

Câncer de mama e gestação

Breast cancer and pregnancy

Maria Marta Martins¹
Adrienne Pratti Lucarelli²

Palavras-chave

Gestação
Carcinoma
Tratamento
Diagnóstico

Keywords

Pregnancy
Carcinoma
Treatment
Diagnosis

Resumo

Câncer de mama associado à gestação é relativamente raro e seu prognóstico muito controverso. É associado com menor sobrevida, particularmente aquele diagnosticado em curto período após a gestação. Como há tendência das mulheres adiarem a gestação, muitas delas não conseguem atingir seu objetivo no caso de diagnóstico de câncer de mama. Ao longo dos últimos anos, relevantes mudanças ocorreram na prevalência, no diagnóstico, na cirurgia e na terapêutica do câncer. Complicações obstétricas, teratogenicidade em longo prazo de drogas antitumor e a importância da amamentação são aspectos a serem discutidos. O objetivo desta atualização da literatura é apresentar respostas para questões nesse tipo de situação em busca de diretrizes para o adequado atendimento enfocando o binômio filho e mãe. Nesta revisão de literatura, foram pesquisados os indexadores Lilacs, Medline e Bireme, de 1989 a 2012. As palavras-chaves foram gestação, carcinoma, diagnóstico e tratamento.

Abstract

Pregnancy-associated breast cancer is relatively rare with considerable controversy regarding its prognosis. It is associated with poor survival particularly the diagnosed shortly post-partum. Given the trend for women to delay childbearing, many of them will not fulfill their parental project at diagnosis of a breast cancer. Throughout the last years, significant changes have occurred in the prevalence, diagnosis, surgery and therapeutical of cancer. Potential obstetrical complications, long term teratogenicity of anti-cancer drugs or breast-feeding are other points that have to be discussed. The aim of this update review of literature was to provide answers to the numerous questions that may be encountered in this type of situation for the adjusted attendance focusing the binomial son and mother. In this literature revision, Lilacs, Medline and Bireme were searched from 1989 until 2012. The descriptors used were pregnancy, carcinoma, treatment and diagnosis.

¹Professora Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Médica Primeiro Assistente da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

²Instrutora da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Médica Segundo Assistente da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Adrienne Pratti Lucarelli – Rua Dr. Cesário Mota Jr, 112 – Vila Buarque – CEP: 01221-010 – São Paulo (SP), Brasil – Email: adrilucarelli@terra.com.br

Conflito de interesse: não há

Introdução

Classicamente, define-se câncer de mama associado à gestação a neoplasia maligna diagnosticada na gravidez e até um ano após o parto¹ (A). Estima-se incidência entre 0,02 e 3,8% das gestações e frequência de um caso em cada 3.000 a 10.000 partos, sendo essa doença aproximadamente tão comum quanto o câncer de colo uterino^{2,3} (C).

Casos novos de câncer de mama durante a menacme ocorrem em 10 a 20%, e entre 3 a 8% das mulheres acometidas pela doença tornar-se-ão gestantes. Considerando-se a tendência atual em retardar a gravidez, por motivos profissionais, culturais, sociais ou econômicos, para a terceira ou quarta décadas de vida, associada ao aumento da incidência dessa doença em todas as faixas etárias, especula-se provável aumento da frequência de câncer de mama em grávidas, futuramente⁴ (C). O câncer não é alterado pela gestação e o aborto não é recomendável. No entanto, evidências mostram que os testes e alguns tratamentos podem aumentar o risco de teratogenicidade, perdas fetais, prematuridade e restrição de crescimento, sendo que o risco depende da idade gestacional. Esses fatos, somados ao medo da morte e da impossibilidade de acompanhar o crescimento do filho, torna mais difícil o enfrentamento, o tratamento e as condutas médicas comparativamente a doença fora do período gestacional⁵ (A). A gravidez está associada a estágios mais avançados da doença no momento do diagnóstico, mas não ao decréscimo na sobrevivência, comparando-se idade, estadiamento e fatores demográficos semelhantes; o prognóstico para o grupo das grávidas é similar ao câncer de mama não relacionado à gestação. Os efeitos da gestação após o câncer de mama não são conhecidos, já que, até o momento, não existem publicações de estudos prospectivos sobre esse assunto⁶ (A).

Diagnóstico

A propedêutica do câncer na fase de gestação e amamentação é comprometida pelo aumento do volume e da densidade mamária, maior celularidade, grande número de mitoses, acentuada vascularização local e retenção hídrica, o que diminui a acurácia da mamografia ou exame físico e aumenta as taxas de resultados falsos-positivos ou negativos do exame anatomopatológico⁶ (A). Assim exposto, o ideal é que o exame clínico mamário e de imagens, sejam realizados, como rotina, no período pré-gestacional, principalmente nas mulheres de alto risco para desenvolvimento do câncer de mama.

Caso não tenha sido realizada a avaliação mamária anterior à gestação, esta deve ser feita no pré-natal por meio de anamnese, exame clínico e ecográfico. Na identificação de alterações, dúvidas

diagnósticas e pesquisa de microcalcificações, deve-se realizar a mamografia complementar. A ressonância nuclear magnética (RNM) mostrou importância no rastreamento do câncer de mama. Esta pode ser incluída na propedêutica para melhor elucidação dos nódulos nas mamas densas e para permitir o planejamento cirúrgico² (C). Deve-se, porém, atentar-se ao fato de que relatos sobre o uso da RNM no diagnóstico pré-natal contêm pequeno número de casos e curto seguimento dos infantes.

A punção aspirativa por agulha fina, por troca (core biopsy ou mamotomia), direta ou assistida por ecografia e estereotaxia, deve ser realizada para definir o diagnóstico. A biópsia excisional deverá ser realizada nos casos de ausência ou incompatibilidade diagnóstica, casos de hiperplasia e *carcinoma in situ*, nódulos suspeitos, principalmente os maiores do que 2 cm de diâmetro⁷ (C).

Habitualmente, a grávida com câncer de mama apresenta-se, na primeira avaliação, com um tumor palpável ou com aumento focal da consistência mamária. Fibroadenoma, adenoma da lactação, galactocele, mastite, tumor filóide, lipoma, papiloma, infarto e descarga sanguinolenta constituem as principais lesões benignas detectadas durante o ciclo gravídico-puerperal⁸ (B). Similar ao carcinoma que ocorre fora da gravidez, encontra-se a predominância do tipo histológico ductal infiltrativo. Observa-se elevada taxa de tumores indiferenciados, de alto grau nuclear, com invasão vascular, perineural, linfática, diâmetros elevados, receptores hormonais negativos e demais características comuns nos carcinomas diagnosticados nas mulheres jovens⁹ (B).

Estadiamento

A indicação dos exames complementares deve ser baseada na distinção do estágio clínico (inicial ou avançado), na sintomatologia de suspeita de metástases e na observação da fase do desenvolvimento da gestação. Os exames complementares que podem ser utilizados nesse estadiamento são: radiografia de tórax com proteção abdominopélvica, ultrassonografia abdominal, exame de RNM, sem uso do gadolínio. A RNM pode ser usada para avaliar estruturas torácicas, abdominais, fetais, metástases ósseas, principalmente após o primeiro trimestre¹⁰ (C).

Cintilografia óssea, tomografia computadorizada e tomografia por emissão de positrons (PET/CT) são contraindicadas na gestação. Podem-se dosar os marcadores tumorais, CA 15.3 e antígeno carcinoembrionário, para monitorar metástases e recidivas tumorais¹¹ (C).

Terapia locorregional

Deve-se realizar controle da vitalidade fetal antes, durante e após a cirurgia. As avaliações clínica e laboratorial materna necessitam ser criteriosas e os desvios dos exames corrigidos. É

prudente evitar o uso de medicações com efeitos alfa-adrenérgicos e adotar o decúbito lateral materno, com o propósito de impedir a compressão uterina sobre a veia cava, por meio de coxins.

As indicações para cirurgia do câncer de mama no ciclo gravídico-puerperal seguem os mesmos critérios adotados para a doença fora desse período. No entanto, a cirurgia conservadora requer, obrigatoriamente, a complementação terapêutica radio-terápica. A radiação é prejudicial ao feto, proscrita na gestação, porém pode ser postergada. Isso porque a eficácia para controle locorregional, na paciente que realiza quimioterapia nesse período, é mantida se realizada em até seis meses após o ato cirúrgico¹² (B). Assim sendo, o carcinoma inicial, estágio I, que tem como abordagem primária cirurgia, poderá ser conservador a partir do final do segundo trimestre de gestação. No primeiro trimestre, deve-se realizar a mastectomia. A reconstrução mamária no período gestacional não possui consenso na literatura ou relato de experiência das diversas técnicas. Assim, no caso de mastectomia radical, deve-se individualizar a possibilidade de reconstrução mamária imediata, com uso de expansores teciduais ou retalhos miocutâneos. Classicamente, as contraindicações à cirurgia conservadora são: retardo na radioterapia após seis meses da cirurgia, diagnóstico prévio de colagenoses, uso de imunossupressor, mama pequena em relação ao tumor, tumor multicêntrico⁷ (C).

Linfonodo sentinela

A pesquisa do linfonodo sentinela pode ser feita utilizando-se do corante azul ou do tecnésio radioativo com a cintilografia mamária. A radioatividade transmitida ao feto, na identificação do linfonodo com radioisótopo, é semelhante à radioatividade que pode ser absorvida na realização de um exame mamográfico, provavelmente não sendo teratogênica e não aumentando o risco de perdas fetais. O uso do corante azul na pesquisa desse linfonodo pode afetar a hemoglobina fetal, há risco de anafilaxia, sendo contraindicada sua utilização na gestação¹³ (A).

No entanto, o papel da biópsia do linfonodo sentinela na gestação não está totalmente claro e a via linfática na gravidez pode estar alterada. É necessária a avaliação prévia da segurança e da acurácia desse método diagnóstico por meio da publicação de estudos prospectivos, aleatórios e com relevante número de casos. Por ora, o uso do radioisótopo deve ser criterioso e individualizado¹⁴ (C).

Anestesia

A anestesia geral pode ser complicada pelas modificações fisiológicas do organismo materno, como: aumento do volume sanguíneo circulante, do trabalho cardíaco, da frequência cardí-

aca, do fibrinogênio e das plaquetas, diminuição da capacidade funcional residual pulmonar, hipotensão na posição supina, elevação do diafragma, esvaziamento gástrico prolongado, hipervascularização da mucosa do trato respiratório, redução da concentração de albumina, aumento da filtração glomerular e oxidação hepática. No entanto, os relatos sobre riscos de efeitos deletérios para o desenvolvimento fetal são mínimos, apenas observando-se pequeno aumento da incidência de restrição de crescimento fetal, aborto e de prematuridade¹⁵ (A).

Tratamento sistêmico

A quimioterapia adjuvante tem o intuito de eliminar possíveis focos de micrometástases presentes no diagnóstico. As drogas podem ser administradas em até 12 semanas da cirurgia mamária, não devem ser usadas nas 3 ou 4 semanas que antecedem o parto, para evitar a mielossupressão transitória fetal e riscos de septicemia. Os quimioterápicos são considerados como categoria D, seu uso deve ser cauteloso e discutido, sendo contraindicados no primeiro trimestre e na lactação¹⁶ (C).

Na grávida, o tratamento neoadjuvante fica reservado aos carcinomas localmente avançados, metastáticos e à recidiva local (após cirurgia conservadora). A neoadjuvância permite que se tornem operáveis tumores inicialmente irressecáveis, proporciona a avaliação *in vivo* da resposta ao tratamento e pode tratar precocemente a doença micrometastática, inclusive com conversão de linfonodos clinicamente comprometidos em linfonodos isentos de comprometimento metastático. O tratamento das metástases tem apresentado avanços, porém ainda hoje não proporciona cura, sendo extremamente limitado na gestação¹⁷ (C).

Os principais fatores prognósticos são: a idade da paciente, o diâmetro tumoral, o comprometimento dos linfonodos axilares, o *status* do receptor *epidermal human-2* (HER-2), o grau histológico e o aumento dos marcadores de atividade proliferativa. O valor da positividade dos receptores hormonais é questionável na gestação, pois os altos níveis endógenos circulantes proporcionam ocupação maior dos receptores hormonais citoplasmáticos, o que pode aumentar o número de resultados falsos-negativos pelos testes habituais. No ciclo gravídico-puerperal, a indicação da quimioterapia e a escolha das drogas também dependem dos fatores prognósticos que determinam o risco de recorrência e morte. Deve-se realizar estadiamento adequado da neoplasia para avaliar a presença de doença metastática. Deve-se considerar a presença das modificações fisiológicas do organismo materno que alteram o metabolismo das drogas. Atualmente, a quimioterapia pode ser indicada em mulheres com carcinoma invasivo e com linfonodos acometidos; em mulheres com tumores maiores do que 1 cm (exceto tumores entre 1 e 2 cm, de grau

1 histológico ou nuclear); em mulheres jovens com tumores de 0,6 a 1 cm e com invasão angiolinfática ou grau 3 nuclear ou histológico ou com superexpressão da HER2^{18,19} (A). Diversos são os agentes utilizados para o tratamento neoadjuvante, adjuvante e metastático do câncer de mama, como os antimetabólicos (methotrexate, 5fluoracil, capecitabina), as antraciclina (doxorubicina, epirrubina), os alquilantes (ciclofosfamida), os alcaloides da vinca (vinorelbina), os taxanes (docetaxel, paclitaxel), os derivados da platina (carboplatina); as terapias alvo-específicas, isoladas ou associadas, como os inibidores de angiogênese (bevacizumabe), inibidores da tirosinaquinase (sunitinibe, lapatinibe); estratégias de imunomodulação, como o uso de citocinas, hormonioterapia, como os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (tamoxifeno), entre outros. A hormonioterapia com o tamoxifeno é potencialmente teratogênica e deve ser contraindicada na gestação^{1,19} (A). O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado contra a isoforma A do *vascular endothelial growth factor* (VEGF), assim impede a ligação desse fator ao seu receptor e consequentemente bloqueia a neoformação vascular, além de estabilizar a circulação sanguínea. O lapatinibe e o sunitinibe são inibidores da tirosinaquinase, portanto induzem o bloqueio de fenômenos celulares relacionados ao desenvolvimento e progressão do tumor. O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe o crescimento celular ao se ligar ao epítipo da proteína do HER2. Essas e outras terapias de múltiplos alvos estão sendo incluídas no valioso arsenal contra o câncer de mama, porém não existem estudos que permitam usá-los como tratamento no ciclo gravídico-puerperal.

O esquema AC (adriamicina, ciclofosfamida) ou FAC (5fluoracil, adriamicina, ciclofosfamida) são preferidos pela sua segurança. Os antimetabólicos são proscritos na gestação⁹ (B). Recente metanálise²⁰ (A), que considerou oito estudos importantes, os quais informavam o *status* da HER2, observou que carcinomas HER2 negativos não apresentaram incremento no tempo livre de doença e sobrevida global, sendo apenas observado que regimes quimioterápicos baseados em antracíclicos foram superiores em relação aos regimes sem antracíclicos. Os estudos de adjuvância incluindo taxanes mostram ganho absoluto²⁰ (A).

Recente estudo revisou relatos do uso de drogas contra o câncer como taxanes, vinorelbina, trastuzumabe e lapatinibe nos segundo e terceiro trimestres da gestação. Observou que taxane e vinorelbina são de baixa toxicidade materna e boa segurança fetal, enquanto que o trastuzumabe e lapatinibe apresentam pontos obscuros, com possíveis efeitos deletérios para o rim fetal e associação com oligoâmnio, devendo ser evitados na gestação²¹ (C). Em pacientes com superexpressão da

HER2, pode-se administrar toda a quimioterapia adjuvante e o trastuzumabe isolado por um ano após o parto. Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. A paciente não deve amamentar enquanto estiver em tratamento com herceptin. O tratamento sistêmico da neoplasia maligna mamária apresenta profundas mudanças conceituais, fundamentadas no conhecimento da biologia molecular dos diversos tipos de câncer. A terapia sistêmica tem papel fundamental, visto que o câncer de mama é uma das neoplasias sólidas de maior grau de quimiossensibilidade. Porém, o envolvimento de diversos genes, relacionados à atividade proliferativa, diferenciação e supressão dos tumores, é responsável pelo amplo espectro morfológico, clínico e evolutivo dos carcinomas mamários. O estudo de várias sequências gênicas, por uso de técnicas de DNA *microarrays*, resultou no conhecimento de cinco subtipos: basal, HER2, luminais A e B e tipo normal. A evolução e a terapia são diversas, dependendo da classificação dos subtipos²² (C). Os estudos são promissores e abrem perspectiva de terapia direcionada e individualizada para o câncer de mama, incluindo o que acomete mulheres no ciclo gravídico-puerperal.

Preservação da fertilidade

Mulheres tratadas de câncer de mama apresentam maior risco de infertilidade devido ao efeito tóxico da quimioterapia sobre os folículos ovarianos, ooforectomia para redução de risco de câncer de ovário nas portadoras de mutação do gene BRCA (*breast cancer*), ou mesmo como adjuvância nas que apresentam receptores hormonais positivos. No momento do diagnóstico do câncer de mama, deve-se discutir as opções de preservação da fertilidade e o potencial impacto do tratamento sobre o futuro reprodutor.

Avalia-se a função ovariana com a dosagem de hormônio folículo estimulante (FSH), inibina B e hormônio antimulteriano. Caso a função ovariana seja deficiente, pode-se oferecer doação de óvulo e fertilização *in vitro*. Nas situações em que não for realizada a quimioterapia, sugere-se gestação natural e drogas antiestrogênicas não concomitantes à gestação. Antes do tratamento, pode-se oferecer a estimulação hormonal e coleta de oócitos ou criopreservação de tecido ovariano²³ (B), porém esses procedimentos devem ser realizados sob óptica multidisciplinar.

Prognóstico

A gravidez associada ao câncer de mama ainda apresenta considerável controvérsia quanto ao seu prognóstico. Recente metanálise de 30 estudos mostrou risco significativamente maior de morte em comparação com o câncer de mama não relacionado

com a gestação²⁴ (A). A clara tendência de pior resultado foi observada em pessoas diagnosticadas no pós-parto do que naquelas diagnosticadas durante a gravidez, com risco significativamente maior de recorrência associado²⁴ (A).

Com base nesta metanálise, a associação de gestação e gravidez está independentemente associada a pior sobrevida. Isso reforça um possível impacto da biologia da gravidez no microambiente da mama e, conseqüentemente, no prognóstico desses tumores.

Considerações finais

O binômio câncer de mama e gravidez deve seguir com abordagem multidisciplinar. A literatura evidencia segurança e eficácia do tratamento da doença, o qual não deve ser postergado. No entanto, devido às grandes inovações incorporadas ao aparato diagnóstico e terapêutico, o acompanhamento em longo prazo da paciente, bem como da criança, se faz necessário.

Leituras suplementares

1. Azim HA Jr, Metzger-Filho O, de Azambuja E, Loibl S, Focant F, Gresko E, et al. Breast Cancer Res Treat. 2012;133(1):387-91.
2. Bodner-Adler B, Bodner K, Zeisler H. Breast cancer diagnosed in the pregnancy. Anticancer Res. 2007;27(38):1705-7.
3. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. Cancer Treat Rev. 2005;31(6):439-47.
4. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. Lancet. 2012;379(9815):570-9.
5. Hietala M, Olsson H, Jernström H. Prolactin levels, breast-feeding and milk production in a cohort of young healthy women from high-risk breast cancer families: implications for breast cancer risk. Fam Cancer. 2008;7(3):221-8.
6. Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W, Pentheroudakis G, Pavlidis N, Peccatori FA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: A meta-analysis of 30 studies. Cancer Treat Rev. 2012;38(7):834-42.
7. Evans SR, Sarani B, Bhanot P, Feldman E. Surgery in pregnancy. Curr Probl Surg. 2012;49(6):333-88.
8. Bland KI. Inflammatory, infectious and metabolic disorders of the breast. In: Bland KI, Copeland EM. The Breast. 2a ed. Philadelphia: Saunders; 1998.
9. Bertheau P, Steinberg SM, Cowan K. Breast cancer in young women: clinicopathologic correlation. Sem Dagn Pathol. 1999;16(3):248-56.
10. Gareil C, Brisse H, Sebag G. Magnetic resonance imaging of the fetus. Pediatr Radiol. 1998;28(4):201-11.
11. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. Semin Oncol. 2000;27(6):623-32.
12. Bradley B, Fleck A, Osei EK. Normalized data for the estimation of fetal radiation dose from radiotherapy of the breast. Br J Radiol. 2006;79(946):818-27.
13. Kumar A, Puri R, Gadgil PV, Jatoti I. Sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: window to management of the axilla. World J Surg. 2012;36(7):1453-9.
14. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy are there any really. World J Surg Oncol. 2007;5:10.
15. Mazzeo RI, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. Am J Obstet Gynecol. 1989;161(5):1178-85.
16. Ko EM, Van Le L. Chemotherapy for gynecologic cancers occurring during pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2011;66(5):291-8.
17. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. Lancet. 2012;379(9815):570-9.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005;365(9472):1687-717.
19. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. J Natl Cancer Inst. 1996;88(24):1828-33.
20. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, Puntoni M, Colozza M, Pfeffer U, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. J Natl Cancer Inst. 2008;100(1):14-20.
21. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Goldwasser F. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. Ann Oncol. 2007;19(4):607-13.
22. Lynch MD, Cariati M, Purushotham AD. Breast cancer, stem cells and prospects for therapy. Breast Cancer Res. 2006;8(3):211.
23. Fei C, Deroo LA, Sandler DP, Weinberg CR. Fertility drugs and young-onset breast cancer: results from the two sister study. J Natl Cancer Inst. 2012;104(13):1021-7.
24. Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W, Pentheroudakis G, Pavlidis N, Peccatori FA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: A meta-analysis of 30 studies. Cancer Treat Rev. 2012;38(7):834-42.