

CÂNCER DE MAMA E GESTAÇÃO BREAST CANCER AND PREGNANCY

Juliana do Carmo Kettelhut¹, Marco Antônio Bittencourt Modena²

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia maligna de maior prevalência na gestação. É definido como aquele diagnosticado durante ou no período de um ano após a gestação. As características histológicas são semelhantes em mulheres grávidas e não-grávidas. As alterações fisiológicas próprias do ciclo gravídico-puerperal fazem com que o diagnóstico seja tardio e, portanto, as gestantes apresentam-se em estágios mais avançados. A cirurgia é usualmente o primeiro tratamento considerado. A radioterapia é contra-indicada e a quimioterapia pode ser usada no segundo e terceiro trimestres, uma vez que se completou a organogênese. A maioria dos estudos revela pouca diferença na sobrevivência de gestantes com câncer de mama e não-gestantes, sugerindo que, com terapia moderna e ajuda multidisciplinar, o prognóstico não é tão ruim quanto se acreditava.

Descritores: neoplasias da mama, gravidez, complicações neoplásicas na gravidez.

ABSTRACT

The Breast cancer is the malign neoplasm with the larger prevalence during pregnancy. It is defined as that diagnosed during or in the period of 1 year after pregnancy. The histologic characteristic is similar in pregnant and non pregnant women. The own physiologic alterations of the pregnancy-puerperium cycle are responsible for the later diagnosis and, therefore, the pregnant woman comes in more advanced stage. The surgery is usually the first considered treatment. The radiotherapy is not suitable and the chemotherapy can be used in the second and third trimester, once the organogenesis is completed. Most of the studies suggest little difference in the survival of pregnant and non pregnant women with breast cancer suggesting that with modern therapy and multidisciplinary help the prognostic is not as bad as it was believed.

Key-words: breast neoplasms, pregnancy, neoplastic pregnancy complications.

CONCEITO E INCIDÊNCIA

Define-se o câncer de mama na gestação como aquele diagnosticado durante ou no período de um ano após a gestação.^{1,2} Incluem-se todos os casos diagnosticados durante a amamentação independentemente da sua duração.

O carcinoma de mama é a neoplasia maligna de maior prevalência na gestação, representando 25% de todas as neoplasias malignas encontradas.³

Segundo Ring e Ellis,⁴ a incidência no ciclo gravídico-puerperal corresponde a 1:1.000 e 1:3.000 gestações, o que representa cerca de 3% dos casos de carcinoma de mama diagnosticados. A média de idade das gestantes com câncer de mama foi de 33 anos e a idade gestacional ao diagnóstico foi de 17 a 25 semanas.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

Os vários tipos histológicos de câncer de mama ocorrem com a mesma frequência em mulheres grávidas e não-grávidas. O tipo predominante é o câncer ductal invasivo (75% – 90%) seguido do câncer lobular invasivo.⁵ A incidência do câncer inflamatório permanece entre 1,5% a 4%, apesar de alguns estudos mostrarem uma maior incidência em pacientes grávidas que nas não-grávidas.⁴ Estudos prévios observaram que pacientes gestantes com câncer de mama geralmente apresentam linfonodos comprometidos (56% – 67%), grandes tumores e invasão linfovascular.⁵ Isso se deve ao diagnóstico tardio limitado pelas alterações fisiológicas da gestação.

Os achados histopatológicos e imunohistoquímicos dos tumores das gestantes com câncer de mama são similares aos das não-gestantes. Portanto, é mais provável que a idade das mulheres no diagnóstico e não a gestação em si que determina as características biológicas do tumor.

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Durante a gestação e a lactação, o exame de mama deve sempre fazer parte da primeira consulta do pré-natal. A forma mais comum de apresentação é o achado de uma massa indolor detectado no auto-exame.⁶

Um dos aspectos mais importantes a ser ressaltado é o diagnóstico precoce que raras vezes é factível, pois a faixa etária inferior aos 40 anos inviabiliza o rastreamento mamográfico.³

Devido às alterações fisiológicas próprias do ciclo gravídico-puerperal, as gestantes possuem maior risco de apresentar doença em estágio avançado, pois nódulos pequenos são difíceis de ser diagnosticados. Dessa forma, o diagnóstico pode ser retardado em 5 a 15 meses, representando 40% dos casos.⁷

O uso da mamografia é muito discutido na literatura.² Ao contrário da crença popular, a mamografia com proteção abdominal pode ser realizada durante a gestação com mínimos riscos ao feto. Foi estimado que a mamografia bilateral padrão submete o feto a apenas 0,04 cGy de radiação.⁸ Contudo, o aumento do tamanho, da vascularização e da densidade glandular da mama da gestante dificulta sua interpretação. Muitas escolas, portanto, não a indicam; não tanto pela exposição radiológica, mas, sobretudo, pela maior densidade da glândula em jovens e principalmente em gestantes, o que diminui a acurácia do método.³

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 10, n. 4, p. 1-4, 2008

1 - Residente em Ginecologia e Obstetrícia - CCMB/PUC-SP

2 - Professor do Depto. de Cirurgia - CCMB/PUC-SP

Recebido em 9/9/2008. Aceito para publicação em 4/11/2008.

Contato:

Juliana do Carmo Kettelhut

Av. Washington Luís, 840, apart. 54

Jd. Emília CEP 18.031-000 Sorocaba/SP

E-mail: jukett@hotmail.com

Por outro lado, a ultra-sonografia é um exame considerado adequado para este período devido à sua segurança e capacidade de detectar a maioria das lesões.² Representa um exame simples e, segundo dois pequenos estudos,⁹ mostrou ser mais sensível que a mamografia neste período.

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) ou a biopsia são definitivas em excluir a malignidade e devem ser realizadas sempre que necessário.³ Porém, qualquer procedimento invasivo feito na mama da mulher grávida possui risco de formar fístula de leite, hematoma e infecção, devendo ser realizado com cuidado.¹⁰

Confirmada a malignidade, o estadiamento será principalmente clínico e deverá ser limitado por técnicas que não afetam o feto em desenvolvimento. Em geral, o raio X de tórax é considerado seguro durante a gestação, já que expõe o feto a somente 0,01 cGy.¹ Já a tomografia computadorizada expõe o feto à dose cruel de 8,9 cGy, devendo ser evitada.¹¹ A investigação de metástase deve ser realizada através de exames hematológicos e métodos de imagem alternativos, como a ultra-sonografia. Existe um risco teórico para o feto quando exposto à ressonância magnética, portanto, é recomendado evitar este exame durante o primeiro trimestre até que mais informações estejam disponíveis.¹²

OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Cirurgia

As diretrizes são as mesmas das pacientes não-grávidas. São dependentes do estágio da doença e devem ser modificadas de acordo com as necessidades materno-fetais.¹² A cirurgia é usualmente o primeiro tratamento considerado. Pode ser realizada seguramente durante todos os trimestres de gestação com riscos mínimos ao feto em desenvolvimento.⁴ O cirurgião e a paciente podem optar por esperar até completar 12 semanas de gestação devido ao maior risco de abortamento neste período. Durante a cirurgia, a monitorização fetal deve ser considerada.¹³ Dos artigos publicados, a maioria das pacientes gestantes com câncer de mama realizou mastectomia com linfadenectomia, provavelmente devido às considerações sobre o uso de radioterapia durante a gestação e ao estágio de apresentação mais avançado do tumor na época do diagnóstico.¹⁴

A mastectomia com linfadenectomia é o procedimento mais seguro nos tumores dos estádios I, II e III operáveis, devendo ser indicada em qualquer período.³ A cirurgia conservadora em nódulos menores que 2 cm de diâmetro pode ser realizada principalmente nas mulheres que foram diagnosticadas no terceiro trimestre.¹⁵ Geralmente não é recomendada, pois requer radioterapia pós-operatória, que é contra-indicada nos dois primeiros trimestres para a segurança fetal.

Já nos casos avançados (estádios III inoperáveis ou IV) deve-se priorizar a terapêutica sistêmica com poliquimioterapia logo após a biópsia, postergando a terapêutica loco-regional (cirurgia e radioterapia) para o pós-parto ou após a terceira série de quimioterapia, dependendo das condições clínicas da paciente, da resposta terapêutica do tumor primário e da presença e localização da metástase.³

Radioterapia

A radioterapia é contra-indicada.³ A radiação usada na terapia para câncer é muito maior que na usada para diagnóstico radiológico, submetendo o feto a considerável risco de toxicidade. Pequenas doses podem ser usadas para irradiar

algumas regiões maternas sem acometer o feto. Considerando que na radioterapia da mama a dose média indicada é 5.000 cGy, a exposição fetal seria de 10 cGy (útero intrapélvico) e 200 cGy no último trimestre, conforme o feto cresce e se aproxima da região irradiada. A teratogenicidade está presente para exposição fetal acima de 5 cGy. Por isso, geralmente, espera-se para realizar radioterapia após o parto. Infelizmente, essa espera pode levar a um impacto negativo no tratamento da mulher, principalmente naquelas que não estão em quimioterapia. A espera não deve ser superior a três meses.¹⁶

Quimioterapia

Poucos estudos sobre o uso de quimioterapia na gestação estão disponíveis. A incidência de malformações congênitas após o uso de drogas citotóxicas é de aproximadamente 3%, porém, a incidência de malformações na população geral é de 2% - 3%.¹⁷ O risco de teratogenicidade das drogas utilizadas no câncer de mama depende de múltiplos fatores, incluindo idade gestacional e o próprio agente. Além das malformações, a prematuridade e a redução do crescimento intra-útero podem ocorrer, qualquer que seja a época do tratamento. Recém-nascidos de baixo peso constituem a complicação mais comum das quimioterapias, chegando a 40% em algumas estatísticas.¹⁸ Todas as drogas quimioterápicas são capazes de atravessar a membrana placentária, mas a extensão da transferência depende das propriedades químicas e físicas de cada agente.¹⁹ A capacidade de atravessar a barreira placentária não necessariamente se correlaciona com a passagem para o leite materno.

Primeiro trimestre - Quando a quimioterapia é usada nas primeiras semanas de gestação há um risco significativo de abortamento espontâneo. Durante o resto do primeiro trimestre acrescenta-se ainda o risco de toxicidade, mutações, retardo mental e malformações fetais. O risco estimado de malformação neste período é de 17%, portanto, deve ser evitada.¹⁹

Segundo e terceiro trimestres - A quimioterapia pode ser usada neste período, uma vez que se completou o período de organogênese. Estudos mostram que o risco de malformações no segundo e terceiro trimestres é de 1,3%. Em estudo realizado no M.D. Anderson Center, nos Estados Unidos, não foram detectadas anomalias congênitas ou mortes materno-fetais em gestantes que fizeram uso de doxorubicina e ciclofosfamida.¹⁴ Em Londres, em estudo similar, também não foi observada nenhuma alteração fetal quando utilizada quimioterapia no segundo e terceiro trimestres de gestação.⁴

Alguns estudos sugerem que a quimioterapia pode levar ao trabalho de parto prematuro e, se possível, não deve ser utilizada após 35 semanas de gestação para minimizar o risco de neutropenia tanto fetal quanto materna durante o parto. A mielosupressão provocada pode levar a mãe e o feto à sepse e hemorragia. Crianças expostas à quimioterapia intra-útero podem apresentar crescimento intra-uterino retardado. Porém, nenhuma das crianças do estudo feito em Londres e apenas uma do estudo do M.D. Anderson Center apresentou peso menor que o percentil 10 ao nascimento.¹⁴ Geralmente, a indução do parto pré-termo deve ser evitada, mas se há necessidade da continuação do tratamento quimioterápico, a indução do parto deve ocorrer com 34 - 35 semanas, três semanas após o último ciclo.

Quanto às drogas utilizadas, ambos os estudos mostraram que o tratamento com antracíclicos (doxorubicina, epirrubina) pode ser administrado com segurança em mulheres durante o segundo e terceiro trimestres de gestação.²⁰

Além disso, são muito úteis nos casos áxilo-positivos e, juntamente com a vincristina, têm sido prescritos sem danos maiores para os recém-nascidos.¹⁸ Vinorelbina em combinação com 5-fluorouracil foi dado a três pacientes no segundo e terceiro trimestres de gestação e nenhuma complicação materna e fetal imediata foi evidenciada.²¹ Paclitaxel mostrou ser tóxico para fetos em estudos com animais, mas tem sido usado em combinação com cisplatina a partir de 28 semanas de gestação e com epirubicina a partir de 14 semanas sem complicações.¹⁷ Docetaxel é também tóxico para fetos em estudo com animais, mas um estudo que o utilizou para tratar câncer metastático entre 23 e 32 semanas de gestação não mostrou complicações.⁴ Especificamente, os antimetabólicos são os agentes mais perigosos. O metotrexate causa abortamento e anormalidades craniofaciais; o 5-fluorouracil passa pela placenta e leva à aplasia de medula no feto. A ciclofosfamida também é causadora de malformações, especialmente se associada à radioterapia, mas tem sido utilizada sob rigorosa monitorização.¹⁸ O tratamento com antracíclicos confere uma vantagem pequena, mas definitiva na sobrevivência em comparação com os antimetabólicos.

O NSABP 15 - National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project 15 - propõe para quimioterapia adjuvante o mesmo esquema realizado fora da gestação (poliquimioterapia, AC ou FAC). Faz-se exceção aos que utilizam o metotrexate (CMF) devido às complicações fetais já citadas. Os esquemas FAC (seis ciclos) ou AC (quatro ciclos) podem ser indicados em qualquer período da gestação, sendo contra-indicada a amamentação concomitante. Devem ser iniciados duas a quatro semanas após a cirurgia. A avaliação fetal deve preceder cada ciclo de quimioterapia. Após o nascimento, a quimioterapia pode ser instituída depois de 1 - 2 semanas.¹⁸

A amamentação estará quase sempre impossibilitada durante o tratamento para se evitar a congestão, que dificultaria a cirurgia, ou a ingestão de quimioterápicas pelo RN. Em casos raros que não envolvem essas situações, ou quando a terapia já terminou no momento do parto, a amamentação pode ser realizada. De preferência após 2 - 4 semanas de completados os ciclos de quimioterapia.¹⁸ Pouco se sabe sobre os efeitos a longo prazo nesses fetos. Acredita-se que pode levar a dano gonadal, infertilidade e a altos graus de malignidade e teratogenicidade em gerações seguintes. Danos similares em coração, rins e sistema nervoso central podem se manifestar mais tarde.⁴

Terapia alvo e hormonal

Estudos mostraram altas taxas de tumores HER-2 (Human Epidermal growth factor Receptor-type 2) positivos em mulheres grávidas e, portanto, o tratamento com trastuzunab pode ser considerado.⁵ Já o uso de tamoxifeno mostrou ser potencialmente teratogênico. Em 50 gestações cujas mulheres usaram tamoxifeno, dez anomalias fetais foram observadas, incluindo dois defeitos craniofaciais.²²

PROGNÓSTICO

É quase um consenso que a gestação não piora a evolução do câncer de mama. Os abortos terapêuticos, indicados quase rotineiramente na década de 60, mostraram-se incapazes de aumentar a sobrevida.²³ O câncer de mama associado à gestação foi considerado por muito tempo como

tendo um prognóstico fechado, com estudos descrevendo menos de 20% de chance de sobrevivência em cinco anos.²³ Contudo, em estudo mais recente de Berry *et al.*,¹⁴ a sobrevivência de pacientes em estágio II ou III é de 75%, sugerindo que com terapia moderna e ajuda multidisciplinar o prognóstico não seja tão ruim quanto se acreditava.

O prognóstico fechado observado anteriormente era parcialmente explicado pela tendência das gestantes apresentarem-se em estágios mais avançados da doença na época do diagnóstico. Contudo, essa parece não ser a única explicação; é proposto, atualmente, que a própria gravidez é um fator independente para um pior prognóstico. Em geral, a sobrevida varia de 23% a 52% em cinco anos, significativamente menor que os 80% de sobrevivência das pacientes da mesma idade que não tiveram uma gestação recente e de 13% a 40% em dez anos, nas diversas séries.²⁴

Segundo alguns estudos, os hormônios da gestação seriam os responsáveis pelo pior prognóstico. A gestação é caracterizada por um aumento significativo de estrogênio, IGF1, progesterona e prolactina, hormônios estes que estão relacionados intimamente com a etiologia do câncer de mama e de sua progressão.²⁵ Estes promovem efeitos de crescimento em células tumorais responsivas a hormônios. Em culturas de células ficou claro que o aumento da concentração de hormônios durante a gestação pode aumentar a proliferação das células cancerígenas e o tamanho do tumor.²⁶

Uma outra hipótese que explica a grande mortalidade de mulheres gestantes com câncer de mama é que os tumores de pior prognóstico são selecionados pelos hormônios da gestação. Existem poucos estudos sobre o assunto, mas em um estudo realizado com métodos de imunohistoquímica, em mais de 700 casos de câncer de mama, os tumores de mulheres que deram à luz recentemente não diferiram quanto ao tamanho, estadiamento ou receptores de estrogênio e HER2, porém, apresentaram mais receptores de progesterona negativo, de p53 positivo e maior grau histológico.²⁴ Ser receptor de progesterona negativo parece possuir pior prognóstico, em parte por ser menos sensível ao tamoxifeno e também por conferir um fenótipo invasivo às células tumorais em sistema modelo.²⁷ Maior expressão de p53 em gestantes com câncer de mama também é consistente na seleção de tumores mais agressivos na gestação.²⁸

Além disso, a ocorrência de metástase é comum. Isto se deve provavelmente à mudança na fisiologia mamária após a gestação, na qual ocorre a regressão da glândula mamária para seu estado pré-gestacional. Esse processo, conhecido como involução mamária, utiliza um programa de remodelamento muito semelhante àquele do processo inflamatório. Sabe-se que o ambiente inflamatório é pró-oncogênico e, assim, a involução da mama pode ser também tumorogênica.

Metástase placentária é extremamente rara, sendo descritos aproximadamente 60 casos na literatura, porém, todas devem ser histologicamente examinadas. Em nenhum dos casos ocorreu lesões metastáticas no feto.²⁹ Algumas pacientes submetidas à quimioterapia poderão ter dificuldade para engravidar novamente por falência ovariana, mas as gestações posteriores não modificam a evolução delas. Como as recidivas são mais comuns nos dois primeiros anos após o tratamento, é conveniente que esse tempo seja respeitado. Os fetos oriundos de novas gestações não sofrem conseqüências do tratamento prévio.¹⁸

CONCLUSÕES

O tratamento para pacientes no ciclo gravídico-puerperal, com suspeita de câncer de mama, requer uma abordagem multidisciplinar, com atenção especial na investigação para o diagnóstico e o estadiamento.

O tratamento do câncer deve ser cuidadosamente planejado, considerando os riscos aos quais pode ser submetido o feto em desenvolvimento.

A gestante com câncer de mama pode ser tratada com antracíclicos (FAC) no segundo e no terceiro trimestres de gestação. Tanto a mastectomia quanto a cirurgia conservadora da mama podem ser realizadas com segurança durante a gestação. A radioterapia deve ser postergada para pós-parto. O uso de outras terapias sistêmicas, como taxanos, trastuzunab e tamoxifeno, não é recomendado durante a gestação devido aos poucos estudos sobre o assunto.

A maioria dos estudos sugere pouca diferença na sobrevivência de gestantes com câncer de mama e não-gestantes, sendo que em apenas alguns deles as primeiras possuiriam pior prognóstico.

REFERÊNCIAS

- Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: Diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev.* 2005; 31:439-47.
- Ju Son E, Keun Oh K. Pregnancy-associated breast disease: Radiologic features and diagnostic dilemmas. *Yonsei Med J.* 2006; 47:34-42.
- Gebirim L. Câncer de mama. In: Camano L, organizador. *Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar.* São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 2003. p. 673-7.
- Ring AE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol.* 2005; 16:1855-60.
- Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women. Assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer.* 2003; 98:1055-60.
- Saunders CM, Baum M. Breast cancer and pregnancy: a review. *JR Soc Med.* 1993; 86:162-5.
- National Cancer Institute [homepage na Internet]. Bethesda: NIH; [atualizada em 27 mar 2008; acesso em 30 ago 2008]. Breast cancer in pregnancy. Disponível em: <http://cancer.gov/cancerinfo/pdf/treatment/breast-cancer-and-pregnancy/healthprofessional/>.
- Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol.* 2000; 27:623-32.
- Ahn BY, Kim HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES, et al. Pregnancy-and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med.* 2003; 22:491-7.
- Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer.* 1994; 74:518-27.
- Osei EK. Fetal doses from radiological examinations. *Br J Radiol.* 1999; 72:773-80.
- Medical Devices Agency. Guidelines for Magnetic Resonance Equipment in Clinical Use [monografia na Internet]. 2nd ed. London: MDA; 2002 [acesso em 30 ago 2008]. Pregnancy and MR exposure. p. 22-23. Disponível em: <http://www.cardiff.ac.uk/psych/cubric/resources/MDA%20Guidelines.pdf>.
- Tummers P, De Sutter P. Risk of spontaneous abortion in singleton and twin pregnancies after IVF/ICSI. *Hum Reprod.* 2003; 18:1720-3.
- Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol.* 1999; 17:855-61.
- Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery.* 2002; 131:108-10.
- Mayr NA, Wen BC, Saw CB. Radiation therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998; 25:301-21.
- Kalter H. Congenital malformations. *N Engl J Med.* 1983; 308:424-31.
- Gonçalves H. Neoplasias extragenitais e da mama na gravidez. In: SOGIMIG. *Ginecologia & Obstetrícia: manual para concursos TEGO.* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2007. p. 854-9.
- Espie M, Cuvier C. Treating breast cancer during pregnancy. What can be taken safely? *Drug Saf.* 1998; 18:135-42.
- Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol.* 2004; 15:146-50.
- Cuvier C, Espie M. Vinorelbine in pregnancy. *Eur J Cancer.* 1997; 33:168-9.
- Gaducci A, Cosio S, Fanucchi A, Nardini V, Roncella M, Conte PF, et al. Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy. *Anticancer Res.* 2003; 23:5225-9.
- White TT. Prognosis of breast cancer for pregnant and nursing women. *Surg Gynecol Obstet.* 1955; 100:661-6.
- Daling JR, Malone KE, Doody DR, Anderson BO, Porter PL. The relation of reproductive factors to mortality from breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002; 11:235-41.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288:321-33.
- Thorne C. Cross talk between estrogen receptor and IGF signaling in normal mammary gland development and breast cancer. *Breast Dis.* 2003; 17:105-14.
- Jacobsen BM, Schittone SA, Richer JK, Horwitz KB. Progesterone-independent effects of human progesterone receptors in estrogen receptor-positive breast cancer. *Mol Endocrinol.* 2005; 19:574-84.
- Vousden K. P53 and prognosis: new insights and further complexity. *Cell.* 2005; 120:7-10.
- Schedin P. Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6:281-91.