

Impacto materno-infantil dos tratamentos de câncer na gravidez

Camila Beraldo Negreiros¹, Maria Luisa Borges Acioli¹, Mariana Santos Mota¹, Núrya Patielly Teixeira Oliveira¹, Verônica Alcântara Cardoso Duarte Oliveira¹, Denise Ferreira Correia².

1. Discente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.
2. Docente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A principal causa de morte de mulheres em idade reprodutiva é o câncer. No entanto, o câncer durante a gravidez é um evento raro e seu maior desafio é o diagnóstico precoce. As alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação podem mascarar os sinais e sintomas da doença, causando significativo impacto materno-fetal. Os tratamentos mais utilizados são quimioterapia, radioterapia e tratamento cirúrgico, sendo que o principal obstáculo para o sucesso terapêutico é alcançar o equilíbrio entre a intervenção imediata para a indicação materna e o retardo na terapia para a indicação fetal. O presente trabalho tem como objetivo descrever sobre os impactos materno-fetais dos diferentes tipos de tratamentos de câncer durante a gravidez. Para o seu desenvolvimento foi realizada revisão integrativa da literatura com busca nas bases de dados Public Medline (PubMed) e Scientific Eletronic Library Online (Scielo). Observou-se que o tratamento cirúrgico e a quimioterapia são os tratamentos de escolha por apresentarem menos riscos para a mãe e o feto se realizados durante o segundo trimestre de gravidez. Já a radioterapia se apresenta incerta com relação a suas consequências, mas pode ser considerada se os benefícios forem maiores que os riscos.

Palavras-chave:
Câncer na gravidez.
Tratamento do câncer.
Radioterapia.
Quimioterapia na gravidez.

INTRODUÇÃO

A principal causa de morte de mulheres em idade reprodutiva é o câncer (GAROFALO et al., 2016). No entanto, o câncer durante a gravidez é um evento raro, ocorrendo cerca de 0,001% casos anualmente e, correspondendo entre 0,07% e 0,1% dos tumores malignos (HEPNER et al., 2019). As neoplasias mais comuns associadas à gravidez são: câncer de mama, câncer cervical, linfomas, leucemias, câncer de colo de útero, ovário e melanoma (GAROFALO et al., 2016). Estas malignidades também correspondem aos locais mais frequentes em mulheres não grávidas de idade equivalente (HEPNER et al., 2019). Segundo o resumo do National Cancer Institute (2019), o câncer de mama, é a neoplasia mais comum em gestantes e puérperas. O câncer de mama associado à gravidez (PABC) é caracterizado como aquele diagnosticado durante a gravidez ou no primeiro ano pós parto (WANG et al., 2016; CORDEIRO et al., 2017; KIM et al., 2018). Sua incidência aumenta em mulheres com mais de 35 anos, chegando a 15,6%, e é considerado agressivo por envolver grande parte dos linfonodos (WANG et al., 2019).

O maior desafio do câncer na gravidez é o diagnóstico precoce. As alterações que ocorrem no período gestacional podem sobrepor e mascarar os sinais e sintomas do câncer (LU et al., 2017). No câncer de mama, por exemplo, a sensibilidade natural e o ingurgitamento das mamas de gestantes e lactantes podem dificultar e confundir a paciente entre as alterações relacionadas ao câncer e as alterações fisiológicas da gestação (CORDEIRO et al., 2017). Além do mais, exames complementares, usando radiação ionizante ou contrastes, são fatores de preocupação em relação à exposição do feto a riscos inerentes e podem estimular certa cautela nos profissionais em prosseguir imediatamente com a investigação desses sintomas. Portanto, em muitos casos, o diagnóstico do câncer é tardio e consequentemente, mais difícil o tratamento (HEPNER et al., 2019).

Não há dados convincentes de que a gravidez influencie negativamente o prognóstico ou o tratamento do câncer materno (GAROFALO et al., 2016). O estudo de Sato et al. (2019) trouxe como consideração que as alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez podem influenciar a malignidade de algumas maneiras. Um exemplo é que o número de células defensoras envolvidas na imunidade humoral diminui ao longo da gravidez. Sendo que durante o segundo e terceiro trimestres, a atividade antitumoral (via Th1) é suprimida e o crescimento do tumor (via Th2) é promovido, porque o equilíbrio Th1/Th2 é consideravelmente reduzido durante a gestação. No entanto, o estudo concluiu que o efeito do declínio da imunidade antitumoral na gravidez é leve e não afeta o prognóstico.

A escolha do tratamento na maioria das vezes é de difícil decisão, já que o prognóstico da mãe ou do feto pode ser comprometido (SATO et al., 2019). Além disso, essa escolha é diretamente influenciada pela idade gestacional, estágio do tumor materno e possibilidade de interrupção da gravidez (HEPNER et al., 2019). É importante adotar o tratamento mais eficaz possível para a mãe e menos tóxico para o feto, mas também pesar os benefícios e riscos (WALA et al., 2016). De acordo com

os estudos levantados, as principais opções de tratamento durante a gestação são: tratamento cirúrgico, quimioterapia e radioterapia. O principal obstáculo para o tratamento é alcançar o equilíbrio entre a intervenção imediata para a indicação materna e o retardo na terapia para a indicação fetal (GAROFALO et al., 2016). A quimioterapia realizada no primeiro trimestre, especialmente durante a organogênese, expõe à maior risco de teratogênese fetal. Portanto, preferencialmente, seria administrada após o primeiro trimestre de gravidez (CORDEIRO et al., 2017).

Apesar de câncer durante a gravidez ser pouco comum, quando ele ocorre é de enorme preocupação, já que seu tratamento durante a gestação pode prejudicar o desenvolvimento fetal e a saúde do neonato. Ademais, os efeitos prejudiciais do câncer materno podem incluir desnutrição, hipóxia, inflamação crônica ou efeitos teratogênicos no feto decorrentes do tratamento. Logo, o câncer na gestação impõe desafios aos profissionais e às mães e famílias que passam por essa situação (LU et al., 2017).

Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo descrever sobre os impactos materno-fetais dos diferentes tipos de tratamentos de câncer durante a gravidez.

METODOLOGIA

Este trabalho se trata de uma revisão integrativa de literatura de artigos coletados em plataformas como Public Medline (PubMed) e Scientific Eletronic Library Online (Scielo), com a pesquisa dos descritores em ciências da saúde “Drug Therapy”, “Radiotherapy”, “Pregnancy”. Os artigos foram pesquisados em língua inglesa e em língua portuguesa. Seis dos artigos são de 2019, sete de 2017, quatro de 2018, dois de 2015 e um de 2016, perfazendo 20 artigos.

Os critérios de inclusão utilizados foram artigos que abordavam a relação entre câncer na gravidez e os impactos materno-fetais causados pelo tratamento. Os critérios de exclusão foram artigos que abordavam câncer exclusivamente após a gravidez e artigos anteriores ao ano de 2015.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir das pesquisas executadas, os resultados foram categorizados de acordo com os diferentes tipos de tratamento de câncer durante a gravidez que serão discutidos abaixo.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Em relação ao tratamento cirúrgico, precauções são necessárias devido à supressão da imunidade humoral durante a gravidez, expondo a paciente a um maior risco de infecção pós-operatória (SATO et al., 2019). A cirurgia pode ser realizada em qualquer idade gestacional, mas é recomendado que se espere até a 12ª semana, pois o risco de aborto espontâneo diminui (WALA et al., 2016). Ainda

assim, é preferível a realização da cirurgia no segundo trimestre, pois as alterações anatômicas e fisiológicas no corpo da mãe são relativamente mais brandas, tornando-se o período mais seguro para realização da cirurgia (RATO et al., 2017). Os estudos apontam evidências sobre a segurança dos procedimentos cirúrgicos e o uso de anestésicos em mulheres grávidas.

Segundo Hepner et al. (2019), os anestésicos utilizados não estão associados à teratogenicidade e nem maior risco de morte materna. As complicações parecem ser maiores nos procedimentos abdominais e pélvicos. No entanto, é preciso evitar o uso de drogas teratogênicas (como antibióticos tetraciclina e fenobarbital) e controlar a circulação materna e fetal e a respiração intraoperatória (SATO et al., 2019). Considerando os potenciais benefícios do tratamento e o risco mínimo para o feto, de acordo com o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) o tratamento cirúrgico, quando indicado, pode ser realizado a qualquer momento durante a gravidez e não deve ser atrasado (FIGUEIROFILHO., 2018).

MASTECTOMIA

De acordo com o resumo sobre Tratamento do Câncer de Mama durante a gravidez do PDQ, a mastectomia é recomendada como tratamento primário durante a gestação. Se diagnosticado mais cedo na gravidez, a mastectomia radical modificada é o procedimento de escolha, mas se diagnosticado no fim da gestação, a cirurgia conservadora da mama associada a outros tratamentos pós-parto como radioterapia, tem sido utilizado para a preservação da mama. Cirurgias como as de mamas e axilares podem ser realizadas durante qualquer trimestre da gravidez com riscos mínimos ao feto, porém, há um risco aumentado de abortos no primeiro trimestre. Dessa forma, as recomendações seguem as linhas gerais do tratamento cirúrgico, sendo preferível, quando possível, a realização durante o segundo e terceiro trimestre de gestação (CORDEIRO et al., 2017).

QUIMIOTERAPIA

O resumo de informações sobre câncer do PDQ do NCI declara que esse tratamento é considerado seguro após o primeiro trimestre, do mesmo modo que Wang et al. (2019) e Walsh et al. (2017) convergem na conclusão de que a quimioterapia deve ser administrada somente a partir do segundo trimestre, com a maioria das gestações resultando em nascidos vivos com baixas taxas de morbidade nos recém-nascidos.

A quimioterapia, quando é administrada durante o primeiro trimestre, especificamente, expõe ao maior risco de teratogênese fetal (CORDEIRO et al., 2017). Como a organogênese ocorre entre a 2º e a 8º semana de gestação, esta é uma fase crítica com rápida diferenciação e alta vulnerabilidade dos tecidos aos elementos teratogênicos. Além disso, o sistema nervoso central (SNC), genitais, olhos e o sistema hematopoiético continuam vulneráveis nas próximas semanas do primeiro trimestre (HEPNER

et al., 2019). Assim, a exposição a drogas quimioterápicas durante esse período pode resultar em um aumento do risco de perda fetal e/ou malformações congênitas (GAROFALO et al., 2016). Se existir a necessidade urgente de iniciar o tratamento, a interrupção da gravidez deve ser considerada e a mãe deve ser avisada do alto risco de teratogenicidade, caso opte por continuar com a gravidez (HEPNER et al., 2019).

Os medicamentos com maior potencial teratogênico são os antimetabólitos e alquilantes, enquanto as antraciclinas e os alcaloides da vinca são menos teratogênicos (KRIDIS et al., 2016). É recomendado um intervalo de três semanas entre o tratamento e o trabalho de parto para evitar a mielossupressão fetal. Tanto o estudo de Sato et al. (2019) quanto o de Garofalo et al. (2016) afirmam que as doses ideais dos medicamentos quimioterápicos na gravidez não foram determinadas de maneira conclusiva devido às alterações fisiológicas da gestação, tais como aumento do volume plasmático em cerca de 50%, assim como elevação da depuração renal, da oxidação hepática e das proteínas plasmáticas de transporte e a diminuição da mobilidade gastrointestinal e a concentração de albumina.

O resumo de informações sobre câncer do PDQ do NCI (2019) sobre prevenção do câncer de mama declara que, em mulheres que recebem quimioterapia, a amamentação deve ser suspensa. Isso acontece porque muitos agentes antineoplásicos (como, por exemplo, ciclofosfamida e metotrexato), quando são administrados sistematicamente, podem se apresentar em níveis elevados no leite materno e, dessa forma, afetar o bebê. Não foram observadas diferenças significantes no peso ao nascer ou influência no crescimento fetal intrauterino entre crianças nascidas de mães tratadas com quimioterapia em comparação com aquelas nascidas de mães não tratadas.

A partir dos resultados obtidos por Garofalo et al. (2016), a quimioterapia administrada durante o segundo ou terceiro trimestre não influenciou o crescimento fetal intrauterino, principalmente nos casos de cânceres ginecológicos, nos quais a quimioterapia não parece ter qualquer efeito prejudicial potencial sobre o peso ao nascer. Ao contrário dos efeitos adversos do câncer em relação ao crescimento fetal, em que poderia existir o roubo de sangue na pelve, a quimioterapia parece ter restaurado o fluxo sanguíneo para o leito da placenta ao contrabalançar o crescimento do tumor. Em relação aos desfechos secundários neonatais, uma longa hospitalização dos recém-nascidos é encontrada (GAROFALO et al., 2016). O tratamento e suas recomendações dependem do semestre e idade gestacional (WANG et al., 2019). Deve-se pesar, no primeiro trimestre, os riscos de atrasar o tratamento para o feto (WANG et al., 2019).

RADIOTERAPIA

A radioterapia não é uma contraindicação absoluta na gravidez. Áreas como a cabeça, o pescoço, as extremidades do corpo e as mamas podem ser irradiadas com radiação mínima para o feto, ou seja, o tratamento radioterápico nessas áreas pode ser considerado. Quando as áreas afetadas são abdominais ou pélvicas, a irradiação provoca efeitos deletérios no feto e, se esse tratamento não puder ser retardado, a interrupção da gravidez deve ser considerada (HEPNER et al., 2019). O limiar para aborto, morte fetal, microcefalia e malformações fetais é estabelecido em 100 mGy; a probabilidade diminui em 50-100 mGy e doses ≤ 50 mGy são consideradas seguras.

A idade gestacional também influencia nos efeitos do tratamento radioterápico, já que a radiação pode ser letal para o feto nos dez dias iniciais da gravidez. De 2 a 14 semanas de gestação, há grande risco de malformações e distúrbios do desenvolvimento fetal. A partir da 15ª semana gestacional até o começo do 3º trimestre, a radioterapia tem menor efeito adverso no feto, porém, a radioterapia aplicada ao longo de todo o terceiro trimestre de gravidez tem associação com o aumento nas taxas de incidência de câncer pediátrico (SATO et al., 2019). Portanto, a radioterapia não é um tratamento para câncer de recomendação rotineira para a gravidez e, sempre que possível, ela deve ser adiada para após o parto. Além disso, de fato, a gravidez não altera as indicações para cirurgia, seja ela conservadora ou radical, enquanto a radioterapia é formalmente contraindicada porque existe um risco letal ou teratogênico (WALA et al., 2016).

De acordo com Leonardi et al. (2017), a radioterapia oferece maior risco de morte fetal e anomalias deletérias no feto. A utilização de um novo método de radioterapia intraoperativa com elétrons, chamada ELIOT, após a cirurgia de conservação do seio, se mostrou efetiva no tratamento, sem maiores sequelas para o feto ou a mãe. Essa dose de radioterapia deve ser baixa e utilizada primordialmente após a décima semana gestacional. Caso exista alguma emergência oncológica, em que radioterapia desempenhe um papel importante no tratamento ou mesmo em momentos em que esperar o nascimento da criança comprometeria a eficácia do tratamento, ela pode ser considerada antes do parto (HEPNER et al., 2019).

TRASTUZUMABE

O trastuzumabe é uma substância ativa que é usada para o tratamento de câncer de mama. Entretanto, seu uso está contraindicado durante a gravidez. De acordo com o resumo de informações a respeito do tratamento do câncer de mama do PDQ (2019), das complicações fetais observadas, a ocorrência de oligoidrânio foi o evento adverso mais comum (61,1%). Além disso, o uso dessa substância na gravidez aumenta o risco de doenças renais e pulmonares. No estudo de Cordeiro et al. (2017), a maioria das crianças apresentaram doença pulmonar e/ou renal leve a grave e/ou desfechos infecciosos ao nascimento.

TRATAMENTO HORMONAL

O tratamento endócrino durante a gravidez se mostrou incerto e com resultados duvidosos. Ficou elucidado o fato de que não é o melhor curso de tratamento em nenhuma situação, tanto durante como após a gravidez. Como dados, ficou evidenciado que o aumento do nível endógeno e exógeno de 17 beta-estradiol no período da gravidez aumenta os riscos para desenvolvimento de câncer cervical e de mama (KOZASA et al., 2019). Assim, a terapia hormonal é, em geral, contraindicada para as pacientes (WANG et al., 2019).

IMPACTOS MATERNO-FETAIS

Na atualidade, ainda existem muitas dúvidas relacionadas sobre quais são os impactos materno-fetais de se ter o diagnóstico e tratamento de câncer durante a gravidez. De acordo com Lu et al. (2017), o câncer materno diagnosticado durante a gestação foi associado ao aumento do risco de natimortos avaliados como PIG e recém-nascidos pré-termo e seu tratamento durante a gravidez pode prejudicar o crescimento fetal. Esse fato pode ser corroborado pelo aumento no dano oxidativo ao DNA e na diminuição na expressão de genes relacionados à degeneração dos radicais superóxidos nas placentas expostas à quimioterapia, o que indica um impacto no crescimento e nos processos de desenvolvimento fetais (VERHEECKE et al., 2018). Ademais, o câncer de mama materno diagnosticado durante a gravidez ou um ano após a gravidez parece realmente estar associado a um risco aumentado de mortalidade neonatal, principalmente ao nascimento prematuro iatrogênico. De acordo com Lu et al. (2017), este acontecimento esteve mais relacionado aos casos de leucemia (um câncer que requer quimioterapia intensiva em suas formas agudas).

O tratamento depende do período de gestação durante a descoberta do câncer e estágio do tumor. É importante adotar o tratamento mais eficaz possível para a mãe e menos tóxico para o feto, mas também pesar os benefícios e riscos. Os cânceres maternos diagnosticados durante o segundo trimestre, que são mais frequentemente tratados com cânceres diagnosticados durante outros trimestres, pareciam ter associações mais fortes com morte sanguínea e parto prematuro (LU et al., 2017).

De acordo com Lu et al. (2017), tanto os cânceres hematopoiéticos quanto os cânceres sólidos diagnosticados durante a gravidez levaram ao aumento do risco de PIG prematuros, assim como cânceres inflamatórios locais, tais como o câncer de colo de útero. O sofrimento psicológico grave induzido pelo diagnóstico ou tratamento do câncer também pode contribuir para o aumento dos riscos de PIG e natimorto. Verheecke et al. (2018), no entanto, afirma que não são encontrados genes significativamente desregulados em placentas quando comparados os diferentes tipos de câncer (câncer de mama versus neoplasia hematológica), com relação aos diferentes trimestres em que foram diagnosticados, à idade materna, IMC materno e tipo de parto.

CONCLUSÃO

Os estudos revisados mostram que, apesar do câncer na gravidez não ser tão comum, esse problema deve ser tratado com grande preocupação e seriedade dentro do meio médico. Houve um grande consenso de que os tratamentos de câncer não devem ser realizados durante o primeiro trimestre de gravidez, devido ao alto risco de teratogenicidade e abortos espontâneos. O tratamento cirúrgico, a mastectomia e a quimioterapia são os tratamentos de escolha que apresentam menos riscos para o feto e a mãe se realizados durante o segundo trimestre de gravidez. Já a radioterapia se apresenta incerta com relação a suas consequências, mas que pode vir a ser realizada na gravidez se seus benefícios forem maiores que seus riscos. Já o tratamento hormonal e o trastuzumabe são totalmente contraindicados.

Dessa forma, há a obrigatoriedade de um diagnóstico precoce e certo do câncer durante a gravidez para adotar o tratamento mais eficaz possível para a mãe e menos tóxico para o feto, e também pesar os riscos e benefícios. Muitas vezes, o diagnóstico é errôneo, o que atrasa o tratamento e as medidas de intervenção. O erro é comum devido à similaridade dos sintomas fisiológicos da gravidez com sintomas de uma massa tumoral.

Os exames de imagem mais utilizados para a detecção da malignidade são o ultrassom e a mamografia, sendo o ultrassom mais sensível para tal fim, devido à densidade do seio alterar o diagnóstico da mamografia. Deve-se levar em consideração que existe uma maior chance de fetos nascidos PIG e pré-termo e, até mesmo, natimortos quando realizados os tratamentos na gravidez. Portanto, é de extrema importância a necessidade de uma equipe multidisciplinar para lidar com a paciente, explicando com atenção a realidade de sua situação, e também a informando que existe a possibilidade de adiar o tratamento sistêmico até após o parto.

REFERÊNCIAS

- AMANT, F. et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. **New English Journal of Medicine**, v. 373, p. 1824–1834, 2015.
- AZNAB, M.; NANKALI, A.; DAEICHIN, S. Determination of Clinical Process and Response Rate to Treatment in Patients with Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN) with Low and High Risk and Evaluation of Their First Pregnancy Outcome. **International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research**, v. 12, n. 4, p. 291–297, 2018.
- BAE, S. Y.; KIM, K. S. Neoadjuvant chemotherapy and prognosis of pregnancy-associated breast cancer: A time-trends study of the Korean breast cancer registry database. **Journal of Breast Cancer**, v.21, n.4, p. 425–432, 2018.
- BEKSAC, K. et al. Chemotherapy during Pregnancy: Cases of Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma, Chronic Myeloid Leukemia, Breast Cancer, Nasopharyngeal Cancer, and Choriocarcinoma. **Oncology Research and Treatment**, v.40, n. 7-8, p. 441–445, 2017.
- BLANQUISETT, A. H. et al. Breast cancer in pregnancy: an institutional experience. **eCancer Medical Science**, v. 9, p. 551, 2015.
- CORDEIRO, C. N.; GEMIGNANI, M. L. Breast cancer in pregnancy: Avoiding fetal harm when maternal treatment is necessary. **The Breast Journal**, v.23, n. 2, p. 200–205, 2017.
- FIGUEIRO, E.A.; AL-SUM, H.; PARRISH, J.; WUNDER, J. S.; MAXWELL, C. Maternal and fetal outcomes in pregnancies affected by bone and soft tissue tumors. **American Journal of Perinatology Reports**, v.8, n.4, p. e343–e348, 2018.
- GAROFALO, S. et al. Perinatal outcome in pregnant women with cancer: are there any effects of chemotherapy? **European Journal of Cancer Care**, v. 26, n. 6, p. 1–7, 2016.
- HEPNER, A. et al. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 10, n. 1, p. 28-34, 2019.
- KRIDIS, W. et al. The Difficulties in the Management of Breast Cancer and Pregnancy. **Reviews on Recent Clinical Trials**, v. 11, n. 2, p. 141–144, 2016.
- KOZASA, K. et al. Estrogen stimulates female cancer progression by inducing myeloid-derived suppressive cells: investigations on pregnant and non-pregnant experimental models. **Oncotarget**, v.10, n. 20, p. 1887-1902, 2019.
- LEONARDI, M. et al. Electron Beam Intraoperative Radiotherapy (ELIOT) in Pregnant Women with Breast Cancer: From in Vivo Dosimetry to Clinical Practice. **Breast Care (Basel)**, v.12, n. 6, p. 396–400, 2017.
- LU, D. et al. Maternal Cancer During Pregnancy and Risks of Stillbirth and Infant Mortality. **Journal of Clinical Oncology**. v. 35, n. 14, p. 1522-1529, 2017.
- MELAN, K. et al. Pregnancy-associated-cancer in the French West Indies (Martinique): maternal and neonatal outcomes. **BMC Pregnancy Childbirth**, v.17, n.1, p. 334, 2017.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Conselho Editorial do PDQ Adult Treatment**. Breast Cancer Treatment During Pregnancy (PDQ)–Health Professional Version. Atualizado <29/03/2019>. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/breast/hp/pregnancy-breasttreatment-pdq>> . Acessado em: 20 de abril de 2019.

RATO, I. et al. Adnexal tumor in pregnancy - how to manage?. **Acta Obstetrica e Ginecologica Portuguesa**. v. 11, n.2, p. 113-121, 2017.

SATO, K. et al. Treatment of oral cancers during pregnancy: a case-based discussion. **Journal of Otolaryngology**, v.48, n.9, p. 1-7, 2019.

VERHEECKE, M. et al. Genetic and microscopic assessment of the human chemotherapyexposed placenta reveals possible pathways contributive to fetal growth restriction. **Placenta**, v. 64, p. 61–70, 2018.

WALSH, E. et al. Is chemotherapy always required for cancer in pregnancy? An observational study. **Irish Journal of Medical Science**, v. 186, n. 4, p. 875-881, 2017.

WANG, B. et al. Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancyassociated breast cancer. **Thoracic Cancer**, v. 10, p. 1060-1068, 2019.

ZHANG, X.; GAO, Y.; YANG, Y. Treatment and prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: analysis of 20 cases from a chinese tumor institution. **Journal of Zhejiang University**, v. 16, n. 5, p. 388-394, 2015.