



Câncer de mama associado à gestação



Susanne Crocamo

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Helaine Pelluso

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Carla Andrade

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Introdução

O câncer de mama associado à gestação (CMAG) é classicamente definido como aquele que ocorre durante a gravidez ou em até seis meses a um ano após o parto. Entretanto, evidências recentes sugerem que o câncer de mama durante a gravidez é uma entidade diferente do que ocorre após o parto, o qual, de acordo com os novos dados, pode se estender até cinco a dez anos do parto. Eles possuem prognóstico e características biológicas diferentes¹.

O câncer de mama associado à gestação compreende de 0,2% a 3,8% dos casos totais e corresponde a 25% a 30% dos tumores de mama diagnosticados nas mulheres pré-menopausa. Dois terços dos casos são diagnosticados após o parto². Considerando-se que a incidência de câncer de mama aumenta com a idade e que há uma tendência ao adiamento da maternidade. Um aumento do número de casos de câncer de mama associado à gestação é previsto para os próximos anos².

2. Aspectos biológicos

A fisiopatologia do CMAG não é totalmente conhecida. As características biológicas complexas do CMAG parecem ir além do subtipo molecular do câncer de mama, sendo que vários estudos demonstram prevalência significativa de tumores mais agressivos, especialmente triplo-negativos e HER-2 positivo³.

Estudos genômicos identificaram alvos relevantes para a carcinogênese, como PD-1 e PD-L1, SRC, IGF e WBT/betacatenina e ligante RANK, além de baixa prevalência de infiltração linfocitária^{4,5}. A biologia própria da doença, associada ao atraso no diagnóstico e ao tratamento subótimo culminam com uma tendência do CMAG em relação aos desfechos de câncer de mama em mulheres jovens não grávidas.

3. Diagnóstico

Na maioria dos casos, o CMAG se apresenta como massa indolor palpável e, menos frequentemente, com descarga papilar sanguinolenta^{6,7}. Apesar de 80% das lesões palpáveis na mama da gestante serem benignas, deve-se investigar qualquer massa palpável que persista por mais de duas semanas na mama⁸. Devido às alterações morfoestruturais da mama durante o período gestacional e de amamentação, existe um atraso mediano de dois a seis meses no diagnóstico da doença⁹⁻¹², o que gera risco adicional de disseminação nodal axilar da

ordem de 5%¹³. Com isso, o CMAG tem maior chance de se apresentar como doença localmente avançada ao diagnóstico, já com comprometimento nodal axilar ou mesmo metástases à distância, piorando o prognóstico dessas pacientes, quando comparadas ao grupo de mulheres na mesma faixa etária com diagnóstico de câncer de mama fora do período gestacional¹⁴.

Além do exame físico da mama e das cadeias nodais regionais, a ultrassonografia é o método de imagem de eleição para avaliação de lesão mamária durante a gestação, tendo alta sensibilidade para a detecção do câncer de mama, sem exposição à radiação^{15,16}. A mamografia com proteção abdominal é útil na avaliação da extensão da doença, na identificação de calcificações atípicas e na avaliação da mama contralateral. Apresenta menor sensibilidade devido às alterações morfofisiológicas das mamas no período gestacional (em torno de 78%), com taxa de falso-negativo da ordem de 25%^{17,18}. A exposição fetal à radiação é mínima, entre 0,001mGy e 0,01mGy, sendo que o limiar para malformações fetais está em torno de 100mGy e 200mGy¹⁷. O uso de ressonância magnética é controverso, já que o gadolínio atravessa a barreira placentária e estudos em animais demonstraram potencial teratogênico¹⁹. Por isso, não é recomendada.

A avaliação histopatológica por core biópsia é o padrão-ouro para o diagnóstico de CMAG¹⁷, já que permite a definição histológica, o grau tumoral, o Ki-67, a expressão de receptores hormonais e o status de HER-2. O patologista deve ser alertado de que se trata de paciente gestante, pois a presença de células hiperplásicas pode simular atipia, aumentando a chance de resultados falso-positivos¹⁸. Todas as pacientes diagnosticadas com CMAG devem ser referenciadas para avaliação genética²⁰.

4. Avaliação de doença à distância

A ultrassonografia do abdômen e a radiografia do tórax com proteção abdominal podem ser realizadas durante a gestação. O hemograma e a bioquímica devem ser avaliados considerando-se as alterações laboratoriais fisiológicas inerentes à gravidez. Assim, como exemplo, a elevação na fosfatase alcalina decorrente da produção placentária não deve ser considerada como um indicativo de metástase óssea. Tomografia computadorizada, PET-CT e cintilografia óssea não são recomendados. A ressonância magnética sem contraste da coluna torácica e lombar é a substituta adequada à cintilografia óssea²⁰.



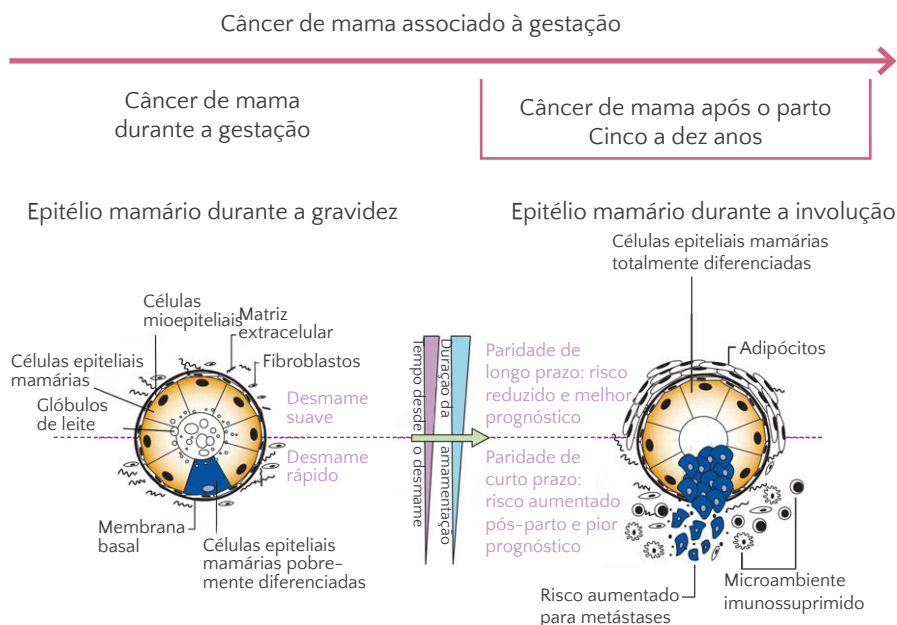
5. Prognóstico oncológico

O câncer de mama que se apresenta durante a gestação possui desfechos semelhantes ao de mulheres não grávidas, com idade e estadiamento correspondentes. Em contrapartida, o câncer de mama após o parto está associado a maior risco de metástase e morte independentemente da idade, do estadiamento e da biologia tumoral².

A teoria que melhor explica essa diferença é a **hipótese da involução**. Durante a gravidez, o epitélio da glândula mamária sofre um processo de proliferação e diferenciação em preparação para a lactação. Após o parto e na ausência de lactação, há um remodelamento da glândula, que retorna ao estado pré-gestacional, em um processo chamado de involução¹.

A hipótese é que essa involução, na presença de doença subclínica, aumenta o potencial metastático do câncer de mama após o parto. Nesse cenário, ocorrem alterações semelhantes ao que acontece na cicatrização de feridas, além de um influxo de células imunossupressoras. A interação desses fatores explica o pior prognóstico do câncer de mama após o parto em relação ao apresentado na gravidez¹.

Figura 1. Alterações da glândula mamária durante a gestação e após o parto¹



6. Tratamento não cirúrgico

Tratamento sistêmico

A escolha do tratamento do câncer de mama em pacientes grávidas se dá da mesma forma que em mulheres não grávidas: por meio do estadiamento sistêmico, do subtipo molecular, das comorbidades e das preferências da paciente, acrescidas do cuidado na proteção do feto de acordo com o tempo de gravidez.

Discutiremos os manejos de quimioterapia, hormonioterapia, terapia-alvo molecular, imunoterapia, terapia de suporte e radioterapia. Para compor a opção terapêutica, dividimos a gravidez em dois períodos: primeiro trimestre e segundo + terceiro trimestre.

No primeiro trimestre, somente o tratamento cirúrgico da mama tem dados robustos de segurança e deve ser a escolha terapêutica inicial sempre que possível. Nenhum tratamento sistêmico deve ser realizado no primeiro trimestre de gravidez, pois aumenta de forma significativa a ocorrência de aborto espontâneo e há um risco estimado de até 17% de malformações fetais²¹. No segundo e no terceiro trimestre, a administração de quimioterapia é segura²².

Quimioterapia

A quimioterapia pode ser usada após a cirurgia como tratamento adjuvante, antes da cirurgia como tratamento citorredutor ou como tratamento paliativo, desde que a paciente esteja no segundo ou no terceiro trimestre até a 35ª semana de gravidez ou dentro de três semanas após o parto, pois pode induzir mielossupressão seguida de evento adverso no momento do parto, como sangramento, sepse ou morte²².

A doxorrubicina, a ciclofosfamida, as platinas e os taxanos (docetaxel e paclitaxel) são as drogas de escolha que os estudos demonstraram não aumentar o risco de defeitos congênitos, de natimortos ou de problemas de saúde do bebê após o nascimento²², embora possam aumentar o risco de parto prematuro e efeitos em longo prazo, como disfunção gonadal, mutagênese de células germinativas, teratogenicidade em gerações subsequentes e comprometimento do desenvolvimento físico e neurológico (figura 2).

Hormonioterapia

O tamoxifeno – tratamento hormonal de escolha da mulher na pré-menopausa – demonstrou ser potencialmente teratogênico em estudos com animais²³. Embora tenha sido administrado com segurança em pacientes grávidas com doença metastática sem causar danos à criança, uma revisão sistemática publicada



em 2020 demonstrou que 18% dos bebês expostos durante a gestação ao tamoxifeno apresentaram defeitos congênitos, como genitália ambígua e defeitos craniofaciais²⁴ (figura 2). Portanto, o uso de tamoxifeno deve ser adiado até após o parto.

Terapias-alvo molecular

Medicamentos que têm como alvo o HER-2, como o trastuzumabe, o pertuzumabe, a ado-trastuzumabe-entansina (T-DM1), o trastuzumabe-deruxtecano (TDxd), o lapatinibe, o neratinibe e o tucatinibe, são uma parte importante do tratamento de câncer de mama HER-2 positivo. Dentre eles, o trastuzumabe tem os dados mais robustos de avaliação de segurança durante a gravidez.

Uma revisão sistemática com metanálise de 17 estudos demonstrou que o evento mais frequentemente encontrado foi oligodrâmnio ou anidrâmnio, principalmente quando o feto foi exposto no segundo ou no terceiro trimestre, provavelmente devido à inibição mediada pelos receptores do fator de crescimento epitelial (EGFR), expresso no rim fetal após o quarto mês de gestação, o que resulta na diminuição da produção de líquido amniótico²⁵.

Uma análise recente de dois ensaios clínicos randomizados de fase III, envolvendo a eficácia do tratamento com lapatinibe no cenário neoadjuvante, avaliou 12 gestações de pacientes que foram expostas ao trastuzumabe e/ou lapatinibe e demonstrou que sete das pacientes optaram pelo aborto induzido. As cinco restantes tiveram gravidez a termo sem complicações e bebês sem anormalidades congênitas²⁶.

Já em relação ao pertuzumabe, à ado-trastuzumabe-entansina (T-DM1), ao trastuzumabe-deruxtecano (TDxd), ao neratinibe e ao tucatinibe, até o momento, não há dados disponíveis sobre seu uso em mulheres grávidas. Como diretriz geral, nenhum deles é considerado seguro o suficiente para o feto. Portanto, são contraindicados no período da gravidez.

Também não apresentam dados de segurança os medicamentos bloqueadores da via PI3K-AKT-mTOR (everolimus e alpelisibe), inibidor de AKT (capi-vasertibe), inibidores de CDK4/6 (palbociclibe, abemaciclibe e ribociclibe) e anticorpo-droga conjugada anti-TROP-2 (sacituzumabe-govitecano e datopotamabe-deruxtecano), sendo, assim, contraindicados durante a gravidez.

Imunoterapia

Drogas anti-PD-L1 (atezolizumabe) e anti-PD-1 (pembrolizumabe) têm sido uma estratégia importante no tratamento do câncer de mama metastático triplo-negativo, mas, como durante a gravidez a mãe desenvolve uma tolerância

imunológica em relação ao feto, envolvendo a via PD-1 e PD-L1²⁷, a inibição dessa via poderia potencialmente resultar em uma resposta imune contra o feto. Logo, a imunoterapia durante a gravidez é contraindicada até que dados adicionais sobre a segurança desses compostos nesse cenário estejam disponíveis.

Terapias de suporte

Antieméticos, corticosteroides, fator estimulador de colônia de granulócitos²⁸, eritropoetina e bisfosfonatos são arsenais terapêuticos de suporte importantes para o tratamento oncológico e podem ser utilizados durante a gravidez, com cautela.

Existe uma associação significativa entre o uso de corticosteroide no primeiro trimestre de gravidez e a ocorrência de fenda palatina. No entanto, os corticosteroides, como parte do regime antiemético, parecem ser seguros a partir do segundo trimestre. Não há relato de que os antieméticos antagonistas de 5HT3 (por exemplo, a ondansetrona) causem quaisquer malformações, podendo ser utilizados em qualquer período da gestação^{29,30}.

O fator estimulador de colônias de granulócitos e a eritropoietina têm sido administrados com segurança em pacientes grávidas³⁰, assim como os bisfosfonatos, conforme dados de uma revisão sistemática publicada em 2008 que avaliou 51 pacientes expostas a bisfosfonatos em diferentes indicações, pouco antes ou durante a gravidez. Apenas chama a atenção a possibilidade de hipocalcemia transitória nos recém-nascidos³¹.

Tratamento local

Radioterapia de feixe externo

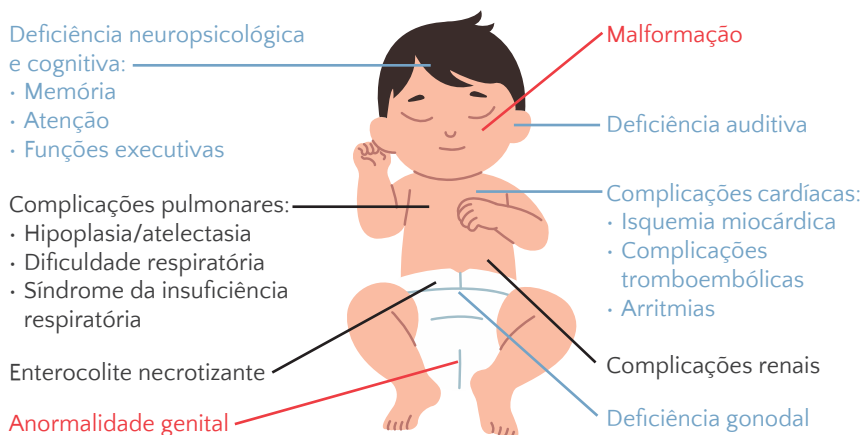
A influência da radioterapia no desenvolvimento fetal é duvidosa, pois, apesar de durante o primeiro trimestre o feto estar fora do campo de irradiação, ele ainda recebe radiação de dispersão gerada durante o tratamento de radioterapia e nos trimestres subsequentes. Apesar de o feto estar mais próximo da área a ser irradiada, a partir do segundo trimestre, a organogênese está completa e os efeitos tóxicos da radiação são reduzidos³².

Como não há estudos definitivos sobre a contraindicação do tratamento de radioterapia durante a gravidez, ela pode ser realizada em casos selecionados durante o primeiro e o segundo trimestres, mas, no geral, a orientação é que ela deva ser postergada até após o parto³². Para tal decisão, deve ser levada em consideração a relação entre o tipo de cirurgia a ser realizada e o atraso no início da radioterapia, uma vez que uma metanálise de 2008 concluiu que, para essas pacientes, havia um risco significativo de falha local, relacionado ao tempo de espera para o início da radioterapia adjuvante³³.



7. Considerações sobre complicações neonatais de exposição intrauterina à terapias antineoplásicas não permissíveis³⁴

Figura 2. Possíveis resultados neonatais documentados após a exposição intrauterina à terapia hormonal (em vermelho), terapia-alvo (preto) e, em longo prazo, à quimioterapia (azul)



FICA A DICA!

Tabela 1. Opções terapêuticas para câncer de mama diagnosticado durante a gravidez

	Período da gravidez			Período pós-parto
	1º trimestre	2º trimestre	3º trimestre	
Quimioterapia	Não	Sim	Sim	Sim
Endocrinoterapia	Não	Não	Não	Sim
Drogas-alvo molecular	Não	Não	Não	Sim
Imunoterapia	Não	Não	Não	Sim
Terapias de suporte	Não	Sim	Sim	Sim
Radioterapia	Casos selecionados	Casos selecionados	Não	Sim

Referências

1. Amant F, Lefrère H, Borges VF et al. The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer be used. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):753-4.
2. Proussaloglou EM, Blanco LZJ, Siziopikou KP. Updates in the pathology of pregnancy associated breast cancer (PABC). *Pathol Res Pract.* 2023;244:154413.
3. Murphy CG, Mallam D, Stein S et al. Current or recent pregnancy is associated with adverse pathologic features but not impaired survival in early breast cancer. *Cancer.* 2012;118(13):3254-9.
4. Azim HAJ, Brohée S, Peccatori FA et al. Biology of breast cancer during pregnancy using genomic profiling. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(4):545-54.
5. Azim HAJ, Vingiani A, Peccatori F et al. Tumour infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer during pregnancy. *Breast Edinb Scotl.* 2015;24(3):290-3.
6. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):683-9.
7. Eedarapalli P, Jain S. Breast cancer in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26(1):1-4.
8. Gallenberg MM, Loprinzi CL. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol.* 1989;16(5):369-76.
9. Bonnier P, Romain S, Dillhuydy JM et al; Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Int J Cancer.* 1997;72(5):720-7.
10. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res Gann.* 1992;83(11):1143-9.
11. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD et al. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology.* 1994;191(1):245-8.
12. Tretli S, Kvalheim G, Thoresen S et al. Survival of breast cancer patients diagnosed during pregnancy or lactation. *Br J Cancer.* 1988;58(3):382-4.
13. Nettleton J, Long J, Kuban D et al. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol.* 1996;87(3):414-8.
14. Azim HAJ, Santoro L, Russell-Edu W et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(7):834-42.
15. Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M et al. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(3):716-22.
16. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology.* 2006;239(1):52-60.
17. Padmagirison R, Gajjar K, Spencer C. Management of breast cancer during pregnancy. *Obstet Gynaecol.* 2010;12(3):186-92.
18. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E et al. Breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(1):9-14.
19. Nguyen CP, Goodman LH. Fetal risk in diagnostic radiology. *Semin Ultrasound CT MR.* 2012;33(1):4-10.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer. [Internet] Acesso em: 6 ago 2024. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf>.
21. Patel SJ, Reede DL, Katz DS et al. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *Radiogr Rev Publ Radiol.* 2007;27(6):1705-22.
22. de Haan J, Verheeeke M, Van Calsteren K et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):337-46.
23. Furr BJ, Valcaccia B, Challis JR. The effects of Nolvadex (tamoxifen citrate; ICI 46,474) on pregnancy in rabbits. *J Reprod Fertil.* 1976;48(2):367-9.
24. Buonomo B, Brunello A, Noli S et al. Tamoxifen exposure during pregnancy: a systematic review and three more cases. *Breast Care Basel Switz.* 2020;15(2):148-56.



25. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(2):349–57.
26. Lambertini M, Martel S, Campbell C et al. Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Analysis from the NeoALTTO (BIG 1–06) and ALTTO (BIG 2–06) trials. *Cancer.* 2019;125(2):307–16.
27. Luppi P. How immune mechanisms are affected by pregnancy. *Vaccine.* 2003;21(24):3352–7.
28. Sella T, Exman P, Ren S et al. Outcomes after treatment of breast cancer during pregnancy including taxanes and/or granulocyte colony-stimulating factor use: findings from a multi-institutional retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;194(3):597–606.
29. Williams SF, Schilsky RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol.* 2000;27(6):618–22.
30. Zagouri F, Dedes N, Papatheodoridi A et al. Supportive medication in cancer during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):747.
31. Levy S, Fayez I, Taguchi N et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone.* 2009;44(3):428–30.
32. Saunders CM. Breast cancer and pregnancy. In: Tobias JS, Houghton J, Henderson IC (eds.). *Breast cancer – new horizons in research and treatment.* London: Arnold; 2001.
33. Chen Z, King W, Pearcey R et al. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol J.* 2008;87(1):3–16.
34. Alfasi A, Ben-Aharon I. Breast cancer during pregnancy-current paradigms, paths to explore. *Cancers.* 2019;11(11):1669.