



CAPÍTULO 13

Câncer do aparelho digestivo na gestação

*Carlos Frederico Benevides
Fernanda Cesar Oliveira*

1. Introdução

Felizmente, os tumores gastrointestinais são manifestações oncológicas raras durante a gravidez. Contudo, a escassez de casos impõe desafios no manejo dessas pacientes, demandando da equipe um planejamento terapêutico, que por natureza é multidisciplinar. Cirurgiões, oncologistas e obstetras necessitam manter condutas alinhadas, buscando sempre o melhor desfecho possível para a mãe e para o feto. Em analogia aos tumores mamários, define-se câncer digestivo aquele diagnosticado durante a gestação ou dentro do primeiro ano pós-parto.

Há importante escassez de dados na literatura acerca de recomendações terapêuticas de tumores gastrointestinais diferentes das de cânceres colorretais e gástricos, que serão mais detalhadamente abordados neste capítulo. Para a condução terapêutica dos demais tumores gastrointestinais, recomenda-se aplicar os princípios utilizados nos cânceres colorretais e gástricos.

2. Câncer colorretal (CCR)

O CCR na gravidez é raro, com uma incidência de 0,8 por 100 mil gestações¹.

Apresentação clínica e manejo

As pacientes grávidas geralmente apresentam câncer de cólon mais avançado que a população em geral. Isso ocorre devido a²:

- (1) Dificuldade de diferenciação dos sintomas da neoplasia com os da própria gestação, como náuseas, vômitos e constipação intestinal;
- (2) Testes diagnósticos com riscos ao feto;
- (3) Negligência quanto aos sintomas, pautada pela raridade do CCR nessa população em idade fértil.

De modo geral, a tomografia computadorizada (TC) abdominal é contraindicada durante a gravidez, particularmente no primeiro trimestre, devido à teratogenicidade da radiação. Há estudos que mostram que o procedimento endoscópico para o diagnóstico é mais seguro nesse cenário².

O tratamento deve envolver o obstetra, o cirurgião oncológico e o oncologista clínico, devendo-se ajustar os protocolos, principalmente se evitando estratégias de radioterapia, pelo alto risco de teratogenicidade. Do mesmo modo, cirurgia e quimioterapia durante o primeiro trimestre, embora indicadas para o tratamento da patologia materna, podem causar danos ao feto. Assim, terapias citotóxicas estão contraindicadas nesse período e as mães devem ser sempre alertadas do potencial risco de abortamento em decorrência da abordagem cirúrgica oncológica. Isto posto, firmar uma rede de apoio à parturiente, para que ela tenha condições de decidir sobre a necessidade potencial de interrupção de sua gestação, é fundamental para prosseguimento do tratamento.

Quando o estadiamento do CCR é realizado durante a gravidez, o benefício materno deve ser ponderado em relação ao risco fetal e os métodos não ionizantes devem ser priorizados sempre que possível. A ultrassonografia (USG) abdominal pode detectar metástases hepáticas maiores que 1cm, entretanto com sensibilidade moderada³. Já a USG retal endoscópica pode ser usada para o estadiamento locorregional do câncer retal, pois detecta lesões T1 com maior precisão que a TC ou que a ressonância magnética (RM). Estes podem potencialmente ser ressecados com cirurgia endoscópica transanal⁴. Na gravidez, a RM é preferida, pois não expõe o feto à radiação ionizante e tem uma precisão semelhante à TC no

diagnóstico de CCR. É necessário evitar o gadolínio^{5,6}. Para avaliação de metástases pulmonares, a TC de tórax é segura⁷. A cirurgia deve ser preferencialmente realizada antes da 20ª semana de gestação e discutida em equipe multidisciplinar para otimizar os resultados maternos e fetais⁸.

A taxa de aborto espontâneo para pacientes submetidas a cirurgia nas primeiras 20 semanas de gravidez é semelhante à taxa de aborto espontâneo da população em geral (15%), indicando que operar antes da 20ª semana é relativamente seguro^{9,10}. Após a 20ª semana de gestação, a abordagem cirúrgica se torna desafiadora no câncer de cólon e quase impossível no câncer retal devido ao aumento do útero. Assim, a cirurgia pós-parto é preferida.

Após o parto vaginal, a cirurgia oncológica geralmente é realizada após algumas semanas, pois permite que o útero involua, melhorando o acesso ao reto e evitando histerectomia desnecessária. Além disso, permite a redução da estase nos vasos pélvicos, reduzindo o risco de sangramento. Por outro lado, os cânceres de cólon geralmente podem ser ressecados durante um parto cesáreo, ao passo que os cânceres retais geralmente demandam abordagem cirúrgica mais complexa. O útero aumentado pode bloquear o acesso ao reto, necessitando de uma histerectomia^{8,10,11}.

Terapia citotóxica

A quimioterapia no primeiro trimestre é altamente teratogênica, com uma taxa de aborto e malformação de 15% a 25%. No segundo e no terceiro trimestres, a quimioterapia é mais segura, embora esteja associada a um aumento da incidência de crianças PIG (pequenas para idade gestacional), especialmente com quimioterapia à base de platina. Já no primeiro trimestre, a terapia sistêmica é altamente teratogênica, com altas taxas de aborto e malformações. Dessa forma, o uso de quimioterapia no primeiro trimestre se restringe à doença metastática com alta carga tumoral, impossibilitando que a mãe prossiga com a gestação.

Regimes baseados em 5-fluorouracil (5-FU) são os mais estudados em grávidas. Diante da apresentação pouco usual, há poucos relatos de casos descrevendo a associação de 5-FU e oxaliplatina em pacientes grávidas. Entretanto, essas drogas parecem ser relativamente seguras nos dois últimos trimestres. Contudo, as platinas, como dito, são drogas com maiores riscos ao feto, especialmente associadas com crianças PIG¹²⁻¹⁵.

3. Câncer gástrico

À semelhança dos tumores colorretais, as neoplasias gástricas na gravidez são infrequentes, compreendendo de 0,025% a 0,1% dos diagnósticos dessas malignidades¹⁶.

Apresentação clínica

Devido à frequente ocorrência de sintomas gastrointestinais durante a gravidez, como quadros dispépticos e náuseas, a maioria dos casos de câncer gástrico nessa população são diagnosticados em fases avançadas, com apenas 45% a 56% das pacientes se submetendo a procedimentos cirúrgicos oncológicos¹⁷.

Uma série publicada por Pacheco *et al*¹⁸ descreveu três pacientes com malignidade gástrica durante a gestação. As idades variaram de 27 a 33 anos, tendo perda ponderal e dor epigástrica como sintomas predominantes. Nessas mulheres, o diagnóstico da gravidez se deu no período gestacional, de seis a 15 semanas. A totalidade das pacientes era portadora de doença avançada, com estadiamento IIIB em duas delas e a terceira com doença metastática. Exceto pela última, que apresentou abortamento com 26 semanas, as crianças sobreviveram ao tratamento oncológico, o qual foi baseado em quimioterapia com fluoropirimidinas, seguida por cirurgia.

Em outra série¹⁹, levantada a partir de dados do *International cancer in pregnancy registration study*, foram diagnosticadas 13 gestantes com carcinoma gástrico entre 2002 e 2018. Essas mulheres apresentaram idade gestacional mediana de 22 semanas, sendo 12 (92%) com diagnóstico de câncer gástrico avançado, em linha com os demais relatos dessa condição. Todas acabaram por falecer pela doença dentro de dois anos da gestação (a maioria em até seis meses), confirmando-se o prognóstico bastante desfavorável. Em relação ao tratamento realizado, 46% realizaram quimioterapia e apenas uma foi operada com intuito curativo. Surpreendentemente ou não, três gestantes declinaram qualquer tratamento até o parto, apontando quão importante é a abordagem multidisciplinar dessas mulheres, principalmente no provimento de amplo apoio psicossocial.

Características clínico-patológicas

O câncer gástrico é discretamente mais frequente em mulheres jovens (15 anos a 39 anos) quando comparadas aos homens de mesma idade. Segundo dados do SEER (2000-2019)²⁰, a incidência anual é de uma em 100 mil mulheres entre 15 anos e 39 anos, mas com tendência de crescimento durante o período de 2,2%, ao passo que em homens na mesma faixa etária a incidência foi de 0,8 em 100 mil, mantendo tendência estável (0,2%).

Do ponto de vista patológico, nas mulheres em geral, as variantes predominantes são o adenocarcinoma pouco diferenciado e o carcinoma de células de anel de sinete. Em gestantes, os aspectos patológicos são semelhantes e, dessa maneira, a sobrevida é significativamente pior, com 23% de sobrevida em cinco anos²¹. Ainda não está claro se a gestação é fator prognóstico independente para a neoplasia gástrica. Receptores estrogênicos são encontrados em 20% a 30% dos tumores gástricos, principalmente nas histologias pouco diferenciadas. Uma metanálise

publicada por Ge *et al* sugeriu que a expressão de receptor de estrogênio-alfa (ERα) é indicativa de pior sobrevida e a ausência de receptores de estrogênio-beta (ERβ) foi associada com metástase linfonodal²².

Abordagem terapêutica

Agentes citotóxicos, em geral, são contraindicados durante a gravidez. Contudo, alguns agentes, fluoropirimidinas em especial, podem ser empregados a partir do segundo e do terceiro trimestres, com exceção dos agentes antimetabólitos (como o metotrexato). As taxas de malformação fetal são inversamente relacionadas à idade gestacional, com cerca de 10% a 20% delas reportadas no primeiro trimestre, 8% no segundo e cerca de 6% no terceiro trimestre^{23,24}.

Até o presente, pouca informação se dispõe acerca da segurança e da farmacologia dos inibidores de *checkpoint* imunológico (anti-PD-1 e anti-PD-L1) na gravidez. Sabe-se que a via PD-1 e PD-L1 tem papel importante na tolerância imune materno-fetal, sendo o tecido trofoblástico rico na expressão dos ligantes PD-L1, a fim de impedir a rejeição uterina aos antígenos fetais. Em modelos murinos, a administração de anticorpos anti-PD1 e anti-PD-L1 foi relacionada à maior incidência de abortamentos, sendo tais drogas caracterizadas como risco D²⁵. Até o presente, não encontramos estudos com aplicação dessa classe de drogas em gestantes com câncer gástrico.

Embora não corriqueiramente utilizados no tratamento do câncer gástrico, o panitumumabe e o cetuximabe, assim como outros inibidores de EGFR (*epidermal growth factor receptor*) não devem ser utilizados em gestantes, posto que tal via é fundamental para o desenvolvimento fetal e para a manutenção da gravidez²⁶. A tabela 1 apresenta os principais agentes citotóxicos empregados no tratamento das malignidades do trato gastrointestinal com as atualizações de recomendação de segurança.

Tabela 1. Riscos na gestação dos principais agentes terapêuticos dos tumores gastrointestinais²⁵

Agente	Risco na gestação	Informação atual
Fluorouracil	D	Casos mostram baixo percentual de malformações congênitas no segundo e no terceiro trimestres. Em cobaias: letal e teratogênico
Capecitabina	D	Um caso descrevendo combinação com oxaliplatina com criança normal ao parto.
Oxaliplatina	D	Cinco casos em combinação com 5-FU no segundo e no terceiro trimestres com malformações congênitas menores (um caso de hipotireoidismo). Correlação com baixo peso ao nascer.

Irinotecano	D	Dois casos em combinação com 5-FU no segundo e no terceiro trimestres sem malformações congênicas. Em cobaias: teratogênica, baixo peso ao nascer.
Trastuzumabe	D	Levantamento com 28 gestantes e 32 fetos, todos apresentando oligoâmnio ou anidrâmnio.
Bevacizumabe	C	Sem informação disponível em administração endovenosa. Em cobaias: teratogênica, baixo peso ao nascer.
Ramucirumabe	C	Sem informação disponível em administração endovenosa. Em cobaias: teratogênica, baixo peso ao nascer.

Risco C: estudos animais mostram risco adverso fetal e não há estudos controlados em humanos, mas potencial benefício justifica uso em gestantes.

Risco D: evidência real de eventos adversos fetais, mas benefício pode justificar uso em gestantes.

Levantando-se o corpo de evidência e recomendações atuais, firma-se que o manejo terapêutico do câncer gástrico ainda se pauta por relatos e séries de casos. Isto posto, na ausência de protocolos mais robustos e recomendações com melhor nível de evidência, sugere-se que tais casos sejam manejados em centros de referência oncológicos e acompanhados de perto pelos obstetras e neonatologistas.

Apesar dos esforços em preservar a saúde do feto, o foco da assistência deve se voltar para a gestante, levando-se em consideração idade gestacional e estadiamento da doença, com a doença localizada impondo maiores esforços em busca da abordagem cirúrgica curativa. A depender da *expertise* da equipe, a cirurgia laparoscópica é a modalidade preferencial, por ser menos invasiva e permitir menor manipulação uterina. Nos casos de diagnóstico em período gestacional mais avançado, o maior volume uterino com restrição de mobilidade e capacidade respiratória materna majoram a complexidade da abordagem cirúrgica laparoscópica e até mesmo por laparotomia. Nesses casos, deve-se discutir a possibilidade de antecipação do parto com ou sem maturação fetal^{16,27}.

Referências

1. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG*. 2012;119(13):1572-82.
2. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci*. 1996;41(12):2353-61.
3. Glover C, Douse P, Kane P et al. Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(4):476-84.
4. Siddiqui AA, Fayiga Y, Huerta S. The role of endoscopic ultrasound in the evaluation of rectal cancer. *Int Semin Surg Oncol*. 2006;3:36.
5. Hosch WP, Schmidt SM, Plaza S et al. Comparison of CT during arterial portography and MR during arterial portography in the detection of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(6):1502-11.
6. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C et al; Expert Panel on MR Safety. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(3):501-30.
7. de Haan J, Vandecaveye V, Han SN et al. Difficulties with diagnosis of malignancies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;33:19-32.
8. Nesbitt JC, Moise KJ, Sawyers JL. Colorectal carcinoma in pregnancy. *Arch Surg*. 1985;120(5):636-40.

9. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(5):839-54.
10. Kocián P, de Haan J, Cardonick EH et al; Writing Committee of the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP). Management and outcome of colorectal cancer during pregnancy: report of 41 cases. *Acta Chir Belg*. 2019;119(3):166-75.
11. Bernstein MA, Madoff RD, Caushaj PF. Colon and rectal cancer in pregnancy. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(2):172-8.
12. Jeppesen JB, Østerlind K. Successful twin pregnancy outcome after in utero exposure to FOLFOX for metastatic colon cancer: a case report and review of the literature. *Clin Colorectal Cancer*. 2011;10(4):348-52.
13. Makoshi Z, Perrott C, Al-Khatani K et al. Chemotherapeutic treatment of colorectal cancer in pregnancy: case report. *J Med Case Rep*. 2015;9:140.
14. Penteroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ et al; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(suppl.5):v266-73.
15. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K et al; International Network on Cancer and Infertility Pregnancy (INCIP). 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.
16. Sakamoto K, Kanda T, Ohashi M et al. Management of patients with pregnancy-associated gastric cancer in Japan: a mini-review. *Int J Clin Oncol*. 2009;14(5):392-6.
17. Chong VH, Lim CC. Advanced disseminated gastric carcinoma in pregnancy. *Singapore Med J*. 2003;44(9):471-2.
18. Pacheco S, Norero E, Canales C et al. The rare and challenging presentation of gastric cancer during pregnancy: a report of three cases. *J Gastric Cancer*. 2016;16(4):271-6.
19. Maggen C, Lok CA, Cardonick E et al; International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP). Gastric cancer during pregnancy: a report on 13 cases and review of the literature with focus on chemotherapy during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(1):79-88.
20. SEER. Recent trends in SEER age-adjusted incidence rates, 2000-2019. [Internet] Acesso em: 9 jul 2024. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=1&data_type=1&graph_type=2&compareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&rate_type=2&race=1&age_range=1&hdn_stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=2#resultsRegion0>.
21. Kim HW, Kim JH, Lim BJ et al. Sex disparity in gastric cancer: female sex is a poor prognostic factor for advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4344-51.
22. Ge H, Yan Y, Tian F et al. Prognostic value of estrogen receptor α and estrogen receptor β in gastric cancer based on a meta-analysis and The Cancer Genome Atlas (TCGA) datasets. *Int J Surg*. 2018;53:24-31.
23. Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA Jr. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(4):301-9.
24. van Gerwen M, Maggen C, Cardonick E et al; International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. Association of Chemotherapy Timing in Pregnancy with Congenital Malformation. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2113180.
25. Rogers JE, Dasari A, Eng C. The treatment of colorectal cancer during pregnancy: cytotoxic chemotherapy and targeted therapy challenges. *Oncologist*. 2016;21(5):563-70.
26. Large MJ, Wetendorf M, Lanz RB et al. The epidermal growth factor receptor critically regulates endometrial function during early pregnancy. *PLoS Genet*. 2014;10(6):e1004451.
27. Lee HJ, Lee IK, Kim JW et al. Clinical characteristics of gastric cancer associated with pregnancy. *Dig Surg*. 2009;26(1):31-6.