

## Review Article/Artigo de Revisão

# Pregnancy after breast cancer: dream or reality? Gravidez após cancro da mama: sonho ou realidade?

Joana Palmira Martins Almeida\*, Cátia Carnide\*, Rita Sousa\*\*, Daniel Pereira da Silva\*\*\*

*Serviço de Ginecologia do Instituto Português de Oncologia, Coimbra, Portugal*

### Abstract

Pregnancy after breast cancer is a relevant issue, since many breast cancer patients are young women in child-bearing age who have not yet completed their family planning, maintaining the desire to have children after the diagnosis and treatment of their oncologic disease. Nowadays, it is urgent to pay more attention to the specific concerns and needs of these patients, including fertility and pregnancy issues. These young women should have active counseling about fertility when planning treatment so that fertility conservation measures can be incorporated into it.

This paper aims to make a bibliographic review, clarifying particular aspects of the counseling, planning and follow-up of young women who desire to experience pregnancy after breast cancer.

**Keywords:** breast cancer; pregnancy; fertility

### INTRODUÇÃO

Apesar de mais prevalente na mulher pós menopausa, o cancro da mama constitui a neoplasia mais comum na mulher em idade reprodutiva.<sup>1</sup> Com efeito, entre os novos casos diagnosticados, cerca de 10 a 15% ocorrem abaixo dos 44 anos.<sup>2-4</sup>

Embora se assista a uma incidência relativamente estável da referida patologia oncológica nos últimos anos, verifica-se uma diminuição na mortalidade associada, fruto provável de um diagnóstico mais precoce e de mais modernas e eficazes estratégias de tratamento.<sup>5-7</sup>

O cancro da mama associado à gravidez é tema clássico amplamente discutido, com vastos estudos publicados.

Antiteticamente, a problemática da gravidez após cancro da mama é mais recente, assumindo nos últimos anos valorização considerável face ao crescente protelar da gravidez para idades superiores a 35 anos, em que a doença além de comprometer a vida, se torna uma ameaça para iniciar ou completar família.<sup>8,9</sup>

Deste modo, assistimos a um aumento do número de jovens sobreviventes do seu cancro da mama que ainda não viram cumprido o seu desejo de constituir família, mantendo aspirações reprodutivas.<sup>10</sup> Torna-se cada vez mais premente enfatizar aspectos específicos e necessidades destas jovens pacientes, incluindo fertilidade e aspectos gravídicos.<sup>11-13</sup>

\* Interna Complementar de Ginecologia/Obstetrícia da Maternidade Bissaya Barreto, Coimbra

\*\* Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia

\*\*\* Director do Serviço de Ginecologia

Embora a estimulação hormonal associada ao período gravídico fosse tradicionalmente associada a risco de recorrência, estudos recentes<sup>14-16</sup>, vieram consensualmente realçar uma sobrevivência similar ou mesmo superior nas mulheres que conceberam após tratamento do seu cancro face a mulheres o mesmo antecedente que não engravidaram.<sup>17-19</sup>

Perante a alteração de conceitos, exige-se ao clínico uma actualização no tema, dado o crescente número de cenários acima descritos com os quais vai ser na actualidade confrontado.

Os autores, ao abordarem o tema, ambicionam um esclarecimento do clínico de forma a capacitá-lo no aconselhamento, planeamento e acompanhamento destas jovens.

### **ESCASSEZ DE INFORMAÇÃO E SUA CONSEQUÊNCIA**

Ao longo dos tempos, a falta de informação face ao impacto da gravidez no curso da doença oncológica, o receio do efeito prognóstico negativo dos altos níveis de estrogénios associados à gravidez e do eventual aumento do risco de recorrência pela estimulação hormonal, tornaram o clínico exageradamente conservador no incentivo de uma gravidez em mulheres com esse antecedente, transmitindo informações e adoptando condutas ocasionalmente menos ajustadas e pouco fundamentadas.

Paralelamente, é assumido e reconhecido como problema frequente o receio da própria mulher de recorrência ou desenvolvimento de novo cancro com uma gravidez subsequente à sua doença oncológica.

Os dois aspectos descritos foram-se traduzindo ao longo das décadas numa alta taxa de abortos induzidos neste cenário (20 a 45%) e reduzidas taxas de gravidez após cancro da mama (cerca de 7%).<sup>20</sup>

### **ESTUDOS EFECTUADOS E SUAS LIMITAÇÕES**

Vários estudos comparativos<sup>3,17,19</sup> foram efectuados entre mulheres que engravidaram após o seu cancro da mama e aquelas que não conceberam, documentando que uma gravidez subsequente ao tratamento do referido cancro não prejudica o seu prognóstico.

Todavia, têm sido atribuídas algumas lacunas aos estudos efectuados, sendo estas fundamentalmente de natureza metodológica, podendo a baixa percentagem de gestações descritas nas séries publicadas não representar toda a população que engravida após a referida patologia.

A explicação pode em parte residir no chamado “efeito mãe saudável”<sup>18</sup> ou auto-selecção de pacientes, o equiva-

lente a proferir que apenas as mulheres clinicamente bem e sem recorrências ponderam e projectam uma gravidez, enquanto mulheres com pior prognóstico são aconselhadas a não engravidar, reflectindo o problema da potencial selecção dos grupos e surgindo, neste sentido, a necessidade de ajuste de factores prognósticos.<sup>3</sup>

Associadamente, verifica-se uma dificuldade em estabelecer factores biológicos e determinantes de risco, dados frequentemente omissos nas investigações.

A própria definição de gravidez varia nos diferentes estudos, com alguns incluindo apenas as gestações que atingem o termo e outros incluindo abortos espontâneos e induzidos.<sup>3</sup>

Mantém-se deste modo a necessidade de estudos prospectivos para responder as limitações descritas.

### **AS TEORIAS**

Em face de alguns casos de sucesso, foram surgindo teorias a procurar sustentar o eventual papel protector da gravidez na sobrevivente de cancro da mama.

A teoria endócrina encara a gravidez como potencial tratamento no cancro da mama. Os altos níveis de estrogénios, progesterona e HCG característicos da gravidez promoveriam a apoptose de células mamárias tumorais com positividade para receptores de estrogénio e progesterona.<sup>21</sup>

Uma segunda teoria, a designada imunológica, estipula que uma aloimunização protectora pode ocorrer durante a gravidez, atribuindo-lhe um papel de vacinação tumoral.<sup>8,22</sup> Neste sentido, células mamárias tumorais e células fetais poderiam ter antígenos comuns e durante a gravidez, com a passagem de células fetais para a circulação materna, esses antígenos poderiam ativar o sistema imune materno, eliminando as possíveis células tumorais metastáticas quiescentes, com diminuição do risco de recorrência e melhoria da sobrevivência.

### **AS INEVITÁVEIS QUESTÕES**

As mulheres jovens tratadas do seu cancro ambicionam respostas a questões às quais o clínico deve facultar o mais adequado esclarecimento. Exige-se um aconselhamento multidisciplinar, tendo em linha de consideração as necessidades globais da doente.<sup>9</sup> Quais os efeitos da terapêutica do seu cancro na sua fertilidade?; que tratamentos existem para preservação da mesma?; qual o risco de recorrência da doença com uma gravidez subsequente?; qual o intervalo ideal entre término do tratamento e concepção? São as mais frequentes e pertinentes dúvidas colocadas pela doente.

## FERTILIDADE APÓS TRATAMENTO

O recurso a quimioterapia e tratamentos endócrinos teve um aumento considerável na última década, com impacto positivo na sobrevivência, mas com implicações relativamente previsíveis na fertilidade, embora a taxa de infertilidade após os regimes de quimioterapia mais recentes pareça ser relativamente baixa.

O efeito do tratamento sistémico a nível folicular pode traduzir-se por lesão temporária ou permanente, podendo implicar menopausa precoce ou infertilidade.<sup>23</sup>

Os efeitos gonadotóxicos da radiação ionizante, quimioterapia e cirurgia estão intimamente relacionados com a idade da paciente, campos de tratamento, dose cumulativa administrada e natureza de agentes usados, determinando o grau de compromisso da reserva ovárica.<sup>24</sup> Mulheres mais velhas têm maior incidência de falência ovárica completa, possivelmente devido à limitada reserva folicular primordial.

Estudos recentes avaliaram o impacto na fertilidade em função de tipo de agente citotóxico usado.<sup>25</sup>

Agentes alquilantes como a ciclofosfamida apresentam marcada gonadotoxicidade nas mulheres com menos de 40 anos, induzindo 18 a 61 % de amenorreia, com taxas de 30 a 60% para as antraciclina. O recurso a taxanos parece ter efeito mínimo a esse nível, mas a sua implicação é difícil de avaliar, pela administração sequencial com ciclofosfamidas e antraciclina.<sup>25</sup>

A hormonoterapia tem menos impacto nos ciclos menstruais<sup>24</sup> e o tratamento locoregional com radioterapia na região torácica apresenta uma interferência pouco provável na fertilidade e nos resultados neonatais.<sup>26</sup>

Torna-se importante referir que o retorno da menstruação não é, no entanto, sinónimo de preservação da fertilidade.<sup>4</sup>

O conhecimento de previsíveis efeitos das várias terapias não deve levar a doente a descurar a adesão à terapêutica, com o objectivo de reduzir o impacto na sua fertilidade e aumentar a probabilidade de conceber posteriormente. Este aspecto deve ser discutido com a doente.

## A PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

Tem-se assistido nos últimos anos a avanços no domínio da preservação da fertilidade, o que permite que mulheres tratadas do seu cancro concretizem aspirações reprodutivas.

Guidelines recentes da Sociedade Americana de Oncologia enfatizam a importância do aconselhamento da mulher relativamente a fertilidade, com opções de preser-

vação da mesma, que devem ser facultadas e convenientemente discutidas.<sup>27</sup>

A ponderação de recurso a técnicas de preservação da fertilidade e qual a melhor estratégia a adoptar depende de variados fatores, como a idade da paciente, o tipo de tratamento adjuvante, o tempo prévio da quimioterapia e o intervalo considerado necessário até concepção pós quimioterapia.<sup>4,28,29</sup>

A criopreservação de embriões constitui a opção mais bem estabelecida de preservação da fertilidade feminina.<sup>30,31</sup>

A criopreservação de córtex ovárico com autotransplantação posterior assume-se como estratégia alternativa, sendo um procedimento cirúrgico económico e fácil, não exigindo estimulação ovárica. Apresenta, todavia, o risco de perda folicular associada a um eventual período inicial de isquémia e o risco potencial de reimplantação de células malignas, caso haja micrometástases ováricas.<sup>30</sup>

A criopreservação de ovócitos maduros após indução da ovulação e a criopreservação de ovócitos imaturos (ainda em período experimental) parecem associar-se a alta taxa de abortamento.<sup>30</sup>

Não existem evidências conclusivas do impacto do uso de GnRH isoladamente para preservação da fertilidade durante os tratamentos de quimioterapia<sup>12</sup> pelo benefício não comprovado de protecção ovárica.<sup>4,32,33</sup>

A doação de ovócitos poderá ser uma alternativa face a falência ovárica prematura decorrente de tratamentos prévios.

## ABORDAGEM DA INFERTILIDADE

A informação actual é escassa no que diz respeito à influência da estimulação ovárica associada a técnicas de procriação medicamente assistida no risco de recorrência, mantendo-se questões relativas à segurança da estimulação hormonal em pacientes com receptores estrogénicos positivos e potencial efeito adverso.<sup>23</sup>

Um ciclo convencional de fertilização in vitro envolve níveis suprafisiológicos de estradiol que podem ser 10 a 15 vezes superiores aos valores subjacentes a um ciclo natural.<sup>34</sup> Apesar de estudos recentes mostrarem segurança no seu uso, trataram-se de grupos pequenos com curto follow-up.<sup>35</sup>

Relativamente ao uso de gonadotrofinas, tem lhes sido atribuído potenciais efeitos adversos em tumores com receptores estrogénicos positivos, não havendo segurança no seu uso na estimulação ovárica controlada. Foram desenvolvidos regimes e protocolos de estimulação alternativos com tamoxifeno, clomifeno, e inibidores da aromatase aos quais tem sido atribuído um aumento da margem de

segurança na indução da ovulação nestas doentes, sem repercussão no desenvolvimento ovocitário, embrionário ou fetal.<sup>36,37</sup>

O tamoxifeno, como parte da terapia adjuvante em tumores hormonodependentes e eficaz na quimioprevenção do cancro da mama, provou ser eficaz, tal como o clomifeno, no tratamento de pacientes com infertilidade anovulatória.<sup>38</sup> A exploração desta dupla acção como agente antineoplásico e droga estimulante da ovulação, promoveu o uso deste fármaco na indução da ovulação em pacientes com antecedentes de cancro da mama.<sup>13</sup>

Apesar da estimulação ovárica com tamoxifeno resultar num aumento dos níveis de estradiol, a sua acção passa pelo bloqueio dos efeitos de níveis suprafisiológicos no tecido mamário, inibindo o crescimento de tumores mamários pelo antagonismo competitivo do estrogénio no seu receptor.

Relativamente ao letrozole, inibidor da aromatase de 3ª geração, a possível vantagem na estimulação ovárica reside num pico menor dos níveis de estradiol, comparativamente a regimes de estimulação convencionais e com elevação ligeira, face a ciclos não estimulados. 36 nte a regimes de estimulação convencionais e com elevação ligeira, face a ciclos não estimulados.<sup>36</sup>

## INTERVALO ENTRE DOENÇA E CONCEPÇÃO

A maioria dos estudos é consensual na recomendação de um intervalo de 2 anos entre o de terapia adjuvante e a concepção, de forma a permitir que recorrências precoces se manifestem e evitar um estado gravídico durante o período de maior risco de disseminação da doença.<sup>39-41</sup> Paralelamente, este intervalo parece ajudar na diferenciação entre mulheres com maior probabilidade de sobrevivência a longo prazo daquelas com doença mais agressiva.

No entanto este intervalo não é fixo, dependendo de factores como a idade, fertilidade residual, tipo de tumor, estágio, resposta ao tratamento, prognóstico, situação e preferências da doente.<sup>42,43</sup>

Para mulheres com história de cancro da mama em estádios precoces, a recomendação comum é de um período de 6 meses a 2 anos de intervalo. 2 Em mulheres com estádios precoces, o prognóstico de uma gravidez subsequente parece ser similar a mulheres no mesmo estágio que não engravidam.<sup>23</sup>

Para evitar efeitos adversos das modalidades de tratamento adjuvantes na gravidez e no feto, é aconselhável um intervalo de 6 a 12 meses após tratamento completo para planear a gravidez. A hormonoterapia requer geralmente períodos de tratamento de 5 anos, durante os quais é desaconselhada gravidez.<sup>44</sup>

A idade é factor relevante, na medida em que mulheres jovens apresentam pior prognósticomparadas com outras mais velhas, pré-menopáusicas, com cancro similar. Associando taxas de sobrevivência menores, com taxas de recorrência local e à distância mais elevadas, alguns estudos sugerem que na faixa etária abaixo dos 33 anos se deve protelar a gravidez num mínimo de 3 anos<sup>23</sup> Em mulheres no estágio III é recomendado esperar no mínimo 5 anos para tentar a gravidez. Para doença no estágio IV (com sobrevivência inferior a 15%) a gravidez não deve ser considerada. Em mulheres com doença oncológica no estágio I e II com recorrências, parece consensual não contemplar gravidez pela intensidade do tratamento requerido e prognóstico pobre.<sup>23,45</sup>

O conhecimento do status BRCA pode também influenciar a decisão relativa a gravidez.<sup>44</sup> Em pacientes com mutações BRCA1 e BRCA2 com antecedentes de cancro da mama, não existem estudos disponíveis relativamente ao efeito de uma eventual gravidez no prognóstico da doença. Nas pacientes portadoras de mutações BRCA1e BRCA2 sem história de cancro, a gravidez é globalmente assumida como factor de risco para desenvolvimento de cancro da mama. Nas portadoras de BRCA1, os estudos apresentam resultados controversos, alguns sugerindo aumento de risco com a paridade<sup>46</sup>. Um estudo multicêntrico mais abrangente mostra uma redução de 38% do risco de cancro da mama com a multiparidade.<sup>47</sup>

Nas pacientes portadoras de mutações BRCA2, o risco de cancro da mama aumenta com a gravidez, com risco significativamente aumentado nos primeiros 2 anos após gravidez.<sup>47</sup>

## A TERAPIA E RESULTADOS NEONATAIS

Mesmo com um período prolongado, após administração de citotóxicos ou agentes hormonais, perdura uma apreensão relativa a efeitos teratogénicos tardios desses tratamentos. Todavia, até à actualidade, não existe evidência de que qualquer agente citotóxico usado prévio à gravidez tenha efeitos adversos no desenvolvimento fetal ou se associe a qualquer risco suplementar à saúde física ou mental de neonatos.<sup>2,23,48,49</sup> No entanto, gravidez após tratamento de cancro da mama parece estar associada a maior risco de abortamento espontâneo.<sup>23,50</sup>

Em contextos de tratamento hormonal adjuvante ou quimioterapia, pela potencial teratogenicidade retardada, é recomendado aguardar 12 meses para ser assegurada integridade de células germinativas.

A radioterapia para cancro da mama parece não implicar efeitos adversos na gravidez, não se verificando aumen-

to da taxa de prematuridade, baixo peso ou malformações, sendo contudo recomendável protelar a gravidez para 12 meses após término do tratamento para reduzir o risco de malformações e de cancro nos descendentes.<sup>44</sup>

Relativamente ao risco de cancro da mama nos descendentes destas mulheres, é sabido que uma história familiar de cancro da mama é classicamente considerado factor de risco major para doença, sobretudo se a mãe é portadora de mutação BRCA e a doença na família ocorre em idades jovens.<sup>51</sup>

## AMAMENTAÇÃO

A lactação retarda a ovulação, diminui o número de ciclos ovulatórios, reduz o nível de estrogéneos e carcinogénios intra mamários e induz diferenciação protectora lóbulos-alveolar na glândula mamária.<sup>52</sup> Paralelamente parece que os níveis crescentes de prolactina associados à gravidez e lactação podem ser benéficos.<sup>53</sup>

Não havendo evidência de que a amamentação aumente o risco de cancro da mama, nem promova o desenvolvimento de um segundo carcinoma ou acarrete algum risco na criança, as mulheres com cancro da mama sem doença residual devem ser encorajadas a amamentar.<sup>54,55</sup>

A amamentação é possível mesmo após mastectomia unilateral. Os maiores problemas residem na mama alvo de tratamentos cirúrgicos conservadores e radioterapia, dada a fibrose da mama irradiada.<sup>23,56</sup>

## CONCLUSÕES

Classicamente, considerava-se que a gravidez implicava um risco acrescido para a sobrevivente de cancro da mama, suspeitando que o aumento hormonal inerente ao estado gravídico implicava aumento do risco de recorrência da doença. Evidências contraditórias modificaram gradualmente o racional e a atitude clínica histórica conservadora, de abdicar de uma gestação após a referida doença oncológica.<sup>57,58</sup> No entanto, apesar de evidências epidemiológicas actuais sugerirem que a gravidez não tem implicações prognósticas negativas, o número de mulheres com este antecedente que engravida permanece baixo (<10%).

Dos elementos que resultam de uma revisão exaustiva da literatura, deve ser enfatizada a necessidade de um apropriado aconselhamento reprodutivo a estas jovens mulheres, integrando esclarecimentos relativos a novas formas de preservação da sua fertilidade.

Com o crescente ênfase colocado na reabilitação física e psicológica das sobreviventes de cancro da mama, exige-

se um aconselhamento reprodutivo, tornando-se premente o princípio da multidisciplinaridade na adopção de condutas, com o indispensável envolvimento e participação da doente e eventual parceiro na decisão.

O aconselhamento plurifacetado, englobando Cirurgião mamário, Oncologista médico, Ginecologista/Obstetra e Psicólogo, deve basear-se numa abordagem personalizada, tendo em linha de consideração o tipo de cancro da mulher, sua resposta ao tratamento e prognóstico individual, sempre no sentido de optimização de decisão clínicas.

A mulher tratada do seu cancro deve ser informada de que, apesar de limitações inerentes aos estudos efectuados até ao momento actual, a gravidez parece ser segura, sendo improvável que tenha efeito adverso no seu prognóstico, podendo ter eventual papel protector.

E do sonho ou mito, a gravidez após cancro da mama, passa a poder ser uma realidade.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ranstam J, Janzon L, Olsson H. Rising incidence of breast cancer among young women in Sweden. *Br J. Cancer* 2003;98(6):1131-1140.
2. Kontzoglou K, Stamatakos M, Tsaknaki S, et al. Successful pregnancy after breast cancer therapy: dream or reality? Case report. *International Seminars in Surgical Oncology* 2009, 6:7
3. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersten B. Pregnancy after treatment of breast cancer: A population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncologica*, 2008;47:545-549.
4. Sonmezer M, Oktay K. Fertility Preservation in Young Women Undergoing Breast Cancer Therapy. *The Oncologist* 2006;11:422-434
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *Cancer J Clin* 2009;9:225-249.
6. Levi F, Lucchini E, Negri E, et al. Continuing declines in cancer mortality in the European Union. *Ann Oncol* 2007;18:593-595.
7. Azim HA Jr, Peccatori FA, de Azambuja E et al. Motherhood after breast cancer: searching for la dolce vita. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(2):287-298.
8. Calhoun K, Hansen N. The effect of pregnancy on survival in women with a history of breast cancer. *Br Dis* 2006; 23:81-86.
9. Martin AJ, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Centers for disease control and prevention national center of health statistics national vital statistics system. Births: Final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2007;56:1-103.
10. Braun M, Hasson-Ohayon I, Perry S, et al. Motivation for giving birth after breast cancer. *Psychooncology* 2005,14(4):282-296.
11. Surbone A, Peccatori FA. Unmet needs of cancer survivors: supportive care's new challenge. *Support Care Cancer* 2006; 14: 397-399.
12. Duffy CM, Allen SM, Clark MA Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:766-773.
13. Oktay K, Buyuk E, Davis O et al. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod* 2003;18: 90-95.
14. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007; 334:7586.
15. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, et al. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003,98(6):1131-1140

16. Blakely LJ, Buzdarm AU, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2003; 100(3): 465-469.
17. Peccatori FA, Azim Jr HÁ. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis. *Acta Oncol* 2009;48:470-471.
18. Sankila R, Heiavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "Healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 818-823.
19. Rippy EE, Karat IF, Kissin MW. Pregnancy after breast cancer: The importance of active counselling and planning. *The Breast* 2009;18:345-350.
20. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1671-1675.
21. Guzman RC, Yang J, Rajkumar L, et al. Hormonal prevention of breast cancer: Mimicking the protective effect of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:548-549
22. Janerich DT. The fetal antigen hypothesis: cancer and beyond. *Med Hypotheses* 2001; 56: 101-103
23. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, et al. Cancer du sein et grossesse. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité* 2009; 37:495-503
24. Maltaris T, Weigel M, Mueller A, et al.: Cancer and fertility preservation: Fertility preservation in breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2008;10:206.
25. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5769-5779.
26. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, et al.: Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001;27:1-7.
27. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18): 2917-2931.
28. Chabbert-Buffet N, Uzan C, Gligorov J, et al. Pregnancy after breast cancer: a need for global patient care, starting before adjuvant therapy. *Surg Oncol*. 2010 Mar;19(1): 7-55.
29. Kim SS, Klemp J, Fabian C. Breast cancer and fertility preservation. *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1535-1543.
30. Petheroudakis G., Pavlidis N., Castiglione M. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group clinical recommendations Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 20 (Supplement 4): iv178-iv181, 2009
31. Dunn L, Fox KR. Techniques for fertility preservation in patients with breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*.2009 Feb;21(1):68-73
32. Cuzick J. The impact of LHRH agonists on breast cancer recurrence and mortality: an overview of the randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl 1): S10.
33. Oktay K, Sonmez M, Oktay O, et al. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy induced gonadal injury. *Oncologist* 2007;12:1055-1066.
34. Pena JE, Chang PL, Chan LK et al. Supraphysiological estradiol levels do not affect oocyte and embryo quality in oocyte donation cycles. *Hum Reprod* 2002;17:83-87.
35. Partridge AH. Fertility preservation: a vital survivorship issue for young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(18); 2612-2613.
36. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, et al.: Fertility preservation in breast cancer patients: A prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005;23:4347-4353.
37. Azim AA, Constantini-Ferrando M, Lostritto K, et al. Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2197-2200.
38. Boostanfar R, Jain JK, Mishell DR Jr et al. A prospective randomized trial comparing clomiphene citrate with tamoxifen citrate for ovulation induction. *Fertil Steril* 2001;75:1024-1026.
39. Di Fronzo LA, O'Connell TX. Breast cancer in pregnancy and lactation. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 267-278.
40. Isaacs JH. Cancer of the breast in pregnancy. *Surg Clin North Am* 1995;75:47-51.
41. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Guideline no.12. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT12-PregnancyBreastCancer2004.pdf>
42. Loibl S, Kohl J, Kaufmann M: Reproduction after breast cancer: what advice do we have for our patients? *Zentralbl Gynakol* 2005; 127(3):120-124.
43. Lawrenz B, Banys M, Henes M, et al. Pregnancy after breast cancer: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Apr;283(4):837-843
44. Bree E, Makrigiannakis A, Askoxylakis J, et al. Pregnancy After Breast Cancer. *A Comprehensive Review*, *J Surgical Oncol* 2010;101:534-542
45. Averette HE, Mirhashemi R, Moffat FL: Pregnancy after breast carcinoma. *Cancer* 1999;85:2301-2304.
46. Narod SA: Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2:113-123.
47. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2005;117:988-991.
48. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990;65:847.
49. Surbone A, Petrek JA: Pregnancy after breast cancer. The relationship of pregnancy to breast cancer development and progression. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998, 27(3):169-178.
50. Velentgas P, Daling JR, Malone KE, et al. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1991, 85(11):2424-2432.
51. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: Data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000;152:950-964.
52. Azim HA, Bellettini G, Gelber S, et al. Breast-feeding after breast cancer: If you wish, madam. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114:7-12.
53. Bercovich D, Goodman G. Pregnancy and lactation after breast cancer elevate plasma prolactin, do not shorten and may prolong survival. *Medical Hypotheses* 73 (2009) 942-947
54. Helewa M, Lavesque P, Provencher D, et al. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:164-180.
55. Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:302-312.
56. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG, et al. Effects of breast conservative therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J* 2005; 11:399-403.
57. Valachis A, Tsali L, Pesce LL, et al. Polyzos NP Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet Gynecol Surv*. 2010 Dec;65(12):786-793.
58. Pagani O, Partridge A, Korde L, et al. Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am. *Breast Cancer Research and Treatment Epub* 2011 Jun 23.