados de prontuário médico, em banco de dados específico, análise estatística com variáveis contínuas (média e desvio padrão) e variáveis categóricas (medidas de frequência). Realizada comparação entre casos com atividade de doença durante a gravidez e remissão da neoplasia (teste de t-student para variáveis contínuas e teste de qui-quadrado para variáveis categóricas). O segundo estudo consistiu num relato de caso de duas gestantes com neoplasia de mama com desfechos opostos. **Resultados:** No primeiro estudo, 66 mulheres foram incluídas (período de cinco anos). Tipos mais frequentes de câncer: mama (33%), hematológico (21%), sistema nervoso central (11%), colo do útero (9%) e ovário (5%). 39 gestantes (59%) apresentaram neoplasia ativa e 26 receberam tratamento oncológico durante a gestação. Vinte e três (32,8%) apresentaram parto vaginal. Quatro mulheres necessitaram de Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) no puerpério imediato. Dezoito (29,5%) tiveram parto no termo, 59% dos recém-nascidos apresentaram peso adequado para idade gestacional e um caso apresentou escore de APGAR menor que sete no quinto minuto de vida. Houve um óbito fetal intra-útero. O grupo com neoplasia ativa durante a gestação mostrou maiores taxas de parto prematuro e baixo peso ao nascer com significância estatística ($p=0.03$ e $p<0.01$ 95% IC, respectivamente). Segundo estudo descreve dois casos de carcinoma ductal invasivo, diagnosticados no primeiro trimestre de gravidez. Caso 1 com receptores hormonais e HER2 positivo, submetido a cirurgia e quimioterapia durante a gestação, parto normal induzido às 38 semanas e feto termo, com peso adequado para idade gestacional, APGAR 9/10. Caso 2 com neoplasia triplo negativa, submetida a quimioterapia durante gestação, pré-natal sem complicações, com cesárea eletiva por apresentação pélvica programada com 39 semanas. Óbito fetal com 38 semanas por amniorrexe prematura e corioamnionite, com parto vaginal. Realizou mastectomia no pós-parto, com progressão local da doença e óbito em 8 meses após o parto. **Conclusões:** Principais tipos de neoplasia foram mama, hematológica, sistema nervoso central, colo do útero e ovário. Gestantes com neoplasia ativa durante a gestação apresentaram maiores taxas de parto prematuro e baixo peso ao nascer do que aquelas em remissão. Predominância de bons resultados perinatais, com rigorosa vigilância e acompanhamento multidisciplinar, diagnóstico e tratamento oportunos, valorização dos sintomas e atenção às apresentações atípicas das patologias, por serem de gestações com mais risco de resultado adverso.

Palavras-chave: neoplasia, gravidez, câncer, morbidade materna grave

ABSTRACT

Introduction Cancer is an important public health concern. The increase in overall incidence, the insertion of women in the job market and increase in maternal age at first pregnancy contribute for increasing frequency of association between cancer and pregnancy. It's fundamental to systematize the knowledge and preparation by the health teams to deal with the complexity of these cases. **Objectives** To describe maternal and perinatal outcomes of women diagnosed with concomitant cancer or history of cancer followed at the specialized antenatal care of the State University of Campinas, comparing active disease during pregnancy and remission of neoplasia. **Methods** Two studies were carried out. The first is a retrospective cohort of women diagnosed with concomitant cancer or history of cancer followed at a referral center. Data were retrieved from medical records. Continuous variables were presented as mean and standard deviation, while categorical variables presented as frequency. A comparison among women with active disease during pregnancy and those who were in remission was also proposed using t-student and chi-square tests. A comparison was made between cases with active disease during pregnancy and remission of neoplasia (t-student test for continuous variables and chi-square test for categorical variables). The second study consisted of a case report of two pregnant women with breast cancer diagnosed during pregnancy, with opposite outcomes. **Results** First study with 66 women (5-year period). The most frequent types of cancer were: breast (33%), hematologic (21%), brain (11%), cervix (9%) and ovarian (5%). Thirty-nine participants (59%) had active disease and 26 received oncological treatment during pregnancy. Twenty-three (34,8%) had a vaginal delivery. Four women needed ICU (Intensive Care Unit) in the immediate postpartum period. Eighteen (29,5%) deliveries were at term, most newborns (59%) with adequate weight for gestational age and one case presented APGAR score lower than seven in fifth minute of life. There was one stillbirth. The active cancer during pregnancy group showed a higher rate of preterm birth and lower birthweight with significant statistical difference ($p=0.03$ and $p<0.01$ 95% CI, respectively). Second study describes two cases of invasive ductal carcinoma diagnosed in first trimester of pregnancy. Case 1 with hormonal receptors and HER2 positive, undergoing surgery and chemotherapy during pregnancy, with normal delivery induced at 38 weeks and newborn with adequate weight for gestational age, APGAR 9/10. Case 2 with triple negative neoplasia, submitted to chemotherapy during pregnancy, with elective cesarean section programmed to 39-week, due to breech presentation. Fetal death with 38 weeks due to premature rupture of membranes and chorioamnionitis with vaginal delivery. She performed postpartum mastectomy, with local progression of the disease. The patient died eight months postpartum. **Conclusions** Main types of neoplasia were breast, hematologic, central nervous system, cervix and ovary. Women with active neoplasia during pregnancy had higher rates of preterm birth and low birth weight than those in remission. Our results demonstrated predominance of good perinatal results, with rigorous surveillance and multidisciplinary follow-up, timely diagnosis and treatment, evaluation of symptoms and attention to atypical presentations of pathologies, since they represent pregnancies with more risk of adverse outcome.

Key-words: neoplasm, pregnancy, cancer, severe maternal morbidity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG - *American College of Gynecology and Obstetrics*

AIG – Adequado para Idade Gestacional

CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CAISM-UNICAMP - Centro de Atenção Integral a Saúde da Mulher da Universidade

Estadual de Campinas - Hospital Professor Dr. José Aristodemo Pinotti

CI – *Confidence Interval*

DM – Diabetes Mellitus

ER – *Estrogen Receptor*

GA – *Gestational Age*

GIG – Grande para Idade Gestacional

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

IMC – Índice de Massa Corpórea

IC – Intervalo de Confiança

ICU – *Intensive Care Unit*

IDC – *Invasive Ductal Carcinoma*

IDU – *Intrauterine devices*

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

ITU – Infecção do Trato Urinário

LES – Lupus Eritematoso Sistêmico

MRI – *Magnetic Resonance Imaging*

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PABC - *Pregnancy Associated Breast Cancer*

PIG - Pequeno para Idade Gestacional

PR – *Progesterone Receptor*

SINASC – Sistema de Informação de Nascidos Vivos

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

WHO – World Health Organization

Sumário

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 Contextualização	11
1.2 Desafios da prática clínica	12
1.3 Possibilidades de tratamento oncológico durante gestação	13
1.4 Seguimento obstétrico da gestação com neoplasia associada	18
1.4 Desfechos fetais e seguimento a longo prazo.....	19
1.5 Prognóstico e sobrevida	20
1.6 Justificativa	21
2. OBJETIVOS	22
2.1 Objetivo geral	22
2.2 Objetivos específicos.....	22
3. METODOLOGIA.....	23
3.1 Objetivo específico 1 – Estudo observacional	23
3.1.1 Desenho do estudo	23
3.1.2 Local do estudo	23
3.1.3 Coleta de dados	23
3.1.4 Variáveis e Conceitos.....	24
3.1.5 Análise estatística.....	26
3.1.6 Aspectos éticos	27
3.2 Objetivo específico 2 – Relato de casos	27
4. RESULTADOS	28
4.1 ARTIGO 1	29
4.2 ARTIGO 2	44
5. DISCUSSÃO	59
6. CONCLUSÕES.....	64
7. REFERÊNCIAS.....	65
8. ANEXOS	68
ANEXO 1 – Ficha de coleta de dados do Artigo 1.....	68
ANEXO 2 – Aprovação Comitê de Ética.....	70
ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Relato de Casos.....	71
ANEXO 4 – CARTA DE SUBMISSAO DOS ARTIGOS A PERIÓDICOS.....	72

1. INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização

As neoplasias são consideradas, na atualidade, um importante problema de saúde pública mundial, sobretudo pelo aumento progressivo na incidência dos diferentes tipos de câncer (1), resultado de um envelhecimento populacional global associado às mudanças no estilo de vida.

Esta problemática é importante sobretudo em países em desenvolvimento, pela dificuldade de acesso a serviços de saúde, pelo elevado número de mortes ocasionado pelas neoplasias, mas principalmente pela morbidade imposta àqueles que não morrem da doença, bem como pelos elevados custos do tratamento, internações e aposentadorias por incapacidade (2,3).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 70% das mortes por câncer ocorrem nos países em desenvolvimento, sendo que 40% de todos os casos de neoplasia poderiam ser prevenidos ou curados se detectados em estágios iniciais (2). Em 2012, estima-se que houve 14 milhões de casos novos de neoplasia no mundo, sendo 60% deles em países subdesenvolvidos e 8 milhões de mortes relacionadas ao câncer (2). Na América Latina, estimou-se 1,1 milhão de casos novos de câncer (exceto câncer de pele do tipo não melanoma), sendo o câncer de mama o tipo mais incidente em mulheres (2).

Em concordância, a estimativa de 2018 do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) acredita que os países subdesenvolvidos serão responsáveis por 80% dos mais de 20 milhões de casos novos de câncer estimados para 2025 (3). Para o Brasil, estimava-se que entre 2018-2019, ocorreriam 600 mil casos novos de câncer, sendo metade deles em mulheres (3).

Neste contexto de aumento global no número de casos de neoplasias, destacam-se aquelas ocorridas em mulheres em idade fértil (cerca de 20 a 30% de todos os casos de câncer incidente em mulheres) e, dentre elas, existe um número pequeno mas não negligenciável de mulheres que tiveram diagnóstico de câncer durante a gestação ou que, no decorrer do tratamento/seguimento de uma neoplasia, acabaram engravidando, sendo

um consenso na literatura que este número também vem aumentando progressivamente nas últimas décadas. Estima-se que as neoplasias associadas a gestação ocorram em 1 a cada 1000 gestações (4,5).

Os tipos de câncer mais comuns em mulheres segundo o Relatório Mundial de câncer da OMS são câncer de mama, colorretal, pulmonar, colo do útero e estômago. Destacando-se que o câncer de colo do útero e estômago apenas estão entre os mais prevalentes em países em desenvolvimento, devido às condições socioeconômicas mais desfavoráveis e ao precário acesso aos sistemas de saúde e prevenção (1).

Quando se observa os sítios primários de neoplasia em gestantes, este panorama tende a ser um pouco diferente, tendo como mais frequentes o câncer de mama, câncer de colo do útero, neoplasias hematológicas e melanoma (4, 5, 6).

1.2 Desafios da prática clínica

Quando estudados os casos de neoplasia associada a gravidez, o primeiro desafio configura o próprio diagnóstico do câncer, uma vez a gestação inicial pode configurar como um fator confundidor, justamente porque seus sinais e sintomas serem inespecíficos, podendo se apresentar de forma bastante similar aos sintomas de uma neoplasia ginecológica (4, 5, 6).

Uma vez realizado o diagnóstico, surge o segundo desafio: o estadiamento da neoplasia. De um modo geral, há uma tendência à utilização de uma conduta investigativa menos invasiva, pelo temor de causar danos ao concepto em formação (4). Um exemplo desta tendência é o estadiamento para o câncer de mama, enquanto neoplasia mais frequente em associação com a gestação e, conseqüentemente, o tipo de neoplasia que mais estudos existem sobre a temática. Assim sendo, a *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, para neoplasia mamária, propõe o estadiamento de todos os casos de tumores localmente avançados (a partir de T3 ou N1). Especificamente para gestação, é preconizada a realização de radiografia de tórax com proteção abdominal, ultrassonografia de abdome total e ressonância magnética para pesquisa de metástase

óssea, nos casos localmente avançados (7). Não é recomendada a realização de tomografia pela radiação envolvida na técnica e pelo potencial dano ao concepto.

Uma outra alternativa interessante de estadiamento para gestantes com neoplasia seria a utilização de ressonância magnética de corpo inteiro (8), entretanto este exame nem sempre está disponível na realidade dos países em desenvolvimento.

Realizado estadiamento, surge o terceiro desafio: a definição do melhor momento para instituição do tratamento oncológico e da melhor estratégia terapêutica a ser adotada. Em linhas gerais, é sempre preconizado que o tratamento oncológico da gestante seja sempre o mais próximo do tratamento considerado padrão-ouro para mulher não gestante e que seu início não seja atrasado pela presença da gestação, pelo impacto negativo na sobrevida da doença (7-11).

Mais uma vez exemplificando com o preconizado para o câncer de mama, tem-se como recomendação da NCCN, que, quando diagnosticada neoplasia no primeiro trimestre de gestação, deve-se realizar mastectomia associada a estadiamento axilar cirúrgico seguida de quimioterapia adjuvante com início no segundo trimestre de gestação seguida de radioterapia e imunoterapia, quando necessárias, apenas no puerpério. Já para os casos diagnosticados no segundo e terceiro trimestre, pode-se realizar a cirurgia de mastectomia ou cirurgia conservadora de mama, associada a estadiamento axilar cirúrgico, com as mesmas recomendações de tratamento adjuvante (7).

1.3 Possibilidades de tratamento oncológico durante gestação

De um modo geral, o tratamento cirúrgico constitui a modalidade terapêutica menos controversa de ser realizada durante a gestação, isso porque outras cirurgias não oncológicas já estão bem estabelecidas como passíveis de serem realizadas em mulheres gestantes. Assim, a realização de tratamento cirúrgico é recomendada em todos os trimestres da gestação, obedecendo as especificidades do sítio da neoplasia (6).

Para neoplasia de mama especificamente, não há grandes alterações para o tratamento cirúrgico, sendo desempenhadas as mesmas cirurgias para grávidas e não

gravidas (6). Um ponto controverso no tratamento cirúrgico do tratamento de câncer de mama é a realização da biópsia de linfonodo sentinela, a qual consiste em uma ferramenta importante no estadiamento do acometimento axilar. No entanto, devido ao potencial teratogênico do tecnécio, seu uso durante a gravidez é controverso. Apesar disso, os estudos mais recentes tendem a permitir seu uso, uma vez que não houve aumento significativo nas taxas de morte intrauterina, malformações e comprometimento mental (12,13).

Já para o câncer de ovário, recomenda-se apenas a biópsia durante a gestação com realização do tratamento cirúrgico no pós-parto, pela dificuldade de acesso das regiões anexiais pela presença do útero gravídico. A neoplasia de colo de útero também exige adequações ao tratamento, sendo possível a realização de conizações, traquelectomias e ressecção de linfonodos apenas até a metade do segundo trimestre, justamente pela dificuldade de acesso e o risco de desencadeamento de trabalho de parto prematuro após este período (6).

Com relação à anestesia, não há indicação de modificação do tipo de anestesia, entretanto deve-se ficar atento às mudanças fisiológicas que ocorrem no organismo materno durante a gestação e ao maior risco de eventos tromboembólicos. Quanto à profilaxia cirúrgica, as medicações utilizadas para não grávida são as mesmas da não-grávida, não havendo contraindicação ao uso de cefalosporinas, penicilinas ou mesmo clindamicina em caso de alergia às medicações anteriores (6).

Sobre o tratamento sistêmico, existem quatro principais modalidades: radioterapia, imunoterapia, hormonioterapia e a quimioterapia. Com relação especificamente sobre a radioterapia, é consenso na literatura que ela deve ser evitada durante todos os trimestres da gestação, devendo ser aplicada apenas no puerpério nos casos em que há indicação (9,10,11).

Esta contraindicação se deve ao potencial dano fetal que pode ser causado pela radioterapia, o qual varia de acordo com cada fase da gestação: se aplicada durante o período de implantação ovular (1 a 14 dias de gestação), pode causar morte do blastocisto; apresenta efeito teratogênico máximo no primeiro trimestre durante a organogênese (2ª a 12ª semanas), podendo ocasionar malformações graves e abortamento; enquanto que no segundo e terceiro trimestres (12 a 40 semanas), pode provocar desaceleração da

velocidade de crescimento fetal, bem como alterações cognitivas e comportamentais, microcefalia e lesões oculares (9).

A imunoterapia constitui uma importante linha de tratamento adjuvante contra as neoplasias na atualidade, sendo responsável por uma melhoria nas taxas de sobrevida de mulheres com tumores que expressavam os receptores alvo. Entretanto, ainda constitui modalidade de tratamento contraindicada durante a gestação, pela existência de poucos estudos que avaliam seu efeito no feto. Quando se consideram os estudos realizados, por exemplo, com o trastusumabe no tratamento câncer de mama, o qual constitui em um anticorpo monoclonal dirigido especificamente contra receptor Her2, parece haver uma tendência à ocorrência de anormalidades esqueléticas, hipoplasia pulmonar fetal, redução do líquido amniótico secundária a insuficiência renal fetal, bem como um maior risco de óbito fetal (11, 14).

A hormonioterapia, tendo como principais representantes o tamoxifeno e os inibidores de aromatase (anastrozol) para tratamento de câncer de mama, também são contraindicados durante a gestação. Ainda são escassos na literatura os casos de mulheres que receberam estes medicamentos durante a gestação, entretanto relatos de casos e séries de casos parecem apresentar maiores taxas de malformações craniofaciais e genitália ambígua (15).

Com relação a quimioterapia, recomenda-se não a realizar no primeiro trimestre de gestação, pelo maior risco de malformações graves e de abortamento (9, 12). Neste sentido, preconiza-se o segundo e terceiro trimestre como melhores períodos para administração desta terapia adjuvante, não sendo observadas malformações significativas nos estudos realizados, com índices de malformação similares aos da população geral (16, 9, 10).

Apesar de não documentadas malformações fetais permanentes, é descrito, como repercussões fetais, a ocorrência de maiores índices de restrição de crescimento fetal, maiores taxas de parto prematuro e de admissão em unidades de tratamento intensivo (UTI) neonatal e baixo peso ao nascer em recém-nascidos de gestantes que receberam algum tipo de quimioterapia. Porém a associação de causa e efeito ainda permanece inconclusiva (16), sendo preconizado, como fundamental para manutenção de desfechos maternos adequados, a administração de quimioterapia durante o segundo e terceiro

trimestres de gestação, com a suspensão do tratamento três a quatro semanas antes da data programada para o parto de modo a impedir o nascimento na vigência da mielossupressão transitória neonatal secundária à quimioterapia (10, 14, 16).

Dentre os principais quimioterápicos utilizados, antraciclinas (doxorubicina), taxanos e platinas são permitidos durante a gestação, consistindo na primeira escolha do tratamento de gestantes com neoplasia associada. É bem estabelecido na literatura que os antimetabólitos, como o metotrexate, são contraindicados em todos os trimestres da gestação, enquanto que a teratogenicidade do fluoracil ainda permanece inconclusiva (4, 15).

Observa-se, ainda, uma tendência ao aumento na frequência da instituição do tratamento quimioterápico durante a gestação ao longo dos anos, associada a uma tendência de aumento do número de gestações que terminam com um recém-nascido vivo e sem sequelas uma vez administrado tratamento oncológico adequado (16).

Ainda sobre o tratamento oncológico durante a gestação, deve-se considerar, ao realizá-lo, que as mudanças fisiológicas da gravidez podem afetar significativamente a farmacocinética e farmacodinâmica dos quimioterápicos, bem como a sensibilidade das células cancerígenas aos tratamentos administrados, devendo haver uma vigilância mais próxima e cautela na administração de novos quimioterápicos, sendo relevante a investigação e valorização de sintomas apresentados pelo paciente de modo a realizar diagnóstico precoce de progressão ou recidiva da doença (9).

Como a concomitância entre gravidez e neoplasia ocorre mais frequentemente em pacientes jovens, sobretudo abaixo de 40 anos de idade, é importante considerar a maior frequência da neoplasia associada a alterações genéticas nestas pacientes, como por exemplo a presença dos genes BRCA em associação com câncer de mama e ovário. Assim sendo, estas alterações moleculares podem conferir maior resistência ou sensibilidade aos tratamentos oncológicos sistêmicos instituídos, bem como modificar a eficácia e taxa de recidiva do tratamento cirúrgico, sendo um importante fator a ser considerado durante planejamento oncológico de modo a diminuir taxas de recidiva e aumentar as taxas de cura e sobrevida livre de doença. (17)

Especificamente para o câncer de mama, enquanto tipo mais incidente na concomitância neoplasia e gestação, um importante vertente do tratamento oncológico é

a reconstrução mamária, a qual vem ganhando cada vez mais espaço, como fundamental para recuperação e manutenção da autoestima destas mulheres, sobretudo num cenário no qual o câncer ocorre antes dos 45 anos de idade.

Assim sendo, de um modo geral, a reconstrução mamária pós-mastectomia tem sido realizada num segundo momento, após o término da gestação, de modo a diminuir o risco cirúrgico para o feto pelo prolongamento desnecessário do procedimento cirúrgico. Um outro motivo importante para reconstrução num segundo momento, é o fato da radioterapia ser contraindicada durante a gestação e realizada apenas após seu término, podendo causar danos na prótese inserida numa reconstrução mamária imediata. Deste modo, quando realizada alguma modalidade de reconstrução, é mais comum utilizar um expensor, o qual é trocado pela prótese definitiva após a gestação e após o término do tratamento oncológico completo. Questões relacionadas à modificação do tamanho da mama, ptose e alteração em coloração da pele e mamilos durante a gestação também devem ser consideradas antes durante a determinação do melhor momento para realização da reconstrução mamária nestas pacientes (18).

Apesar disso, alguns casos já têm sido descritos na literatura nos quais foram realizadas reconstruções imediatas, sem grande aumento do tempo cirúrgico e sem comprometer os desfechos obstétricos e fetais. Foram descritos casos em que houve o desencadeamento de contrações prematuras, mas as mesmas foram inibidas com tocolíticos, sem incidência de parto prematuro secundário a estes procedimentos (18).

Vale ressaltar, por fim, que apesar das tendências de tratamento oncológico descritas acima serem utilizadas na prática clínica atual, ainda há uma lacuna importante de estudos de maior poder estatístico que analisem as consequências para a mulher gestante com câncer, bem como para o conceito no momento do seu nascimento e no seu desenvolvimento neuropsicomotor ao longo da vida.

Destacando-se que tais estudos não são possíveis de serem realizados devido a baixa incidência da associação entre câncer e gestação, mas, principalmente, pela impossibilidade de, por restrições éticas, fornecer medicamento placebo ou deixar de fornecer tratamento oncológico adequado a uma mulher com o diagnóstico de câncer, pertencente a um grupo controle.

1.4 Seguimento obstétrico da gestação com neoplasia associada

A mulher com câncer concomitante à gestação ou antecedente de neoplasia em seguimento pós-tratamento é considerada portadora de uma gestação de alto risco, devendo, portanto, ser referenciada para centros especializados para realização do seguimento pré-natal sob a supervisão de equipe multidisciplinar, sempre com a difícil tarefa de definir o melhor momento para abordagem da doença durante a gestação e/ou interrupção da gravidez de modo a obter os menores danos para o feto, mas também com o menor prejuízo para sua sobrevivência global (6, 4, 18).

As consultas de pré-natal são realizadas de maneira mais frequente, de modo vigiar a ocorrência de sintomas maternos decorrentes do tratamento materno, bem como de vigiar a vitalidade fetal, com ecografia seriada associada a cardiotocografia em momento oportuno (18).

Considerando a via de parto, a presença da neoplasia em si não é contraindicação para o parto normal. Cada caso deve ser analisado individualmente, sendo indicada cesárea naqueles casos em que haja comprometimento da vitalidade fetal ou da integridade materna pela extensão da doença, como por exemplo a presença de uma metastase óssea com risco de fratura durante o trabalho de parto ou ainda a presença de um tumor de colo do útero que cause a obstrução do canal de parto (18, 19). Entretanto, apesar de ser possível a realização do parto normal em diversos casos, as gestantes com neoplasia associada parecem apresentar maiores maiores taxas de cesarea do que em mulheres sem neoplasia associada (20, 21).

Sobre o melhor momento para resolução da gestação ainda não é um consenso na literatura, parecendo haver uma tendência à resolução em torno de 38 semanas, cerca de 3 a 4 semanas após ter sido cessado o tratamento quimioterápico, quando indicado durante a gestação, evitando a mielossupressão fetal (6). Alguns estudos recomendam a análise anatomo-patológica da placenta como prática de rotina nas gestantes com neoplasia associada para investigação de metástases na placenta, apesar de sua rara ocorrência (4, 6). Ainda sobre o momento da resolução, parece haver a tendência evitar a prematuridade, uma vez que ela traz maiores sequelas para o recém-nascido do que a instituição do tratamento oncológico intra-útero de maneira adequada (11,19).

Também é relevante enfatizar a importância da retomada do tratamento oncológico após o término da gestação. A quimioterapia pode ser retomada alguns dias pós-parto normal e cerca de 30 dias após um parto cesarea sem complicações (6). No seguimento pós-parto também é fundamental a realização de uma consulta ginecológica em torno de quarenta dias pós-parto, na qual deve ser garantida a oferta de um método contraceptivo eficaz e de longo prazo, a fim de prevenir uma nova gestação durante o período de tratamento oncológico (22). Com relação à futuras gestações, se for o desejo da paciente, aconselha-se que a paciente aguarde o término do tratamento e pelo menos dois anos de seguimento livre de doença antes de tentar engravidar novamente (4).

A amamentação em mulheres que têm câncer de mama não é um consenso. Existe o temor teórico de que a proliferação do tecido mamário durante a lactação possa contribuir para o progresso do tumor pelo aumento da vascularização e fatores de crescimento hormonais. No entanto, até o momento, os estudos não mostraram um aumento do risco de recorrência de câncer de mama em mulheres que amamentaram após o tratamento (23, 24).

Assim sendo, relativo à lactação, apesar do reduzido número de estudos sobre a temática, tem-se que a supressão isolada da lactação não melhora o prognóstico para os casos de câncer de mama (25). Entretanto, para aquelas mulheres que irão realizar quimioterapia no puerpério, é recomendada a supressão da lactação pela passagem dos fármacos pelo leite materno. Nos casos específicos de concomitância entre câncer de mama e gestação, a supressão da lactação também é uma alternativa interessante nos casos que serão submetidos a cirurgia, justamente pela diminuição do tamanho e da vascularização das mamas (4, 6, 25).

1.4 Desfechos fetais e seguimento a longo prazo

Conforme já discutido, parece haver uma tendência na literatura à ocorrência da prematuridade iatrogênica, pelo temor do impacto na sobrevivência da gestante com câncer associado a não instituição do tratamento oncológico adequado. Entretanto, parece estar bem estabelecido na literatura de que a prematuridade iatrogênica deve ser evitada no cuidado destas mulheres, uma vez que ela parece trazer maiores sequelas para o recém-

nascido do que a instituição do tratamento oncológico intra-útero em momento oportuno e no regime de tratamento adequado (11,16, 19).

Apesar disso, parece haver uma maior frequência de partos pré-termo não iatrogênicos, baixo peso ao nascer e maiores taxas de admissão em UTI neonatal como desfechos fetais em gestantes com neoplasia associada (19). Porém a incidência de pequenos para idade gestacional e escore APGAR maior que 7 parecem apresentar as mesmas taxas das gestantes sem neoplasia associada (16, 26). Entretanto, os estudos ainda são bastante conflitantes com os resultados, apresentando desenhos diversos e evidências baseadas, na grande maioria das vezes, em estudos observacionais.

Um outro aspecto importante, são as possíveis sequelas a longo prazo e o impacto para o desenvolvimento neuropsicomotor dessas crianças que receberam tratamento quimioterápico intra-útero. Estudos recentes que realizaram seguimento destas crianças até 3 anos de idade não mostraram prejuízo no desenvolvimento cognitivo, neurológico e cardíaco, reafirmando a importância de realização de tratamento oncológico intra-útero nos segundo e terceiro trimestres de gestação (16, 19).

1.5 Prognóstico e sobrevida

Como já discutido anteriormente, a dificuldade de identificação de sintomas associada a propedêutica limitada pode funcionar como fator de atraso para o diagnóstico, impactando na sobrevida global destas mulheres. Entretanto mesmo nos casos em que o diagnóstico e tratamento são realizados de acordo com o preconizado pela literatura, os estudos indicam para uma menor sobrevida global e maior taxa de recorrências (27, 28). Também parece ser um consenso que a interrupção precoce da gestação pela presença da neoplasia materna não melhora o prognóstico (15, 29). Destaca-se ainda que a neoplasia diagnosticada no puerpério parece ser a que apresenta o pior prognóstico (21).

Outros fatores como a imunossupressão relativa ocasionada pela gestação, o aumento da vascularização em todo organismo e conseqüentemente no tumor durante a gestação e a maior exposição hormonal, sobretudo naqueles tumores hormônio-dependentes (como o câncer de mama, câncer de ovário e o melanoma) parecem ser

também responsáveis pela pior sobrevida das pacientes com neoplasia associada a gestação (6).

1.6 Justificativa

Diante do aumento significativo do número de casos de câncer, sobretudo em mulheres jovens houve um aumento da concomitância entre gestação e neoplasia. Assim sendo, observou-se, nos últimos cinco anos, um aumento no número de gestantes que passaram a ser referenciadas para o serviço no qual foi realizado o estudo, pela possibilidade de atendimento pré-natal mais especializado e realizado por equipe multidisciplinar, capaz de contemplar as diferentes necessidades destas pacientes especiais.

Surgiu, então, uma necessidade de sistematização e conhecimento das características destas gestantes, bem como dos desfechos alcançados. Isso porque, os estudos encontrados na literatura são heterogêneos tanto na elaboração do desenho de estudo como no estabelecimento de conceitos, talvez pela ainda pela relativa baixa frequência com que estes casos são encontrados na prática clínica. Mas também pela impossibilidade do desenvolvimento de estudos randomizados e com maior poder de generalização, devido às implicações éticas inerentes, realizar a análise das condutas tomadas e os desfechos obtidos, torna-se uma valiosa ferramenta para reflexão e aprendizado.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever resultados maternos e perinatais de mulheres diagnosticadas com neoplasia concomitante à gestação ou antecedente de neoplasia seguidas em pré-natal especializado em serviço de referência.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Conhecer e comparar os principais tipos de neoplasia, tratamentos oncológicos realizados, desfechos maternos e perinatais de mulheres que engravidaram com uma neoplasia ativa ou com antecedente pessoal de câncer (sem neoplasia ativa no momento da gestação) acompanhadas em pré-natal especializado.

2.2.2 Relatar dois casos de câncer de mama associado à gestação, com desfechos opostos maternos e perinatais.

3. METODOLOGIA

Para cada um dos objetivos específicos propostos, foi utilizada uma metodologia específica, estando elas especificadas abaixo.

3.1 Objetivo específico 1 – Estudo observacional

3.1.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte retrospectivo de mulheres grávidas com antecedente de neoplasia (em tratamento e/ou seguimento pós-tratamento) ou que tiveram uma neoplasia diagnosticada durante a gravidez. Estas mulheres tiveram seu pré-natal realizado em ambulatório especializado conduzido por equipe multidisciplinar no Hospital Professor Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral a Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas (CAISM-UNICAMP) no período de 2012 a 2017.

3.1.2 Local do estudo

O CAISM-UNICAMP é um centro de referência para a região sudoeste do estado de São Paulo, sendo responsável pelo seguimento pré-natal de gestações de alto risco, especializado em morbidades maternas graves sejam estas adquiridas no período pré-concepcional ou manifestas durante a gestação. Este hospital é considerado centro de referência para cerca de 40 cidades do Estado de São Paulo, compreendendo uma área de mais de 3 100 000 habitantes.

3.1.3 Coleta de dados

Casos foram identificados no ambulatório de pré-natal especializado do CAISM-UNICAMP, segundo planilha de controle de atendimento, mantida pelos pesquisadores responsáveis. Foram revisados prontuários destas mulheres, sendo preenchido um formulário criado especificamente para este estudo. Os dados foram coletados manualmente pela pesquisadora principal e inseridos num banco de dados do Excel 2.0.

Os formulários preenchidos foram revisados durante e após a coleta de dados, para realização de controle de qualidade e identificação de incongruências nos dados obtidos.

3.1.4 Variáveis e Conceitos

As variáveis utilizadas foram sociodemográficas, antecedentes pessoais e obstétricos, os tipos de neoplasia, tratamentos oferecidos, seguimento pré-natal, tipo e momento de parto, e também as relacionadas a resultados maternos e perinatais (anexo 1).

- idade da paciente: variável numérica representada em anos completos apresentados pela mulher no momento do parto.
- estado marital: variável categórica classificada em com e sem companheiro fixo.
- sítio primário da neoplasia: órgão acometido pela neoplasia originalmente
- presença de neoplasia ativa durante a gestação: caracterizada como sim ou não (gestantes com neoplasia ativa ou com antecedente de neoplasia e sem evidência de doença ativa durante a gestação).
- estadiamento da neoplasia: tumores serão classificados em estágio inicial e avançado de acordo com a classificação vigente para neoplasia em cada órgão.
- momento do diagnóstico da neoplasia diagnóstico da neoplasia foi realizado antes ou durante a gestação.
- tratamento oncológico: sim ou não. Foi avaliado se as pacientes receberam algum tipo de tratamento oncológico durante a gestação.
- tipo de tratamento oncológico: quimioterapia, radioterapia e cirurgia. É possível casos nos quais o sujeito foi submetido a mais de uma modalidade de terapia.
- metástase a distância: caracterizada como sim ou não. Determinação da presença ou ausência de metástase a distância após a realização do estadiamento oncológico.
- indicação de interrupção da gravidez: caracterizada como sim ou não. Esta variável se refere à indicação médica de interrupção da gravidez após a análise do quadro clínico, de maneira individualizada.
- uso de medicações durante a gravidez: foram nomeadas as medicações utilizadas pelos sujeitos durante a gestação, com exceção daquelas utilizadas no tratamento oncológico.
- comorbidades: foram nomeadas as comorbidades apresentadas pelos sujeitos da pesquisa.

- número prévio de gestações: variável numérica contínua referente ao número de gestações prévios já apresentados pelos sujeitos.
- número prévio de abortos: variável numérica contínua referente ao número de abortos prévios já apresentados pelos sujeitos.
- número prévio de cesáreas: variável numérica contínua referente ao número de partos cesárea prévios já apresentados pelos sujeitos.
- número prévio de partos normais: variável numérica contínua referente ao número de partos normais prévios já apresentados pelos sujeitos.
- complicações nas gestações anteriores: serão nomeadas as possíveis complicações apresentadas pelos sujeitos em gestações anteriores à estudada no presente estudo.
- gestação planejada: caracterizada como sim e não. Refere-se à realização de planejamento pré-concepcional da gestação em questão no estudo.
- idade gestacional de início do pré-natal: caracterizada em semanas completas e dias. Refere-se à idade gestacional em que se encontrava o sujeito em sua primeira consulta pré-natal, considerando, inclusive, se esta foi realizada em outro serviço que não o do estudo.
- número de consultas pré-natal
- presença de complicações durante a gestação estudada:
- presença de restrição de crescimento intra-útero
- presença de trabalho de parto prematuro:
- tipo de parto: denominada em parto vaginal e parto cesárea.
- ocorrência de trabalho de parto: caracterizada como sim ou não. Refere-se à ocorrência de trabalho de parto, independentemente da via final de parto (cesárea ou parto vaginal).
- início do trabalho de parto: caracterizado como espontâneo ou induzido. Refere-se à ocorrência ou não de indução de parto como forma de início de trabalho de parto.
- indicação do parto cesárea: nos casos em que ocorreu parto cesárea, foi especificada sua indicação.
- idade gestacional do recém-nascido no momento do parto: caracterizada em semanas completas e dias. Refere-se à idade gestacional calculada por amenorreia ou ultrassonografia precoce.
- peso do recém-nascido ao nascer: variável numérica contínua do peso em gramas do recém-nascido.
- estatura do recém-nascido: variável numérica contínua do peso em centímetros do recém-nascido.

- adequação do peso do recém-nascido ao nascer: caracterizada por adequado, pequeno ou grande para idade gestacional, de acordo com curvas vigentes.
- método de Capurro para identificação de idade gestacional: caracterizado em semanas completas e dias. Calculado pelo neonatologista na sala de parto no momento do nascimento.
- APGAR: score de zero a dez atribuído ao recém-nascido, pelo neonatologista na sala de parto, no primeiro e no quinto minutos de vida
- complicações neonatais: serão nomeadas as possíveis complicações neonatais apresentadas pelos recém-nascidos durante a internação no qual ocorreu o nascimento até o momento da alta.
- anticoncepção adotada: variável categórica na qual serão nomeadas as formas de anticoncepção adotadas pelos sujeitos da pesquisa.

3.1.5 Análise estatística

Foi realizada análise estatística descritiva, tendo como medidas estatísticas, medidas de posição (média, mínimo, mediana e máximo) para as variáveis quantitativas. Para as variáveis categóricas foram obtidas distribuições de frequências absolutas, relativas e acumuladas.

Após a análise descritiva inicial, as mulheres foram divididas em dois grupos: mulheres com câncer ativo durante a gravidez e mulheres com histórico de câncer sem doença ativa durante a gravidez (neoplasia em remissão). Uma análise comparativa foi realizada, sendo aplicado o teste t-student para variáveis contínuas e o teste qui-quadrado para variáveis categóricas.

Os dois grupos tiveram as seguintes variáveis comparadas: etnia, planejamento da gestação, paridade (primeira gravidez ou não), via de parto, internação na UTI, taxa de parto prematuro, natimortos, peso ao nascer, adequação do peso do recém-nascido à idade gestacional, escore APGAR de 5 minutos, admissão neonatal na UTI.

3.1.6 Aspectos éticos

O presente estudo cumpriu os princípios presentes na Declaração de Helsinque e na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, seguindo as diretrizes e normas estabelecidas para pesquisa envolvendo seres humanos. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) sob o número CAAE: 20692913.6.0000.5404 (Anexo 2).

3.2 Objetivo específico 2 – Relato de casos

Realizado relato de dois casos de câncer de mama diagnosticados em concomitância com a gestação (primeiro trimestre), os quais apresentaram desfechos opostos. Ambos os casos foram acompanhados no ambulatório especializado conduzido por equipe multidisciplinar no CAISM-UNICAMP, tendo o seguimento oncológico e parto também realizados na mesma instituição. Ambas as participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 3).

4. RESULTADOS

Os resultados da presente dissertação serão apresentados na forma de artigos científicos os quais foram submetidos a periódicos (Anexo 4). Cada artigo refere-se a um objetivo específico.

Artigo 1 - Awareness towards an increasing concern during pregnancy: maternal and perinatal outcomes of women with cancer (Anexo 4)

Carolina Puzzi Fernandes
Fernanda Garanhani Surita
Carolina Schentinni
Mary Angela Parpinelli
José Paulo Guida
Maria Laura Costa

Artigo 2 – Flip the coin: the happy and the sad stories in pregnancy associated breast cancer (Anexo 4)

Carolina Puzzi Fernandes
Fernanda Garanhani Surita
Mary Angela Parpinelli
Maria Laura Costa
Mariana Viza

4.1 ARTIGO 1

Research Article

Awareness towards an increasing concern during pregnancy: maternal and perinatal outcomes of women with cancer

Puzzi-Fernandes C¹, Costa ML¹, Surita FG¹, Schentinni C¹, Parpinelli MA¹, Guida JP¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas (UNICAMP), School of Medical Sciences, Campinas, São Paulo, Brazil.

***Corresponding author:**

Maria Laura Costa

Department of Obstetrics & Gynecology, State University of Campinas.

Alexander Fleming, 101, 13083-881, Campinas-SP, Brazil.

Telephone: +55-19-352193042, FAX: +55-19-35219304

E-mail: lauracosta.unicamp@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: The increased incidence of cancer in women of childbearing age and the improvements on treatment, with preserved fertility, have led to more frequent association between cancer and pregnancy. The aim of this study is to describe the main types of cancer, timing of diagnosis, oncological treatments, maternal and perinatal outcomes of women who became pregnant with an associated cancer, and compare cases of active disease and cases of remission. **Materials and Methods:** retrospective cohort of women followed at a referral center due to a previous history of cancer or who had cancer diagnosed during pregnancy. Data on sociodemographic information, obstetric history, types of neoplasia, treatments offered, antenatal follow up, maternal and perinatal outcomes were retrieved from medical chart review. A descriptive analysis was performed. A comparison among women with active disease during pregnancy and those who were in remission was also proposed using t-student and chi-square tests. **Results:** 66 women were included in a 5-year period. The most frequent types of cancer were: breast (33%), hematologic (21%), brain (11%), cervix (9%) and ovarian (5%). Thirty-nine participants (59%) had active disease and 26 received oncological treatment during pregnancy. Twenty-three (34,8%) had a vaginal delivery. Four women needed ICU (Intensive Care Unit) in the immediate postpartum period. Eighteen (29,5%) deliveries were at term, most newborns (59%) with adequate weight for gestational age and only one case presented APGAR score lower than seven in the fifth minute of life. There was only one stillbirth. The active invasive cancer during pregnancy group showed a higher rate of preterm birth and lower birthweight with significant statistical difference ($p=0.03$ and $p<0.01$ 95% CI, respectively). **Conclusion:** The increase in cases of cancer and their association with pregnancy poses a challenge on how to maintain optimal oncologic treatment during gestation. This study presents favorable maternal and perinatal outcomes in women treated during pregnancy, with close surveillance and multiprofessional follow-up. It showed that women with pregnancy associated to an active invasive cancer are more likely to have a preterm birth and newborns with lower birthweight.

Key-words: pregnancy, cancer, neoplasms, breast cancer, prematurity, chemotherapy

INTRODUCTION

Cancer is currently considered a major public health issue worldwide, with increasing numbers and associated mortality and morbidity (1). The World Health Organization (WHO) estimates that 70% of all cancer deaths occur in low and middle-income countries and 40% of all cancers could be prevented or cured if detected early. In 2012, there were 14 million estimated new cases of cancer in the world, 60% of them in low-income settings, and 8 million cancer-related deaths (1-3). The Brazilian National Institute of Cancer (INCA) shows similar data in its 2018's report, estimating that between 2018 and 2019, there will be 600 thousand new cases of cancer in Brazil, half of them in women (1).

About 20-30% of cases of cancer in women occur in reproductive age, younger than 45 years old, with relevant impact on their future fertility and family planning (4). Among these patients, there has been an increasing number of women who had a diagnosis of cancer during pregnancy or who, during cancer treatment or follow-up, eventually became pregnant (4,5).

The most common types of cancer in women according to the WHO World Cancer Report are breast, colorectal, lung, cervix and stomach cancer (3). When the primary sites of neoplasia are observed in pregnant women, this scenario tends to be somewhat different, with breast cancer, cervical cancer, lymphoma and melanoma being the most frequent (4, 5, 6).

The coexistence between pregnancy and cancer present challenges to clinical practice, creating a unique clinical scenario. The first step is to guarantee accurate diagnosis, since many cancer symptoms can be mistaken by physiological changes of pregnancy. Difficulties to identify symptoms and stage the disease may delay the diagnosis of cancer and consequently the beginning of treatment. This delay has a negative impact on the time of survival of these women, both overall survival and disease-free survival (7, 8). The investigation is frequently suboptimal, due to restrictions in image tests and contrasts during pregnancy, in order to preserve the fetus. Furthermore, tumor biomarkers and other laboratory tests have decreased accuracy during pregnancy (4). Maternal treatment should not be delayed by pregnancy, prematurity brings more risks and sequels to the newborn than oncological treatment (9).

Advances in cancer management improved survivor and cure rates of different kinds of neoplasia, mainly in women in reproductive age, increasing the frequency of this

situation. It remains unclear in the literature whether these women have a higher frequency of negative maternal, perinatal and clinical outcomes than the general population. Thus, this study aims to describe the main types of cancer, timing of diagnosis, oncological treatments, maternal and perinatal outcomes of women pregnant with cancer, in a referral center and compare women with active disease and those who were in remission during pregnancy.

MATERIALS AND METHODS

Retrospective cohort study of women with cancer diagnosed before or during pregnancy who were followed at the Women's Hospital at the University of Campinas, Brazil, from 2012 to 2017, a referral center for obstetrics, gynecology and gynecological oncology. This hospital is considered reference for about 40 cities in the southeastern Brazil, for a catchment area of 3,100,000 inhabitants.

Analyses was performed considering data retrieved from medical chart review, and inserted in specific excel spreadsheet. The variables considered were sociodemographic information, medical and obstetric history, types of neoplasia, treatments offered, antenatal follow up, maternal outcomes, childbirth and perinatal outcomes. A descriptive analysis was performed, using with Epiinfo software, with results presented in mean, median and frequency.

Furthermore, women were divided in two groups: women with active cancer during pregnancy and women with history of cancer with no active disease during pregnancy, remission. A comparative analysis was t-student test for continuous variables and chi-square test for categorical variables.

The two groups had the following variables compared: ethnicity, pregnancy planning, parity (first pregnancy or not), route of delivery, maternal Intensive Care Unit (ICU) admission, preterm delivery rate, stillbirths, adequacy of newborn weight for gestational age, birth weight, 5-minute APGAR score, neonatal admission to ICU.

This project was approved by the local Research Ethics Committee (number CAAE: 20692913.6.0000.5404) and informed consent was waived since data collection was retrospective, with no further intervention.

RESULTS

Eighty-five women with a suspect tumor diagnose during or previously pregnancy were considered. We excluded 19 cases of benign tumor, borderline tumor and in situ carcinoma. The 66 remaining cases of primary invasive cancer diagnosed previously or during pregnancy were considered for information on antenatal care, childbirth and postpartum (Figure 1). Their main characteristics are presented in table 1. Women were overall white (83%), with a partner (88%), employed (61%). Most pregnancies were not planned (70%) and only 14 (21%) were primiparous.

Considering oncological status during antenatal care, 59% (39 participants) had active disease and 41% (27 participants) were in remission, on routine follow-up after treatment. Of the 39 women that had pregnancy concomitant to an active neoplasia, 17 (43,5%) got pregnant during oncological treatment and 22 (56,5%) had the neoplasia diagnosed concomitant with pregnancy (neoplasia diagnosed during antenatal care or pregnancy diagnosed during oncological visits). Thirteen (20%) had systemic disease and the main sites of metastasis were lung and lymph nodes.

Overall, most common types of neoplasia were breast cancer (33%), hematologic (21%), brain (11%), cervix (9%), ovarian (5%), choriocarcinoma (5%), sarcoma (5%) and 11% of other types of cancer such as thyroid, kidney, skin, lung and pharynx.

Of the 66 considered women, 26 underwent oncological treatment during pregnancy (39% when considering all women and 67% of patients with active disease). The moment and kind of treatment received among women with active disease are described in table 2, divided by cancer type. The women with remission didn't receive any treatment, they only performed follow-up exams.

Data on childbirth was also retrieved. Sixty-one women delivered at the study institution. Of these, twenty-three (37,7%) had a vaginal delivery, of which 20 spontaneous onset and 3 induced. Among the cesarean sections, most cases were due to breech presentation, induction failure, functional dystocia or repeat c-section. Only eleven patients had the c-section indicated by the neoplasia underlying condition (to perform oncological treatment concomitant to c-section or in cases in which the labor was contraindicated by the severity of the neoplasia), corresponding to 28,9% of cesareans.

Four women needed to be admitted to the Intensive Care Unit (ICU) in the immediate postpartum period. One of them had myocarditis postpartum with full recovery. The second one had urinary sepsis. The third one only went to ICU for post-

operative care due to a Wertheim-Meiggs surgery and the fourth one had mediastinal sarcoma with acute respiratory insufficiency that was further controlled.

Perinatal outcomes were also described. There were 18 preterm deliveries (27,5%), nine due to spontaneous preterm labor, one because of premature rupture of membranes, one due to maternal condition not associated with neoplasia (preeclampsia) and seven due to severity of clinical disease due to cancer. Low birthweight (less than 2500g) occurred in 9 (13,5%) newborns, but most of them presented adequate weight for gestational age (36 newborns – 59%). Only one case presented APGAR score lower than seven in the fifth minute of life.

Considering neonatal complications, eight (13%) of the 61 infants presented some complication. Five of them went to neonatal ICU because of prematurity, three of them had respiratory discomfort treated in the delivery room without ICU admission. There was one stillbirth at term, due to premature rupture of membranes with chorioamnionitis.

Postpartum assessment was possible for 44 women (66,6%): 24 underwent tubal ligation at delivery, 4 had been submitted to hysterectomy, 9 intrauterine devices (IUDs) were placed postpartum, 6 women initiated hormonal contraceptive methods (progestin only and combined contraception), 1 chose to use only condom. During the review of medical records, we obtained the information that six maternal deaths occurred until one year after the childbirth. We were unable to retrieve the causes of these deaths, for all cases, since long term follow-up and survival rates were not part of the objectives of this study.

The comparison of two groups (active invasive cancer during pregnancy versus remission disease) is presented in table 4. It showed a significant difference in terms of preterm birth rate, higher among active invasive cancer group (p 0.03 95% CI). The birthweight was significantly lower in the group of active invasive cancer (p <0.01). The other variables compared (ethnicity, pregnancy planning, parity (first pregnancy or not), delivery route, maternal ICU admission, preterm delivery, stillbirths, adequacy of newborn weight to gestational age, birth weight, APGAR, neonatal admission in ICU) did not present statistical significant differences among cases with and without active disease.

DISCUSSION

The significant improvement in treatments offered for each specific type of neoplasia as well as the increase on its incidence, especially in the younger age, has increased the number of women with a history of neoplasia that survive through reproductive age and who can become pregnant and also of women who present gestation in the presence of an active disease (1,10). We present an overview of cases followed at a referral center, with 66 cases in a five-year period and overall good perinatal outcomes, even in the group with active invasive cancer during pregnancy.

Our study presented as the most frequent cancer types: breast cancer, hematological neoplasms, brain and cervical cancer. Previous studies have reported breast cancer, lymphoma and melanoma as the main kind of cancers associated to pregnancy (4, 5, 6). There may be divergence over the order of incidence but the most common types are breast and hematological cancer. However, in this study, skin cancer did not appear among the most common, despite its high incidence in Brazil. One possible explanation is that melanoma is frequently diagnosed in early stages and without systemic involvement and with low recurrence; consequently, many times these patients end up not being referred to the high-risk prenatal care (12).

In this study, the majority of considered women had an unplanned pregnancy, reflecting a possible health service delay. Care focused on the cancer treatment, failing to evaluate and counsel on contraception during follow-up and treatment, especially those younger than 40 years old.

Considering contraceptive choice in the postpartum, the women in our study accepted or presented a preference towards definitive or long-term methods because of the risk inherent to the baseline condition, in agreement with recommendations by the American College of Gynecology and Obstetrics (ACOG), as a fundamental initiative to reduce unplanned pregnancies that may impose maternal-fetal risk (13).

Contraception and fertility among women with cancer has been discussed. It seems that infertility rates are modestly higher in cancer survivors. These rates depend mainly of the type of cancer treatment receive for these women that can cause ovarian aging, impaired uterine function, and/or changes in hypothalamic-pituitary-ovarian axis. Especially about contraception, most studies show that cancer survivors tend to have suboptimal rates of using contraception during treatment and follow-up, and they have also lower rates of using highly effective contraception methods (14,15).

Most patients in the study (23 of the 39 participants with active invasive cancer - 59%) received oncological treatment during gestation, in agreement with recommendations in the literature, which support treatment should not be delayed by the diagnosis of gestation, since this delay has negative impact on their survival (7,8). Prematurity brings more risk to the health and life of newborns than the potential side effects of maternal cancer treatment (9).

Regarding maternal outcomes and route of delivery, the rate of cesarean section was much higher than that recommended by the World Health Organization, which recommends 10 to 15% of cesarean rates (16). However, when comparing the cesarean delivery rates found in the present study with the rate presented by the state of São Paulo in the year 2014 according to the Information System for Live Births (SINASC), we noticed a lower rate: 57,6% presented in the study and 61% presented by the state of São Paulo (17). A Brazilian study evaluated cesarean rates in the period from 2009 to 2013, in the same hospital of our study, and the cesarean rate was 46.6% (18).

Prematurity complicated around one fourth of our sample (total of 18 newborn, 8 late preterm with 34 weeks or more). It seems to be a tendency in literature that pregnancy associated cancer has higher rates of preterm delivery. An important study published in Lancet that studied a 20-year international cohort of 1170 women pregnancies associated cancer, showed 48% of preterm deliveries, but these rates can reach 80% of preterm delivery in some studies (19,20).

As previously discussed, the difficulty of identifying symptoms associated with limited propaedeutic tends delay the diagnosis and treatment, impacting the overall survival of women with pregnancy associated to cancer. However, even in cases where the diagnosis and treatment are performed according to the literature, they seem to have a lower overall survival and higher rates of recurrences (7, 8). Early pregnancy interruption does not improve the prognosis (21, 22). Neoplasia diagnosed in the puerperium seems to be the one with the worst prognosis (23).

However, it is important to highlight that the existing studies compare the survival of women with cancer associated with pregnancy with those without associated neoplasia. Thus, more studies are needed comparing pregnant women with active neoplasia and those with cancer in remission, as it's done in the present study.

More studies are needed to evaluate the risk of fetal malformations as well as the possible short and long-term effects on the newborns of mothers who received different types of chemotherapy. There is a tendency to avoid chemotherapy in the first trimester,

with preference towards second trimester as the best period for treatment, reducing the risk of fetal malformations by not administering chemotherapy during organogenesis, but also avoiding its use near delivery in order to minimize hematological and immune changes in the newborn (6,24).

An important outcome of pregnancy associated with cancer is the occurrence of abortion spontaneous or voluntary, even though it seems to be a consensus that interruption of pregnancy doesn't improve prognosis (25). However, this complication was not evaluated in the present study, since the participants were followed in the specialized prenatal care, and it is not possible to evaluate the pregnancies that may have evolved to pregnancy loss before the onset of prenatal care at the referral center.

Nonetheless, this study presented a positive result in perinatal outcomes, 98% of the pregnancies ended with a livebirth and mostly at term. In consensus with this result, a recent Lancet study showed 88% of livebirth among such women (19). Close surveillance and multiprofessional antenatal care are key to guarantee such outcomes.

The only case of stillbirth shown in our study was due to chorioamnionitis, after a non-diagnosed rupture of membranes at term (38 weeks). The patient did not recognize the symptoms and delayed seeking for hospital care, what most likely contributed to the negative pregnancy outcome described.

The concomitance between cancer and gestation is still an event considered rare, which makes it difficult to elaborate a large cohort. Especially in a country like Brazil where we do not have a national database. Therefore the limited number of cases is the main limitation of this study, together with the fact that it is a retrospective cohort, with data obtained from medical records, being limited by the data that they contain.

Another specific limitation of cohort studies is the loss of participants during follow-up. We started our study with 66 participants, although only 61 gave birth at the site of the study (almost 10% loss), limiting the data obtained on maternal and neonatal outcome.

Also related to neonatal outcomes, the reported complications were restricted to those who were presented in the delivery room, since when hospitalized in a neonatal ICU, newborns receive their own specific medical records that were able to be not retrieved. It would be interesting as an object of a subsequent study to follow up these children to assess long-term outcomes.

However, precisely because Brazil doesn't have a national database, studies like this are important to demonstrate the specificities of the challenges faced in middle

incoming countries, that can differ in several aspects from the European studies because of the social and health conditions. Therefore, the importance of this study lies in the report of increasing numbers of pregnancies in patients with cancer. It is key to have a multidisciplinary team prepared to deal with the complications and dilemmas inherent to this condition. Awareness towards this condition is needed, among health professionals and among women and Public policies are needed, in order to standardize treatment and create routine flow for medical assessment to provide quick access to specialized multidisciplinary teams, prepared to offer quality maternal clinical and antenatal care.

DECLARATION OF INTEREST STATEMENT

The authors of this article declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Nacional Institute of Cancer Jose Alencar Gomes da Silva. INCA's estimation 2018: cancer's incidence in Brazil. INCA, 2017.
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016. 388: 1459-544
3. Stewart B W, Wild C P et al. World Cancer Report 2014. World Health Organization, 2014.
4. Salani, R, Billingsley C.C, Crafton S M. Cancer and Pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014. 221 (1): 7-14
5. Anderson TM, Johansson A L, Fredriksson I, Lambe M. Cancer during pregnancy and the postpartum period: a population-based study. *Cancer* 2015. 121 (12): 2072-7
6. Schunemann Jr E, Urban C A, Lima R S, Rabinovich I, Spautz CC. Radiotherapy and Chemotherapy in the treatment of cancer during pregnancy – literature review. *Brazilian Journal of Cancerology*, 2007. 53 (1): 31-46.
7. Johansson AL et al. Increased mortality in women with breast cancer detected during pregnancy and different periods postpartum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Sep; 20 (9): 1865-72

8. Azim Jr H A et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treatment Reviews* 38 (2012) 834–842.
9. Amant F et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 2015. 373 (19):1824-34
10. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016. 388: 1459-544
11. Ministry of Health. Attention to Low Risk Prenatal Care. Publisher of the Ministry of Health, 2012. Dimatos DC, Duarte FO, Machado RS, Vieira VJ, Vasconcellos ZAA. Cutaneous Melanoma in Brasil. *Santa Catarina Files of Medicine*. 2009. 38 (1): 14-19
12. Van Dorp W et al. Reproductive Function and Outcomes in Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Review. *Journal of Clinical Oncology*, 2018; 36 (21): 2169-2180
13. Committee on Gynecologic Practice Long-Acting Reversible Contraception Working Group. Committee Opinion No. 642: increasing access to contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. *ObstetGynecol* 2015;126(4): e44–e48
14. Faubion S S et al. Surveillance and Care of the Gynecologic Cancer Survivor. *Journal of Women Health*, 2015; 24(11): 900-905
15. Shliakhtsitsava K et al. Best Practices in Counseling Young Female Cancer Survivors on Reproductive Health. *SeminReprod Med*. 2017; 35(4): 378–389
16. World Health Organization. WHO declaration of cesarean rates. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/ RHR/15.02)
17. Escalante J J C, Rabello Neto D L. Consolidation of the Information System on Live Births - 2011. General Coordination of Information and Epidemiological Analysis. 2013
18. Ferreira E C, Pacagnella R C, Costa ML, Cecatti J G. The Robson tem-group classification system for appraising deliveries at a tertiary referral hospital in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Jun;129(3):236-9.
19. Haan J et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet*, 2018; 19: 337-346.

20. Hartnett K P et al. The risk of preterm birth and growth restriction in pregnancy after cancer. *International Journal of Cancer*, 2017; 141(11): 2187-2196.
21. Rovera F et al. Management of breast cancer during pregnancy. *Internacional Journal of Surgery*. 2013. 11(S1): s64-s68
22. National Institute of Cancer. Treatment of advanced breast cancer during pregnancy. Version of december, 2017. Available in <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/pregnancy-breast-treatment-pdq#section/13>
23. Sule EA, Ewemade F. Managment of pregnancy associated breast cancer with chemoterapy in a developing country. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2015; 17: 117–120.
24. Creel L M, Gregory S, McNeal C J, Beeram M R, Krauss D R. Multicenter neonatal databases: trends in research uses. *BMC Res Notes*. 2017. 10:42
25. Melan K et al. Pregnancy-associated-cancer in the French West Indies (Martinique): maternal and neonatal outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2017. 17:334

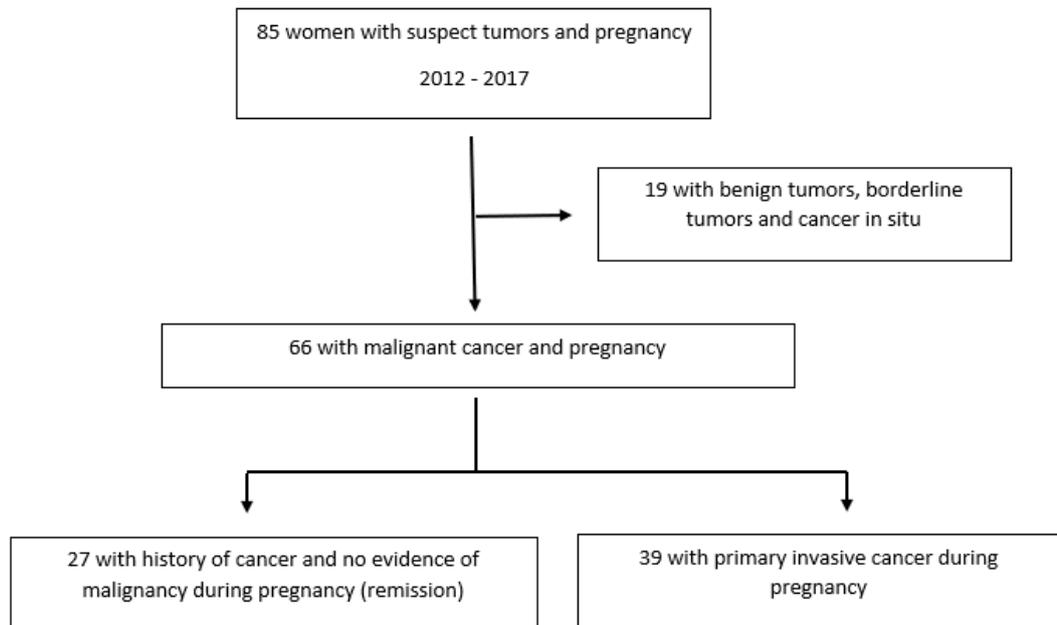
Figure 1. Flowchart of included cases

Table 1. Sociodemographic, obstetric, clinical characteristics and neonatal outcomes of included women (n= 66).

Variables	
Age	
Mean (Range)	30,7 (16-44)
Ethnicity	
White	55 (83%)
Non-white	11 (17%)
Education^a	
Primary or less	19 (29%)
High school	31 (47%)
University	6 (9%)
Employment^b	
Employee	40 (61%)
Unemployed	18 (27%)
Marital Status^c	
With a partner	58 (88%)
Without a partner	6 (9%)
Activity of disease	
Active	27 (41%)
Remission	39 (59%)
Delivery *d	
Vaginal	23 (35%)
Cesarean Section	38 (57,5%)
Preterm delivery*d	
Yes	18 (27,5%)
No	43 (65%)
Low birthweight *d	
Yes	9 (13,5%)
No	52 (79%)
Neonatal complications *d	
Yes	8 (12%)
No	53 (80,5%)
Missing - *a = 10 (15%); *b=8 (12%); *c=2 (3%); *d = 5 (7,5%)	

Table 2. Active primary invasive cancer during pregnancy: overview of treatment by cancer type

	CANCER TYPE							
	Breast	Cervix	Ovarian	Choriocarcinoma	Hematologic	Brain	Sarcoma	Others
Total of cases	22	6	3	3	14	7	3	8
Active disease	15	6	2	1	8	3	3	1
No treatment	6	2	0	1	2	2	2	1
KIND OF TREATMENT								
Only Surgery	1	1	1	0	1	1	0	0
Only Chemo	3	2	0	0	3	0	1	0
Surgery + Chemo	5	1	1	0	0	0	0	0
Radio	0	0	0	0	0	0	0	0
Imuno	0	0	0	0	1	0	0	0
Imuno + Chemo	0	0	0	0	1	0	0	0
Surgical treatment during birth	1	3	1	0	0	0	0	0
Treatment after pregnancy	13	5	1	1	8	3	1	1
Chemo = chemotherapy; Radio = radiotherapy; Imuno = immunotherapy								

Table 3. Comparison among women with active invasive cancer versus remission group during pregnancy

	Active invasive cancer	Remission	P
N	39	27	
Age	30.90±6.43	30.78±6.36	0.94
Planned Pregnancy			0.2383
Yes	9 (23.08)	11 (40.74)	
No	29 (74.36)	16 (59.26)	
Missing	1 (2.56)	0	
First pregnancy			0.497
Yes	10 (25.64)	5 (18.52)	
No	29 (74.36)	22 (81.48)	
Delivery			0.498
Vaginal	12 (30.77)	11 (40.74)	
Cesarean	23 (58.97)	15 (55.56)	
ICU admission			0.574
Yes	3 (8.11)	1 (3.7)	
No	31 (83.78)	25 (92.59)	
Stillbirth			0.4987
No	37 (94.87)	27 (100)	
Yes	1 (2.56)	0 (0)	
Preterm birth			0.03
No	19 (50)	22 (81.48)	
Yes	14 (36.84)	4 (14.81)	
Weight adequacy to Gestacional age			0.37
Small	1 (2.56)	2 (7.41)	
Adequate	29 (74.36)	21 (77.78)	
Big	3 (7.69)	3 (11.11)	
Weight	2450±1054	3150±815	<0.01
First minute APGAR score			0.270
<7	4 (10.26)	2 (7.14)	
≥7	29 (74.36)	24 (88.89)	
Fifth minute APGAR score			0.138
<7	2 (5.13)	0	
≥7	31 (79.49)	26 (96.30)	
Neonatal complications			0.156
Yes	8 (20.51)	2 (8.0)	
No	26 (66.67)	22 (88.0)	

T-student test for continuous variables and chi-square test for categorical variables

4.2 ARTIGO 2

Case Report

Flip the coin: the happy and the sad stories in pregnancy associated breast cancer

Puzzi-Fernandes C¹, Costa ML¹, Surita FG¹, Parpinelli MA¹, Viza, M¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas (UNICAMP), School of Medical Sciences, Campinas, São Paulo, Brazil.

***Corresponding author:**

Maria Laura Costa

Department of Obstetrics & Gynecology, State University of Campinas

R. Alexander Fleming, 101, 13083-881, Campinas-SP, Brazil.

Telephone: +55-19-352193042, FAX: +55-19-35219304

E-mail: lauracosta.unicamp@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer currently is the most frequent neoplasm in women, also during pregnancy. Women with breast cancer associated to pregnancy present a worse survival. We present two cases with opposite outcomes. **Case report:** two patients with concomitant gestational breast cancer, diagnosed in the first trimester, both with a prior term gestation without complications and with no relevant personal or family history. Case 1 with invasive ductal carcinoma (IDC), with hormonal and HER2-positive receptors, underwent surgical and chemotherapeutic treatment during pregnancy, followed by chemotherapy and immunotherapy in the postpartum period; case 2 with triple negative IDC and underwent chemotherapy during gestation; surgical treatment, chemotherapy and radiotherapy in the puerperium. Both attended high-risk antenatal care, serial ultrasound and cardiotocography assessment after 30 weeks, without abnormalities. Case 1 had induced labor and vaginal birth at 38 weeks, with a newborn of adequate weight, APGAR score of 9/10. Case 2, had an elective cesarean section scheduled for 39 weeks, due to breech presentation, but complicated at 38 weeks, with fetal death, due to premature rupture of the membrane with chorioamnionitis, progressing to spontaneous vaginal birth, and treated with antibiotic therapy. After pregnancy, the neoplasia advanced, despite the oncological treatment. The patient died eight months postpartum. **Comments:** Cancer during gestation leads to a high risk pregnancy, with greater association with adverse outcomes. Early diagnosis, individualized treatment in a timely manner and follow-up by a multidisciplinary team are essential, considering atypical presentation of severity symptoms. Pregnancy should not delay oncological treatment.

Keywords: breast cancer, pregnancy, maternal morbidity

BACKGROUND

Breast cancer is currently the most frequent neoplasm in women. Therefore, it's considered an important public health problem, with notable increase in its overall incidence, as well as an increase in the incidence of cancer and pregnancy concomitance. This tendency can be explained by the insertion of women in the job market and the consequent increase in maternal age in the first gestation (1,2,3,4).

Pregnancy associated breast cancer (PABC), that is defined as breast cancer diagnosed during pregnancy or one year following delivery (4,5,6), is still considered a relatively rare clinical presentation, being present in 1:10.000 to 1:3.000 pregnancies (6).

Several factors seem to be related to the survival of these women with pregnancy associated cancer. Among those: the moment of the diagnosis and the beginning of treatment, as well as the histological type of the tumor, its hormonal profile and the lymphonodes involvement at the moment of the diagnosis. However, it seems to be a consensus in the literature that these women present worse survival than those who did not present a pregnancy associated neoplasia (2,4).

The following cases represent both, a positive and a negative outcome among patients who diagnosed breast cancer concomitant with gestation in the first trimester of pregnancy, receiving individualized oncologic treatment, as well as antenatal follow-up with a specialized multidisciplinary team. Both women signed an informed consent form authorising the description of their cases.

CASE 1 – THE GOOD

A 26-year-old patient, who had a history of a previous vaginal delivery 8 years ago, menarche at age 12, without any previous medical condition and no family history of neoplasia.

Diagnosis and Oncological Follow-up

The patient started follow-up due to a left breast nodule noted in the last 6 months. In her first oncology medical visit, she was diagnosed with a concomitant, non-planned gestation of 7 weeks and 5 days by amenorrhea. On physical examination, the left nipple was retracted with destruction of the areolo-papillary complex and a stiff mass of approximately 4.0 x 5.0 cm. Right breast, axilla and supraclavicular fossa without any

abnormal finding. The nodule was classified as Birads 4, that is a suspected radiological alteration for malignancy that requires a biopsy (7). A core biopsy was performed and revealed an invasive ductal carcinoma, positive for estrogen and progesterone hormone receptors and also Her2 positive. Further staging investigation presented no evidence of metastasis, with a clinical stage of T4bN0M0.

Patient was submitted to a Madden mastectomy, at gestational age of 9 weeks and 5 days, followed by adjuvant chemotherapy, from 14 weeks and up to three weeks before delivery. Four cycles were performed with cyclophosphamide-associated doxorubicin every 21 days, followed by seven weekly sessions with paclitaxel. For cardiotoxicity surveillance, an echocardiogram was performed in the third trimester of pregnancy, with a normal result.

Obstetric follow-up

The first high-risk antenatal care visit occurred at 10 weeks' gestation, maintaining regular follow-up until delivery. Serial ultrasound examinations were performed presenting good fetal vitality and adequate growth parameters. She underwent morphological ultrasonography at 22 weeks with no abnormalities. Because of the administration of chemotherapeutic drugs with potential cardiotoxic effect, fetal echocardiography was performed at 21 weeks of gestation, with normal findings. Fetal vitality was also evaluated, with weekly cardiotocography after 30 weeks.

Patient presented adequate weight gain during pregnancy and did not present significant side effects of chemotherapy, periodic laboratory exams for toxicity surveillance were performed and normal.

She was admitted to the maternity hospital at a gestational age of 38 weeks for induction of labor. Cervical preparation with a cervical Foley catheter, followed by two tablets of 25mcg prostaglandin, were employed for cervical preparation and induction. Patient received combined analgesia (spinal and epidural) with 7 cm of cervical dilation and progressed to a vaginal delivery on the second day of induction. The newborn had adequate weight for gestational age, APGAR 9/10. Immediately postpartum, the patient was submitted to a periumbilical tubal ligation, previously consented.

Patient had lactation inhibited on the first day postpartum with cabergoline due to the need for continuity with the chemotherapy treatment with taxanes, a class of drugs with excretion in breast milk. Patient and newborn were discharged 48 hours postpartum

and attended the postpartum medical visit 60 days after delivery, without complaints and normal physical exam.

Oncological follow-up after delivery

Chemotherapy with paclitaxel was resumed 30 days postpartum. It was associated with immunotherapy with trastuzumab (Her2 receptor positive tumor). In the postpartum period, staging tests were again performed, with no metastases diagnosed. The patient was also referred to radiotherapy for complementation of her breast cancer treatment to ascertain chemical castration. Currently, there is no evidence of disease eighteen months after delivery.

CASE 2 – THE SAD

A 27-year-old female patient with a history of a previous cesarean delivery 1 year prior, with no record of comorbidities and no family history of neoplasia.

Oncological follow-up

She started her medical follow-up because of a painful nodule perceived two months before, diagnosed with a concomitant pregnancy (at 12 weeks of gestational age by amenorrhea). She was submitted to an ultrasound that classified the lesion as Birads 4. On her physical examination, a stiff nodule with 2 cm in the inferior-lateral quadrant of her left breast. Left axilla with hardened lymphnode suggestive of neoplastic involvement. Right breast, right axilla and supraclavicular fossa were apparently free of palpable nodules. Core biopsy of the nodule was performed, resulting in invasive ductal carcinoma, triple negative, ki67 70%, presenting initial staging T2N1M0.

Neoadjuvant chemotherapy was started at 15 weeks' gestation, and consisted of four cycles every 21 days of doxorubicin associated with cyclophosphamide, followed by 11 weekly cycles with paclitaxel-associated carboplatin, with significant reduction of tumor mass. Chemotherapy was discontinued at 35 weeks' gestation and delivery was scheduled at 39 weeks of gestation.

Obstetric follow-up

The patient started high-risk antenatal care at 15 weeks of pregnancy, maintaining regular follow-up until delivery. Serial ultrasounds were performed which demonstrated

adequate fetal vitality and growth patterns. Fetal echocardiography was also normal. There were no fetal malformations diagnosed. She also performed weekly cardiotocography from 30 weeks on for fetal assessment. Patient presented adequate weight gain during gestation, without significant side effects of chemotherapy. Periodic laboratory exams (total blood count, liver and renal function) were performed for toxicity surveillance, without abnormalities.

Patient had a cesarean section scheduled for 39 weeks, due to breech presentation of the fetus. However, with a gestational age of 38 weeks and 3 days, she presented to the emergency room with a complaint of reduced fetal movement. Fetal death was diagnosed. Gynecological examination confirmed premature rupture of membranes and meconial amniotic fluid, with signs of infection (chorioamnionitis). When questioned, the patient said that she had noticed vaginal fluid loss for the last couple of days, but thought it was a normal discharge.

Patient progressed to spontaneous vaginal delivery in. She received antibiotic therapy for chorioamnionitis (gentamicin with clindamycin).

At the postpartum medical visit, the patient was diagnosed with a new episode of infection (endometritis). She was hospitalized again for intravenous antibiotic therapy (ampicillin, metronidazole and gentamicin). At a subsequent visit, with no further signs of infection, a copper IUD was inserted to guarantee long-term contraception during the neoplasia treatment.

Oncological follow-up after delivery

Fifteen days after delivery, chemotherapy was resumed with weekly cycles of carboplatin and paclitaxel. After 30 days of chemotherapy, local disease progression was diagnosed. The primary tumor increased in size, forming a mass that occupied the entire affected breast, spreading to the ipsilateral axilla. Cycles of cyclophosphamide doxorubicin chemotherapy were then initiated.

Two months after delivery, she underwent surgical treatment with Madden radical mastectomy, under general anesthesia. Anatomopathological analysis confirmed the progression of neoplasia and the lymphnode metastasis of the disease in the ipsilateral axilla to the tumor. One month after surgery (four months after delivery), she presented recurrence in the surgical scar region. Two months after the surgery, chemotherapy was restarted, associated with radiotherapy and cabecitabine.

Unfortunately she progressed with pleural, pulmonary and bone metastases complicated by pleural effusion. She was submitted to a pleurodesis procedure for relief of respiratory discomfort secondary to neoplastic pleural effusion.

However, she further evolved with respiratory distress followed by respiratory failure. Eight months after childbirth, exclusive palliative care was instituted, after a joint discussion with the patient and her close relatives. She died three days later.

Table 1- Clinical characteristics, oncological and obstetric follow-up of the described cases

	Case 1	Case 2
Age	26 years	27 years
Parity	One previous delivery	One previous cesarean
GA at diagnosis	7 weeks + 5 days	12 weeks
Inicial clinical staging	T4bN0M0	T2N1M0
Tumor histology	Invasive Ductal Carcinoma	Invasive Ductal Carcinoma
Hormonal profile	Positive	negative ER e PR
HER2	Positive	Negative
Cirurgical treatment	Madden Mastectomy during pregnancy (GA = 9+5)	Madden Mastectomy 100 days postpartum
Chemotherapy	cyclophosphamide-associated doxorubicin and paclitaxel	cyclophosphamide-associated doxorubicin and paclitaxel associated carboplatina
Trastusumabe	yes, postpartum	No
Radiotherapy	yes, postpartum	yes, postpartum
Tamoxifeno	yes, postpartum	No
GA at delivery	38+0	38+3
Type of delivery	Vaginal	Vaginal
Perinatal outcome	fetus term, adequated weight for gestational age, APGAR 9/10	stillbirth at 38 weeks
Postnatal contraception	tubal ligation	copper IUD
Disease progression	Absent	Present
Maternal death one year postpartum follow-up	No	Yes (8 months postpartum)

GA = gestacional age; PR = progesterone receptor; ER = estrogen receptor.

DISCUSSION

The diagnosis of breast cancer with concomitant gestation is a challenge, since the symptoms of the disease and metastasis may be confunded with physiological symptoms of an initial pregnancy (3). In both described cases, there was no delay in diagnosis,

possibly due to the more advanced stage of the disease. However, both presented unplanned pregnancies, that happened even after they had noticed a breast lump.

It is important to emphasize that pregnancies associated with breast cancer are considered high-risk pregnancies, with a higher frequency of adverse maternal-perinatal outcome. Therefore, once the diagnose is performed, it's essential to follow these patients in a high-risk specialized center, by multidisciplinary teams with regular maternal and fetal monitoring to increase chances of positive outcomes (8,9).

Considering methods for disease staging, there is a tendency to use less invasive procedures, due to the fear of fetal compromise (10). Although controversial, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), recommends for breast cancer, staging of all cases of locally advanced tumors, from T3 or N1 (11). For pregnant women, chest X-ray with abdominal protection, total abdomen ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) for locally advanced cases of bone metastasis are recommended (9). In both described cases, the ultrasound was used as a staging method for the evaluation of the upper abdomen and pelvis, chest radiography was also performed, as recommended by international guidelines.

Another interesting alternative for disease staging for pregnant women with neoplasia would be the use of whole body MRI (12). However it is not always available in low and middle income settings and the combination of chest X-ray associated with upper abdomen and pelvis ultrasound were valuable to define the diagnosis and treatment in both cases.

After adequate staging, it is necessary to define the best oncological treatment, always recommending that the type of treatment instituted should be as close as possible to the non-pregnant patient (11,12). Thus, NCCN recommends that when a neoplasm is diagnosed in the first trimester of pregnancy, a mastectomy associated with surgical axillary staging followed by adjuvant chemotherapy should be performed, starting in the second trimester of pregnancy. Radiotherapy and immunotherapy, when necessary, should only be performed in the postpartum. For cases diagnosed during second and third trimesters, mastectomy or conservative breast surgery may be performed, associated with surgical axillary staging, with the same recommendations for adjuvant treatment (11).

In PABC cases, it's comun to delay reconstruction to after pregnancy. The objective is to minimize the cirurgical risk at the expense of a cosmetic result. Despite of this concern, there are cases reported in literatura that didn't presented cirurgical or

obstetric complications. Therefore, it remains a conduct that must be individualized in each case (13).

Sentinel lymph node biopsy is an important tool in the staging of axillary involvement in women with breast cancer. However, because of the teratogenic potential of technetium, its use during pregnancy is controversial. Despite this, the most recent studies tend to allow its use, since there was no significant increase in rates of intrauterine death, malformations and mental impairment (14-16)

Immunotherapy, represented by trastusumab, a monoclonal antibody directed specifically against Her2 receptor, is currently an important adjuvant line of treatment against breast cancer. It has been responsible for an improvement in the survival rates of women with tumors expressing such receptor. However, it is still a modality of treatment contraindicated during gestation, due to the existence of few studies evaluating its effect and safety for the fetus. It has been associated to skeletal abnormalities, fetal pulmonary hypoplasia, reduction of amniotic fluid, as well as an increased risk of fetal death; when used during pregnancy (17).

Chemotherapy, is normally not recommended in the first trimester of pregnancy, due to increased risk of severe malformations and abortion (3). The second and third trimesters are the best periods for the administration of this adjuvant therapy, and no significant malformations were described, with rates similar to those of the general population (3, 17). Specifically for breast neoplasia, it is recommended to use similar treatment to those applied to non-pregnant women (14). Anthracyclines (cyclophosphamide and doxorubicin), along with taxanes, are considered the first line of chemotherapy treatment for breast cancer also for pregnant women. (14, 18-22).

Although, the occurrence of higher rates of fetal growth restriction and low birth weight in women who have received some type of chemotherapy during the second and third trimesters of gestation are described as negative fetal repercussions. Overall, the recommendation is to suspend treatment three to four weeks prior to the expected date of delivery in order to prevent neonatal transitional myelosuppression secondary to chemotherapy (17).

It should also be considered that the physiological changes of pregnancy can significantly affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of chemotherapeutics, as well as the sensitivity of the cancer cells to the medication administered, with the need for a closer surveillance and caution in the administration of new chemotherapeutic drugs.

The investigation and evaluation of all symptoms presented by the patient is key in order to carry out an early diagnosis of disease progression or relapse (3).

In both cases, patients underwent chemotherapy with similar regimens in the second and third trimesters of gestation, with fetuses showing no evidence of intrauterine growth restriction or fetal malformations and at birth adequate weight for gestational age. The absence of apparent fetal malformations was confirmed after delivery.

Specifically considering the second case, it's possible that chemotherapy influenced the patient's immune response, which presented an oligosymptomatic response in both intra-uterine infection episodes (during pregnancy and postpartum), delaying diagnosis and also early institution of treatment.

Considering the route of delivery, there is no contraindication towards vaginal birth. When possible, induction of labor and vaginal delivery should be attempted. However, there are higher rates of cesarean sections in pregnancies associated with the occurrence of a neoplasm or in women who became pregnant after cancer treatment (23,24).

Breastfeeding in women who have breast cancer is not a consensus. There is the theoretical fear that breast tissue proliferation during lactation may contribute to the progress of the tumor by increased vascularization and hormonal growth factors. However, to date, studies have not shown an increased risk of recurrence of breast cancer in women who breastfed after treatment (7,25). Suppression of lactation doesn't seem to improve prognosis of breast cancer survivals (24).

In general, breastfeeding is allowed for breast cancer patients, except for those who have indications for continuous treatment with chemotherapy, immunotherapy or hormone therapy in the postpartum period, because of the passage of these chemicals into breast milk. Another situation in which lactation inhibition is indicated is when the patient will be submitted to surgery postpartum. Breastfeeding, as already stated, promotes an important breast neovascularization, which would increase technical difficulty and bleeding of a surgical procedure (9,24,25)

It is also relevant to emphasize the importance of resumption of oncological treatment after the end of gestation, as well as the postpartum medical visit, which should ensure the provision of an effective and long-term contraceptive method, in order to prevent a new gestation during the treatment of cancer. In both cases described this was guaranteed (case 1 with tubal ligation and case 2 with copper IUD).

Regarding the moment of pregnancy's interruption in patients with associated neoplasia, it's a consensus in literature that prematurity should be avoided since it brings more harm to fetus than the oncologic treatment (9). The early interruption of gestation due to the presence of maternal pathology should be analyzed according to the severity of each case. However, there is no consensus in the literature about its implications on patient survival. However, there is a trend in the literature that early discontinuation does not improve survival (26,27).

The best gestational age for termination of pregnancy isn't also a consensus in literature, with a tendency to deliver at around 38 weeks (9,27-29). Case 2 had the delivery programmed at 39 weeks, and the patient was carefully oriented about signs of labor, signs of alertness and strict control of fetal movement. Vitality was also assessed by weekly cardiotocography. However, maybe because the patient presented an oligosymptomatic condition (perhaps due to impaired immune response by the chemotherapy treatment) associated with the fact that she lived a few hours away from the hospital, with greater difficulty of access, may have contributed to not recognizing the symptoms and delayed seeking for hospital care, resulting in the negative pregnancy outcome described.

Regarding the prognosis, PABC seems to have worse overall prognosis, worse disease free survival and higher rates of relapse / progression of the disease. The main reasons for these worse outcomes are the diagnose in advanced stage, they tends to be triple negative, with lymphonodes involvement more frequent, and they occur in younger women. Each of this factors are considered indepentend factor for worse prognosis. In women with PABC they tends to appear associated in the same case reinforcing the trend towards greater severity and worse outcomes (2, 6,23,24).

In the second case, the rapid progression to metastasis and death is expected, since the woman had all the factors for worse prognosis. She had an PABC, she was young (27 years), had lymphonodes involvement at the moment of the diagnosis, the type of her cancer was a triple negative tumor (negative expression of hormonal receptors and HER2) with advanced inicial clinical stage (T2N1M0).

CONCLUSION

Once a diagnosis of breast cancer is performed during pregnancy, it's important to ensure adequate and timely oncological treatment, and referral to a high-risk center, with multidisciplinary approach, in order to provide adequate care to both, mom and baby. Women in such condition need the support to guarantee autonomy and to allow them to participate in all decisions about the treatment and pregnancy. Nevertheless, the diagnosis of cancer during pregnancy is associated to increased risk for complications and adverse outcomes.

DECLARATION OF INTEREST STATEMENT

The authors of this article declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Stewart B W, Wild C P et al. World Cancer Report 2014. World Health Organization, 2014.
2. Gerstl B et al. Pregnancy outcome after breast cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer* (2017): 1-7
3. Esposito et al. Chemotherapy against cancer during pregnancy: a systematic review on neonatal cases. *Medicine* 95 (2016): 1-6.
4. Azim Jr H et al. Prognosis of cancer-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer treatment reviews* 38 (2012): 834-842.
5. Silva A S et al. Breast cancer and cervical cancer during pregnancy. Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations (FEBRASGO) – Obstetric Protocol 51 (2018)
6. Suleman et al. Behavior and outcomes of pregnancy associated breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 20 (2018): 135-138
7. National Institute of Cancer. Mammograms. Version of december, 2016. Available in <https://www.cancer.gov/types/breast/mammograms-fact-sheet#q6>
8. Helewa M et al. Breast cancer, pregnancy and breastfeeding. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada* 24 (2002): 164-171.

9. Amant F et al. Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 Jul;29(5):741-53
10. Salani R, Billingsley C.C, Crafton S M. Cancer and Pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014. 221 (1): 7-14
11. Nacional Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Versão 2.2017. Abril/2017. Disponível em www.nccn.org
12. Peccatori et al. Whole body MRI for systemic staging of breast cancer in pregnant women. *Breast* 35 (2017): 177-181
13. Chirappapha P et al. Breast reconstruction in pregnancy: a case report of a multidisciplinary team approach in immediate autologous flap reconstruction for pregnancy-associated breast cancer. *Clinical Case Reports* 5 (2017): 1450-1453.
14. Rovera F et al. Management of breast cancer during pregnancy. *Internacional Journal of Surgery.* 2013. 11(S1): s64-s68
15. Gentilini O et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol.* 2004 Sep;15(9):1348-51.
16. Gropper AB et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014 Aug;21(8):2506-11. doi: 10.1245/s10434-014-3718-2. Epub 2014 Apr 23.
17. Schunemann Jr E et al. Radioterapia e quimioterapia no tratamento do câncer durante a gestação – revisão da literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2007; 53(1):41-46
18. Monteiro DLM et al. Câncer de mama na gravidez e quimioterapia: revisão sistemática. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2013;59(2): 174-180.
19. Ashworth, J E O L. Cancro da mama associado à gravidez – efeito da quimioterapia no feto. Tese de Mestrado submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, 2016.
20. Cardonick E et al. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Annals of Oncology* 23 (2012): 3016–3023.
21. Zagouri et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Clinical Breast Cancer* 13 (2013): 16-23.

22. Sule EA, Ewemade F. Management of pregnancy associated breast cancer with chemotherapy in a developing country. *International Journal of Surgery Case Reports* 17 (2015) 117–120.
23. Anderson C et al. Birth outcomes among adolescent and young adult cancer survivors. *JAMA Oncol.* 2017 Aug 1;3(8):1078-1084
24. Special considerations for pregnancy and breast cancer. Available in [https://www.cancer.gov/types/breast/hp/pregnancy-breast-treatment-pdq#section/ 57](https://www.cancer.gov/types/breast/hp/pregnancy-breast-treatment-pdq#section/57)
25. Pagani O, Azim Jr H. Pregnancy after breast cancer: myths and facts. *Breast care* 7(2012): 210-214.
26. Moura JR, Junior WCB. Fator prognóstico da idade no câncer de mama. *Rev Bras Mastologia.* 2013;23(3):81-86.
27. Amant F et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 2015. 373 (19):1824-34.
28. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Williston Park).* 2001 Jan;15(1):39-46; discussion 46, 49-51.
29. National Institute of Cancer. Treatment of advanced breast cancer during pregnancy. Version of december, 2017. Available in [https://www.cancer.gov/types/breast/hp/pregnancy-breast-treatment-pdq#section/ 13](https://www.cancer.gov/types/breast/hp/pregnancy-breast-treatment-pdq#section/13)

5. DISCUSSÃO

É crescente o número de estudos que se dedicam a pesquisar a associação entre câncer e gestação, sobretudo pela sua relevância e aumento progressivo de sua incidência. Entretanto, talvez pela ainda baixa frequência com que estes casos são encontrados na prática clínica, os estudos são heterogêneos tanto na elaboração do desenho de estudo como no estabelecimento de conceitos (6, 28).

De um modo geral, os estudos se dividem entre aqueles que buscam pesquisar a presença do câncer em concomitância com o ciclo gravídico-puerperal e aqueles que buscam estudar a influência na vida reprodutiva futura da mulher que tem o antecedente de neoplasia (28, 30).

Como o câncer de mama configura o tipo mais frequente, foi inclusive criado um termo para a associação entre câncer de mama e gestação (PABC, *pregnancy associated breast cancer*). Porém mesmo esta definição, apesar de bastante presente nos estudos, apresenta uma heterogeneidade de definições, referindo-se ao câncer de mama diagnosticado durante a gestação e pós-parto, sendo este o momento de discordância entre os estudos, visto que alguns consideram até um ano após o parto, enquanto outros colocam o prazo de dois anos incluso nos PABC (31).

A presente dissertação de mestrado deu origem a dois artigos, justamente pela necessidade um conhecimento mais sistematizado para a realização do seguimento pré-natal adequado, pelos diferentes profissionais da saúde, de mulheres com antecedente de neoplasia ou com a existência de câncer concomitante à gestação.

Deste modo, com base nos resultados encontrados, concluiu-se sobre a importância de um diagnóstico precoce da neoplasia, de modo que estas gestantes possam ser referenciadas para serviços capazes de abarcar a complexidade dos casos (4,12,20).

Então, uma vez referenciadas, os resultados mostraram que a instituição do tratamento oncológico precoce e correto tem papel fundamental no combate à patologia, bem como na garantia de manutenção da sobrevivência global e diminuição da chance de recidiva (13, 19-22).

De um modo geral, tem-se como princípios fundamentais do tratamento gestante com câncer que ele deve ser, sempre que possível, o mais próximo do realizado na mulher

não gestante. O tratamento cirúrgico pode ser realizado em qualquer trimestre da gestação, respeitadas as especificidades das neoplasias. A quimioterapia, quando indicada, deve ser iniciada no segundo trimestre e suspensa três a quatro semanas antes da resolução da gestação. A radioterapia, imunoterapia e hormonioterapia devem ser evitadas durante a gestação (13).

Quanto ao seguimento pré-natal, com já mencionado, deve ser realizado por equipe multidisciplinar, com a periodicidade habitual, exceto nos casos de maior gravidade que necessitam de seguimento mais próximo. A vitalidade fetal, com ecografia e cardiotocografia, e os efeitos colaterais do tratamento oncológico na gestante devem avaliados rigorosamente durante todo seguimento pré-natal, de modo a garantir o bem-estar materno fetal em todo o ciclo gravídico-puerperal (12, 13).

Apesar de ser consenso na literatura que o seguimento de gestantes com neoplasia concomitante deve ser realizado em centros especializados por equipe multidisciplinar, nos artigos é apenas citada a equipe multidisciplinar sem especificar quais devem ser os integrantes desta equipe tão fundamental.

Assim sendo, acreditamos, pela experiência apresentada na presente dissertação, que é fundamental a presença de nutricionista, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, psicólogo, enfermeiro, médico ginecologista especializado em pré-natal de alto risco, médico especializado em mastologia e/ou ginecologia pélvica, médico oncologista clínico, médico radiologista, médico radioterapeuta e médico especializado no sítio primário da neoplasia apresentada, sendo imprescindível a comunicação entre os diferentes profissionais para o cuidado integral desta mulher nesta situação clínica tão peculiar.

A via de parto adotada, na grande maioria dos casos, foi a obstétrica, exceto quando a paciente apresentava alguma contraindicação específica, pela presença da neoplasia, para a realização do parto normal, como a presença de uma neoplasia de colo extensa, acometimento ósseo e/ou pulmonar que impossibilitasse o esforço do parto, bem como naqueles casos em que a complementação do tratamento oncológico cirúrgico será realizada concomitantemente ao parto cesárea (13).

A prematuridade foi evitada sempre que possível, de modo a não ocasionar danos aos fetos, visto que a literatura pareceu ter como consenso que ela traria mais prejuízo ao feto do que a instituição do tratamento oncológico adequado (12,13). A realização de aborto terapêutico não parece trazer benefício para a sobrevivência dessas gestantes, segundo

dados encontrados na literatura. Ele não foi realizado em nenhum dos casos da casuística analisada (21).

Sobre os métodos contraceptivos, ressalta-se a importância de fornecimento de métodos considerados definitivos ou de longa duração de modo a evitar a recorrência de gestações não planejadas, as quais impõe um importante risco materno-fetal em pacientes com patologia de base de grande gravidade como as neoplasias, em concordância com o preconizado pelo American College of Gynecology and Obstetrics (ACOG). Além disso, a escolha de tais métodos proporciona segurança para que estas mulheres possam terminar seu tratamento oncológico com tranquilidade, bem como planejar adequadamente uma futura gestação se este for o desejo delas, sendo preconizado o intervalo de dois anos de seguimento livre de doença antes de serem liberadas para tentar uma nova gestação (4, 22).

Apesar da maioria das pacientes com neoplasia ativa ter recebido tratamento oncológico durante a gestação (59%), observaram-se desfechos fetais positivos, não sendo descritas sequelas permanentes e ocorrido apenas um óbito fetal intra-útero secundário a amniorrexe prematura e corioamnionite, reforçando a importância do tratamento oncológico oportuno e adequado durante a gestação, bem como o seguimento por equipes multidisciplinares, preparadas para o seguimento especializado destas gestações de alto risco.

A comparação entre mulheres com gestação associada a neoplasia ativa e aquelas com antecedente pessoal de câncer, sem doença ativa durante a gestação mostrou, em concordância com a literatura, maiores taxas de parto prematuro e menor peso ao nascer (16, 26). Sendo importante ressaltar que os estudos encontrados na literatura são, de um modo geral, bastante heterogêneos e observacionais, tendendo a comparar mulheres com neoplasia ativa com aquelas sem quaisquer histórico de neoplasia associado a gestação, sendo necessários mais estudos em diferentes centros de modo comprovar ou refutar tal associação quando se compara mulheres com neoplasia ativa e câncer em remissão, conforme realizado no presente estudo.

Já o segundo artigo, surgiu da necessidade de reflexão diante de dois desfechos opostos obtidos em casos com características similares e que provocaram envolvimento e comoção da equipe multidisciplinar como um todo.

O resultado oposto obtidos nos casos descritos, apesar dos cuidados similares, do esforço da equipe como um todo, reforçou a importância de que as gestantes com neoplasia associada sejam consideradas gestações de alto risco e acompanhadas por uma equipe multidisciplinar sempre atenta aos sintomas e manifestações atípicas apresentadas, uma vez que o tratamento oncológico, pela sua influência no sistema imunológico, pode dificultar o diagnóstico de complicações.

O caso com desfecho positivo, por sua vez, reforçou a premissa de que o tratamento oncológico deve ser realizado, respeitando as especificidades da gestação, mas de acordo com o preconizado e sem atrasos, de modo a garantir a sobrevivência e diminuição da recidiva.

Com relação especificamente ao desfecho fetal, este veio só reforçar a importância de evitar a prematuridade, uma vez que a instituição do tratamento oncológico não apresentou malformações fetais ao nascimento ou restrição de crescimento, nem, tão pouco, prejuízos adaptativos iniciais.

Cabe ressaltar, ainda, que a presente dissertação consiste apenas num esforço inicial para o conhecimento desta vasta e desafiante temática que tem se apresentado cada vez mais constantemente no cotidiano dos obstetras. Esforços no sentido de realização de novas sistematizações do conhecimento, para tentar responder a perguntas que ainda não parecem tão claras na literatura, são fundamentais.

Deste modo, muito tem se avançado nesta temática, contudo muito ainda é preciso no sentido de padronização de conceitos e uniformização dos desenhos de estudo, de modo a permitir comparações e possíveis generalizações, uma vez que se trata de uma área de difícil realização de ensaios clínicos randomizados, de maior poder estatístico, pelas implicações éticas inerentes à problemática.

Diversas são as questões que ainda vigoram como não respondidas na literatura, despertando a necessidade de conhecer mais sobre os efeitos da neoplasia na placenta, como possível responsável pelos casos nos quais foram encontradas restrições de crescimento fetal intra-útero na literatura; sobre os efeitos para o desenvolvimento e cognição, a longo prazo, nessas crianças que receberam tratamento quimioterápico intra-útero; sobre o possível impacto na sobrevivência das mulheres que receberam tratamento oncológico adequado durante a gestação; sobre o grande impacto negativo na sobrevivência das gestantes que tiveram sua neoplasia diagnosticadas no puerpério.

Assim sendo, a presente dissertação também aponta para necessidade de disseminação, sobretudo na rede básica, dos conhecimentos acerca desta temática tão desafiante, de modo a preparar os profissionais da saúde para reconhecer precocemente os casos de concomitância entre neoplasia e gestação, para que estes possam ser adequadamente referenciados.

Cabe, por fim, algumas considerações sobre minha experiência pessoal no contato com estas gestantes passando por uma situação tão singular. Assim, acredito que trabalhar com estas mulheres faz com que vejamos a vida sob outra perspectiva. Sua vontade de viver e sobreviver a esta doença considerada por elas e seus familiares como uma “doença terrível”, “sentença de morte” em um período da vida em que ainda são tão jovens e com tantos objetivos a serem alcançados e, dentre eles, ter filhos.

É admirável ver o amor que elas dedicam a estes seres não nascidos, inclusive optando pela vida deles em detrimento das suas. E mesmo quando o desfecho fetal é diferente do esperado, são capazes de encontrar consolo em suas crenças e serem capazes de consolar a própria equipe de saúde enquanto era ela quem mais merecia o consolo por sua perda.

Elas ensinam a se preocupar com o que realmente importa, a nunca desistir e nos inspiram a buscar um aperfeiçoamento constante tanto pessoal como profissional para que possamos curar sempre que possível mas cuidar e consolar sempre. E em meio a tantos desafios e sofrimentos, o sentimento que fica ao trabalhar com essas mulheres é o de gratidão.

6. CONCLUSÕES

6.1 Os principais tipos de neoplasia encontrados foram mama, hematológica, sistema nervoso central, colo do útero e ovário. Gestantes com neoplasia ativa durante a gestação apresentaram maiores taxas de parto prematuro e baixo peso ao nascer do que aquelas com neoplasia em remissão (antecedente de neoplasia, sem doença ativa durante a gestação), porém, com bons resultados perinatais na maior parte dos casos, com rigorosa vigilância e acompanhamento multidisciplinar.

6.2 É fundamental garantir vigilância materno-fetal, com valorização dos sintomas e atenção às apresentações atípicas das patologias, em gestantes com neoplasia, por se tratarem de gestações com mais risco de resultado adverso.

7. REFERÊNCIAS

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388: 1459-544.
2. Stewart B W, Wild C P et al. *World Cancer Report 2014*. World Health Organization, 2014.
3. Instituto Nacional do Câncer Jose Alencar Gomes da Silva. *Estimativa INCA 2018: incidência de câncer no Brasil*. INCA, 2017.
4. Salani, R, Billingsley C.C, Crafton S M. Cancer and Pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014. 221 (1): 7-14.
5. Anderson TM, Johansson A L, Fredriksson I, Lambe M. Cancer during pregnancy and the postpartum period: a population-based study. *Cancer* 2015. 121 (12): 2072-7.
6. Amant F, et al. Management of cancer in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.02.006>
7. Nacional Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)*. Versão 2.2017. Abril/2017. Disponível em www.nccn.org
8. Peccatori et al. Whole body MRI for systemic staging of breast cancer in pregnant women. *Breast*. 2017; 35: 177-181.
9. Esposito et al. Chemotherapy against cancer during pregnancy: a systematic review on neonatal cases. *Medicine*. 2016; 95: 1-6.
10. Schunemann Jr E, Urban C A, Lima R S, Rabinovich I, Spautz CC. Radioterapia e Quimioterapia no tratamento de câncer durante a gestação – revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2007; 53 (1): 31-46.
11. Monteiro DLM et al. Câncer de mama na gravidez e quimioterapia: revisão sistemática. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2013; 59(2): 174-180.
12. Gentilini O et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol*. 2004 Sep;15(9):1348-51.

13. Gropper AB et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Aug;21(8):2506-11. doi: 10.1245/s10434-014-3718-2. Epub 2014 Apr 23.
14. Gottschalk I et al. Fetal renal insufficiency following trastuzumab treatment for breast cancer in pregnancy: case report and review of the current literature. *Breast Care*. 2011; 6: 475-478.
15. Rovera F et al. Management of breast cancer during pregnancy. *International Journal of Surgery*. 2013. 11(S1): s64-s68
16. Haan J et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet*. 2018; 19: 337-346.
17. Chirappapha P et al. Breast reconstruction in pregnancy: a case report of a multidisciplinary team approach in immediate autologous flap reconstruction for pregnancy-associated breast cancer. *Clinical Case Reports*. 2017; 5: 1450-1453.
18. Milani A et al. Breast cancer em BRCA mutation carriers: medical treatment. *Minerva ginecol*. 2016; 68 (5): 557-65.
19. Amant F et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 2015. 373 (19): 1824-34.
20. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Williston Park)*. 2001 Jan;15(1):39-46; discussion 46, 49-51.
21. Sule EA, Ewemad F. Management of pregnancy associated breast cancer with chemotherapy in a developing country. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2015; 17: 117–120.
22. Committee on Gynecologic Practice Long-Acting Reversible Contraception Working Group. Committee Opinion No. 642: increasing access to contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126(4): e44–e48
23. Helewa M et al. Breast cancer, pregnancy and breastfeeding. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada* 24 (2002): 164-171.
24. Pagani O, Azim Jr H. Pregnancy after breast cancer: myths and facts. *Breast care* 7(2012): 210-214.
25. National Institute of Cancer. Special considerations for pregnancy and breast cancer. Version of december, 2017. Available in

- [https://www.cancer.gov/types/breast/hp/pregnancy-breast-treatment-pdq#section/ 57](https://www.cancer.gov/types/breast/hp/pregnancy-breast-treatment-pdq#section/57)
26. Anderson C et al. Birth outcomes among adolescent and young adult cancer survivors. *JAMA Oncol.* 2017 Aug 1; 3(8):1078-1084.
 27. Johansson AL et al. Increased mortality in women with breast cancer detected during pregnancy and different periods postpartum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Sep; 20 (9): 1865-72.
 28. Azim Jr HA et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treatment Reviews.* 2012; 38: 834–842
 29. National Institute of Cancer. Treatment of advanced breast cancer during pregnancy. Version of december, 2017. Available in [https://www.cancer.gov/types/breast/hp/pregnancy-breast-treatment-pdq#section/ 13](https://www.cancer.gov/types/breast/hp/pregnancy-breast-treatment-pdq#section/13)
 30. Gerstl B et al. Pregnancy outcomes after a breast cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Breast Cancer.* 2018 Feb; 18(1): e79-e88.
 31. Lee G E et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Breast cancer Research and Treatment.* 2017; 163 (3): 417-421.

8. ANEXOS

ANEXO 1 – Ficha de coleta de dados do Artigo 1

Ficha Auxiliar

No do caso: |__|__| HC |__|__|__||__|__|__|

1. Dados pessoais

- 1.1. Data de Nascimento: __/__/____ 1.2. Idade: _____ anos
 1.3. Cor: [1] Branca [2] Preta [3] Parda [4] Amarela [5] Indígena
 1.4. Estado marital: [1] Com companheiro [2] Sem companheiro
 1.5. Escolaridade: _____ anos
 1.6. Profissão: _____
 1.7. Peso pré-gravídico: |__|__|__|,|__|__|__| kg
 1.9. Altura: |__|,|__|__| metros
 1.10. IMC: |__|__| kg/m²

2. Dados da doença neoplásica/outras patologias:

- 2.1. Órgão acometido (tipo/local): _____
 2.2. Estadiamento: _____
 2.3. Diagnóstico: [1] Pré-gestacional [2] Durante a gestação
 2.4. Conduta: [1] Não abordagem [2] Abordagem
 2.5. Indicação de interrupção da gravidez: [1] Sim [2] Não
 2.6. Tratamento de escolha:
 [1] Quimioterapia; esquema adotado _____
 [2] Radioterapia; local e esquema adotado _____
 [3] Cirurgia [4] Outros: _____
 2.7. Metástase/local: [1] Sim [2] Não

 2.8. Uso de outras medicações/quais: [1] Sim [2] Não

 2.9. Co-morbidades associadas
 HAS [] Sim [] Não
 DM [] Sim [] Não
 LES [] Sim [] Não
 ITU [] Sim [] Não
 Cardiopatia [] Sim [] Não

Anemia: [] Sim [] Não

Outras co-morbidades: _____

3. Dados obstétricos

História obstétrica:

3.1. Gestações: |__|__| 3.2. Abortos: |__|__|

3.3. Partos: |__|__|

3.4. Partos vaginais: |__|__| 3.5. Cesáreas: |__|__| 3.6. Filhos vivos: |__|__|

3.7. Complicações em gestações anteriores: _____

História da gestação atual:

3.8. Planejada: [1] Sim [2] Não

3.9. Idade gestacional início PN: |__|__| semanas + |__| dias

3.10. Número de consultas de pré natal: |__|

3.11. Peso início pré-natal: |__|__|__|,|__|__|__| kg

3.12. Peso na última consulta: |__|__|__|,|__|__|__| kg

Complicações na gestação:

3.13. Hipertensão [] Sim [] Não _____

3.14. Diabetes: [] Sim [] Não

3.15. Oligoâmnio [] Sim [] Não

3.16. Polidrâmnio [] Sim [] Não

3.17. Restrição de crescimento intra uterino [] Sim [] Não

3.18. Trabalho de Parto prematuro [] Sim [] Não

3.19. Outros? _____

4. Resultados Perinatais:

4.1. Trabalho de parto: [1] sim [2] não

4.2. Tipo de trabalho de parto: [1] espontâneo [2] induzido

4.3. Tipo de parto: [1] vaginal [2] fórceps [3] cesárea

4.4. Indicação: _____

4.5. Idade gestacional ao nascimento: |__|__|+|__| semanas

4.6. Peso do recém-nascido: |__|__|__|__| gramas

4.7. Altura recém-nascido: |__|__| cm

4.8. Adequação: [1] PIG [2] AIG [3] GIG

4.9. Capurro: |__|__|+|__|

4.10. Apgar 1º minuto: |__|__| 5º minuto: |__|__|

4.11. Complicações neonatais: _____

4.12. Anticoncepção adotada no pós-parto: _____

ANEXO 2 – Aprovação Comitê de Ética



COMISSÃO DE PESQUISA
CAISM/UNICAMP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA ANALISADO PELA
COMISSÃO DE PESQUISA/CAISM/UNICAMP**

IDENTIFICAÇÃO		
1. Título do Projeto: Câncer e gravidez: diagnóstico, conduta e resultados obtidos em serviço de referência		
2. Pesquisador Responsável: Fernanda Garanhani de Castro Surita		
3. Instituição do Pesquisador: Faculdade de Ciências Médicas/ Unicamp		
4. Local onde será realizada a Pesquisa: Pré-natal especializado do CAISM		
5. Nº de inscrição no CEP/FCM: /201 .	6. Grupo:	7. Data de apresentação ao CEP: / /201 .

APRESENTAÇÃO DO PROJETO:
<p>8. Introdução: Durante o período gestacional não é comum a ocorrência de neoplasia, entretanto existem relatos de casos e estudos que revelam um aumento deste diagnóstico durante a gravidez. Nessas situações, a neoplasia, que já é uma questão delicada, torna-se ainda mais preocupante, pois diagnóstico e tratamento podem afetar o desenvolvimento fetal. Tal fato incide, principalmente, sobre a conduta adotada, não havendo uma unidade entre os profissionais de saúde sobre qual procedimento seguir. Nesse contexto, é importante estudar os casos já descritos em serviços de referência, na tentativa de criar protocolos que uniformizem o atendimento a essas gestantes.</p> <p>Objetivos: conhecer os casos de neoplasia de qualquer órgão na gravidez atendidos no CAISM, para traçar um perfil de atendimento, verificar a maior incidência e orientar condutas futuras.</p> <p>Metodologia: série de casos, (número estimado = 30) acompanhados no pré natal especializado do CAISM por equipe interdisciplinar nos últimos dois anos, análise de prontuários gestantes com neoplasia de qualquer órgão com avaliação das condutas adotadas: resultados maternos, perinatais e da evolução da doença.</p> <p>Plano de análise: serão realizadas análises de frequência e prevalência de algumas variáveis. Poderão ser realizados cruzamentos entre as variáveis tentando estabelecer alguma relação entre elas, será utilizado o programa SAS versão 8.2. e calculado o teste X2 para comparação de alguns resultados. O nível de significância será assumido em 5% e o software utilizado para análise será o SAS versão 9.02.</p>

AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS:
9. Não há riscos e benefícios uma vez que se trata de estudo retrospectivo com base em dados de prontuários.

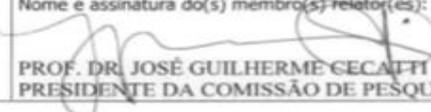
COMENTÁRIOS E CONSIDERAÇÕES SOBRE A PESQUISA:
10. Trata-se de um estudo descritivo e de série de 30 casos

CONSIDERAÇÕES SOBRE OS TERMOS DE APRESENTAÇÃO OBRIGATÓRIA:
11. O cronograma e o orçamento estão adqedos ao estudo e foi solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RECOMENDAÇÕES:
12. não há

CONCLUSÕES OU PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES:
13. não há

14. SITUAÇÃO DO PARECER:			
<input checked="" type="checkbox"/> Aprovado	<input type="checkbox"/> Não Recomenda a Aprovação	<input type="checkbox"/> Em Pendência	<input type="checkbox"/> Com Destaque

Campinas, 14 de agosto de 2013.	Nome e assinatura do(s) membro(s) relator(es):  PROF. DR. JOSÉ GUILHERME CECATTI PRESIDENTE DA COMISSÃO DE PESQUISA - DTG/CAISM
---------------------------------	--

ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Relato de Casos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Eu, _____, RG número _____, estou sendo convidado a participar da pesquisa “Serie de Casos: câncer de mama e gestação”, a qual tem como objetivo principal: relatar e descrever casos de mulheres que engravidaram em concomitância com a existência de uma neoplasia, englobando dados sobre a gestação, tratamento realizados, desfechos da gestação e evolução da neoplasia da mama.

A minha participação no estudo consiste em autorizar que meu prontuário médico seja revisado pela pesquisadora principal desta pesquisa, sendo obtidos dados que irão fazer parte da descrição do caso. Estou ciente de que minha identidade e privacidade serão respeitadas durante todo processo de pesquisa. Deste modo, meu nome e qualquer outro dado que possa me identificar será mantido em sigilo pelos pesquisadores responsáveis.

Autorizo que imagens pertinentes à descrição do meu caso sejam incluídas na pesquisa, imagens estas que também não permitirão revelar minha privacidade, mantendo e preservando minha identidade sigilosa.

Recebi esclarecimento de que a pesquisa não trará desconfortos ou risco adicionais para minha saúde, bem como de que minha recusa em participação da mesma não implicará em qualquer distinção no meu atendimento na instituição.

Fui informada de que não terei benefícios diretos com a realização da presente pesquisa, mas que o avanço do conhecimento poderá melhorar o acompanhamento e tratamento de pacientes com o mesmo problema por mim apresentado.

Como a pesquisa não prevê retornos em consultas para as participantes, diferentes do protocolo clínico de rotina, não está previsto qualquer tipo de ressarcimentos.

Estou ciente, também, que sou livre para desautorizar o uso de minhas informações em prontuário a qualquer momento, sem prejuízo ou penalização alguma às partes envolvidas. Uma vez desautorizada, serei solicitado(a) a formalização da minha manifestação por escrito e assinada.

Fui informado de que será garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, bem como que estes esclarecimentos poderão ser prestados antes, durante e depois da minha participação por meio de contato telefônico ou por email com a pesquisadora principal deste estudo Carolina Puzzi Fernandes, contato em rua Tessália Vieira de Camargo, 126, CEP: 13083-887, Campinas – SP; telefone: (19) 3521-9304; e-mail: carolpuzzif@yahoo.com.br, nas quartas-feiras das 9:00 as 11:00.

Fui esclarecido, ainda, que, em caso de dúvidas quanto aos meus direitos como participante da pesquisa, poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), o qual é um órgão responsável por acompanhar e garantir que sejam cumpridos os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. Deste modo, caso haja necessidade de denúncias ou reclamações sobre minha participação e sobre questões éticas de estudo, fui informado de que poderei entrar em contato com a secretaria do CEP da UNICAMP das 08:30hs às 11:30 hs e das 13:00hs às 17:00hs na Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, CEP: 13083-887, Campinas – SP; telefone: (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Assim sendo, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar.

Este TCLE é elaborado em duas vias, rubricado em todas as páginas pelo participante da pesquisa ou seu responsável legal e pelo pesquisador responsável. Deste modo, uma das vias será de posse do participante da pesquisa ou por seu responsável legal e a outra arquivada pelo pesquisador.

Campinas, _____ de _____ de 20____.

Participante da pesquisa: _____
ou Responsável legal (em caso de participante da pesquisa menor de idade ou incapaz): _____

Tel: (_____) _____

Assinatura Pesquisador responsável: _____

ANEXO 4 – CARTA DE SUBMISSÃO DOS ARTIGOS A PERIÓDICOS

 Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica

 [Home](#)

 [Author](#)

 [Review](#)

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica

Manuscript ID

AOGS-19-0458

Title

Awareness towards an increasing concern during pregnancy: maternal and perinatal outcomes of women with cancer

Authors

Puzzi-Fernandes, Carolina

Surita, Fernanda

Schentinni, Carolina

Parpinelli, Mary

Guida, Jose

Costa, Maria

Date Submitted

14-May-2019

[Home](#)[Author](#)[Review](#)

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Manuscript ID

RBGO-2019-0142

Title

Flip the coin: the happy and the sad stories in pregnancy associated breast cancer

Authors

Costa, Maria

Puzzi-Fernandes, Carolina

Surita, Fernanda

Parpinelli, Mary

Viza, Mariana

Date Submitted

14-May-2019
