

AGRADECIMENTOS

Este espaço é dedicado àqueles que deram a sua contribuição para que este artigo fosse realizado. A todos eles deixo aqui o meu agradecimento sincero.

Em primeiro lugar, agradeço à Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias pelos conhecimentos transmitidos, pelo tempo dispensado e pela motivação demonstrada. Foi extremamente prestável em todas as ocasiões, orientando-me no melhor caminho e nunca dispensando a necessidade de excelência.

Em segundo lugar, agradeço à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra por ter proporcionado a oportunidade de realizar o Mestrado Integrado em Medicina, fundamental para o meu futuro profissional.

Para finalizar, é com grande amor e amizade que agradeço aos meus pais, avós e amigos, pela força e coragem transmitida e pelo apoio incondicional. Uma palavra especial para quem nunca me deixou ser vencida pelo cansaço e que me incentivou a qualquer hora do dia ou da noite.

ÍNDICE

Agradecimentos	i
Abreviaturas	v
Resumo	vi
Abstract	vii
1.Introdução	1
2. Epidemiologia	3
3. Etiopatogenia e Fisiopatologia	5
3.1 Alterações Hormonais	7
3.2 Lactação	9
3.3 Involução pós-lactacional	9
3.4 Proliferação e diferenciação de Células Estaminais	11
3.5 Alterações Imunológicas	11
3.6 Microquimerismo Fetal	12
3.7 Alterações Genéticas	14
3.8 Factores de Crescimento Placentar	15
3.9 Células Mioepiteliais	16
4. Clínica	17
5. Histologia	19

6. Imunohistoquímica	21
6.1 RE/RP	21
6.2 c-erbB-2	22
6.3 p53	23
6.4 Ki67	23
7. Exames Complementares de Diagnóstico	24
7.1 Exames Laboratoriais	25
7.2 Ecografia Mamária	25
7.3 Mamografia.....	26
7.4 Ressonância Magnética mamária	28
7.5 Radiografia do Tórax.....	29
7.6 Tomografia Computorizada	30
7.7 Cintigrafia Óssea.....	31
7.8 Tomografia por Emissão de Positrões.....	31
7.9 Citologia Aspirativa com Agulha Fina	32
7.10 Biopsia por Pistola	33
7.11 Biopsia do gânglio sentinela	33
8. Diagnóstico.....	36
9. Tratamento	40

9.1 Cirurgia	41
9.2 Radioterapia	44
9.3 Quimioterapia.....	45
9.4 Hormonoterapia.....	49
9.5 Transtuzumab.....	50
9.6 Terapêutica Sintomática	51
9.7 Aconselhamento Genético	52
9.8 Aconselhamento Psicológico	52
10. Gravidez.....	53
10.1 Interrupção Médica da Gravidez	53
10.2 Monitorização Fetal.....	53
10.3 Parto.....	54
10.4 Fertilidade Futura	55
11. Prognóstico.....	56
12. Considerações Finais	57
Bibliografia	58

ABREVIATURAS

AFP = α -fetoproteína

ALT = alanina aminotransferase

AST = aspartato aminotransferase

BRCA = breast cancer susceptibility gene

CDI = carcinoma ductal invasivo

EC = Epirubicina + Ciclofosfamida

FAC = Doxorubicina + Ciclofosfamida +
5-fluorouracilo

^{18}F -FDG = fludeoxiglucose

FEC = 5-Fluorouracilo + Epirubicina +
Ciclofosfamida

FCPI = factor de crescimento placentar

Flt-1 = fms-like tyrosine kinase-1

HCG = gonadotropina coriónica humana

HLA = human leukocyte antigen system

IGF = factor de crescimento “insulina-like”

IHC = imunohistoquímica

LDH = lactato desidrogenase

MEC = matriz extracelular

MMP = metaloproteinase da matriz

MUC-1 = mucina 1

PET = tomografia por emissão de positrões

RE = receptores de estrogénio

RM = ressonância magnética

RP = receptores de progesterona

gpP = glicoproteína-P

RPrl = receptores de prolactina

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ = tecnésio 99

TC = tomografia computadorizada

WT-1 = Wilm’s Tumor 1

RESUMO

Introdução: À medida que as mulheres da sociedade actual adiam o início da maternidade, o cancro da mama relacionado com a gravidez torna-se um fenómeno cada vez mais frequente, com o qual são confrontados oncologistas, ginecologistas e obstetras. As características do tumor em si e de todo o contexto fisiológico em que está inserido tornam necessárias uma série de alterações na metodologia diagnóstica e terapêutica.

Objectivos: A presente revisão visa abordar a problemática do cancro da mama no contexto de uma gravidez, procurando integrar a informação disponibilizada pelos vários autores nos últimos 10 anos. A metodologia escolhida baseou-se na pesquisa de artigos indexados na PubMed.

Desenvolvimento: Os estudos disponíveis são, na sua grande maioria, de pequeno tamanho, retrospectivos e de grande duração, devido à raridade do fenómeno. Ainda não existe acordo quanto à fisiopatologia do cancro da mama associado à gravidez, e são várias as hipóteses avançadas. Mais consensual tem sido a abordagem diagnóstica e terapêutica.

Conclusões: A dicotomia carcinoma da mama/gravidez está associada a um estágio avançado da doença na data do diagnóstico e a várias características histopatológicas que lhe conferem maior agressividade. Caso a doente opte pela continuação da gravidez, serão necessárias alterações na metodologia normalmente utilizada, de modo a minimizar o risco para o feto sem, no entanto, piorar o prognóstico da mãe.

Palavras-chave:

Cancro da mama na mulher jovem; Cancro da mama na mulher grávida; Cancro da mama na puérpera

ABSTRACT

Introduction: Pregnancy associated breast cancer is becoming an increasingly common phenomenon, as women of today's society postpone the onset of childbearing, a reality with which are confronted oncologists, gynecologists and obstetricians. The characteristics of the tumor itself and the physiological context in which it is inserted makes necessary a series of changes in the diagnostic and therapeutic methodology.

Objectives: This review aims to address the issue of breast cancer in the context of pregnancy, by integrating the information provided by various authors in the last 10 years. The methodology chosen was based on the research of articles indexed in PubMed.

Results: The available studies are mostly small sized, retrospective and of great length, due to the rarity of the phenomenon. There is still no agreement on the pathophysiology of pregnancy associated breast cancer, and several hypotheses are advanced. More consensual has been the diagnostic and therapeutic approach.

Conclusions: The breast cancer/pregnancy dichotomy is associated with an advanced stage of disease at the time of diagnosis and with various histopathological features which gives it a more aggressiveness. If the patient chooses to continue the pregnancy, there will be necessary changes in the standart methodology, in order to minimize the risk to fetus without worsening the mother's prognosis.

Key-words:

Breast cancer in young women; Breast cancer in pregnancy; Breast cancer in puerperium

1. INTRODUÇÃO

A definição de cancro da mama associado à gravidez inclui os casos diagnosticados durante a gestação ou até 1 ano após o parto (Barnes and Newman, 2007; Lenhard *et al.*, 2008; Molckovsky and Madarnas, 2008; Navrozoglou *et al.*, 2008).

Várias neoplasias podem ocorrer no cenário fisiológico da gravidez, das quais cerca de dois terços se devem a carcinoma do colo do útero, da mama, do ovário, da tiróide, melanoma maligno e linfoma Hodgkin (Keinan-Boker *et al.*, 2008).

A frequência de cancro da mama durante este período tem vindo a aumentar, à medida que as mulheres protelam a sua maternidade para depois dos 30 ou 40 anos, sendo esse adiamento causado por alterações no quotidiano da mulher, tanto a nível sócio-cultural como profissional (Gemignani *et al.*, 1999). Esta maior frequência deve-se a dois factores: em primeiro lugar, é nesta idade que a incidência de cancro da mama tende a aumentar, constituindo assim um período de maior susceptibilidade (Woo *et al.*, 2003; Ives *et al.*, 2005); em segundo lugar, existem vários factores relacionados com a reprodução, como uma idade jovem na primeira gravidez de termo, um maior período de lactação e a multiparidade, que reduzem o risco de cancro da mama, e que não ocorrem em mulheres que adiam a maternidade (Keinan-Boker *et al.*, 2008). Assim, perante este contexto, prevê-se um aumento da incidência de cancro da mama diagnosticado em mulheres mais jovens (Reed *et al.*, 2003).

A gravidez apresenta, no entanto, um efeito duplo na incidência de cancro da mama. Se por um lado, uma primeira gravidez de termo numa idade jovem e uma elevada paridade conferem protecção e diminuem o risco de cancro da mama, por outro lado, após cada parto, existe um aumento, ainda que transitório, desse mesmo risco (Weisz *et al.*, 2001). Contudo, é também verdade que esse aumento temporário tem um pico (cerca de 5 anos após o parto) mais pronunciado em primigestas com 30 ou mais anos (Navrozoglou *et al.*, 2008).

O cancro da mama ocorrido durante a gravidez tem sido descrito como biologicamente mais agressivo, clinicamente mais avançado e de pior prognóstico (Weisz *et al.*, 2001). Está descrita uma maior proporção de casos de cancro da mama clinicamente avançados (estádios II-IV) durante a gravidez ou até 2 anos após o parto (Navrozoglou *et al.*, 2008).

2. EPIDEMIOLOGIA

O cancro constitui a 2ª causa de morte em mulheres em idade reprodutiva, complicando 0,02 a 0,1% de todas as gravidezes. Logo após o carcinoma do colo do útero, o cancro da mama constitui a neoplasia mais frequentemente diagnosticada durante a gravidez (Weisz *et al.*, 2001; Woo *et al.*, 2003).

De todos os carcinomas da mama, 0,2 a 3,8% são diagnosticados na mulher grávida, ocorrendo com uma frequência que varia entre 1/3.000 e 1/10.000 gravidezes (Gemignani *et al.*, 1999). Independentemente da presença ou não de uma gravidez, 7 a 14% dos diagnósticos de carcinoma mamário ocorrem em mulheres com menos de 40 anos (Sekar and Stone, 2007).

Tendo em conta a definição, podem distinguir-se dois tipos de cancro da mama gestacional: os carcinomas mamários diagnosticados durante a gestação propriamente dita e aqueles diagnosticados até 1 ano após o parto. Esta distinção é importante, pois os dados epidemiológicos emergentes evidenciam um pior prognóstico no segundo grupo. Este prognóstico aparenta ser dependente do tempo, isto é, melhora à medida que aumenta o intervalo entre o parto e o diagnóstico de cancro (Lyons *et al.*, 2009). Cerca de 60% dos casos são diagnosticados durante a gravidez propriamente dita, enquanto 40% são diagnosticados após o parto (Dubernard *et al.*, 2008).

A média das idades das grávidas diagnosticadas com cancro da mama varia entre os 32 e os 38 anos (Jacobs *et al.*, 2004; Molckovsky and Madarnas, 2008). Verifica-se uma predominância da raça caucasóide não hispânica com elevado estatuto social (Rodriguez *et al.*, 2008). A média das idades gestacionais do embrião/feto na altura do diagnóstico varia entre 17 e 25 semanas de gestação (Ring *et al.*, 2005a); verifica-se que 21,6% dos casos são diagnosticados no 1º trimestre, 43,3% no 2º e 35,1% no 3º (Vinatier *et al.*, 2009).

Se considerarmos a frequência de casos diagnosticados (1/3.000 a 1/10.000), um obstetra que realize cerca de 250 partos por ano, ao fim de 40 anos de experiência, terá observado apenas 2 ou 3 grávidas com cancro da mama (Ibrahim *et al.*, 2000). Torna-se assim difícil encontrar profissionais devidamente sub-especializados neste quadro fisiopatológico.

3. ETIOPATOGENIA E FISIOPATOLOGIA

A gravidez constitui um período em que a glândula mamária sofre alterações muito evidentes: ingurgitamento mamário por crescimento dos componentes vascular e linfático (Weisz *et al.*, 2001), com proliferação epitelial por expansão de células estaminais, aumento da angiogénese e do número de fibroblastos presentes no estroma e alterações da matriz extracelular (MEC) (Polyak, 2006). A nível sistémico ocorrem várias alterações hormonais, com aumento das concentrações de estrogénio, progesterona, prolactina, gonadotropina coriónica humana (HCG), hormona do crescimento, factor de crescimento “insulina-like” (IGF), corticoesteróides e outros moduladores endócrinos (Weisz *et al.*, 2001; Oduncu *et al.*, 2003).

A lactação e involução mamária caracterizam-se, pelo contrário, por uma diminuição do número de células epiteliais, incluindo células-tronco e por uma degradação da MEC (Polyak, 2006).

A relação entre o cancro da mama e a gravidez é paradoxal e tem sido extensivamente estudada. Lyons e col analisaram o efeito contraditório da gravidez no risco de cancro da mama:

Efeito protector de uma gravidez em idade jovem:

- Diferenciação terminal da glândula mamária
- Menor tempo de exposição dos tecidos mamários, diminuindo a janela de susceptibilidade a agressões genéticas entre a menarca e uma primeira gravidez (qualquer intervalo superior a 16 anos entre a menarca e o primeiro parto, independentemente das idades, resulta num risco aumentado de cancro da mama)

- Uma maior paridade diminui a exposição às hormonas do ciclo menstrual (estrogénios e progesterona)
- Diminuição global do número de células-tronco na glândula mamária, diminuindo o número de potenciais alvos de transformação neoplásica

Aumento transitório do risco de cancro da mama após o parto:

- Aumento das hormonas relacionadas com a gravidez (estrogénio, progesterona, hormona do crescimento) – promovem o crescimento de células previamente “iniciadas”, provocando a proliferação de células cancerígenas
- Imunocompetência alterada
- Involução mamária pós-lactacional (Lyons *et al.*, 2009)

É vulgarmente aceite que o carcinoma da mama não consiste numa alteração única, com apenas uma via tumorigénica, mas sim num grupo heterogéneo de alterações celulares, no qual em cada subtipo existe um fenótipo estável e próprio, mantido durante a progressão tumoral. Os determinantes mais importantes deste subtipo encontrados até à data incluem a presença/ausência de receptores de estrogénio (RE) e receptores de progesterona (RP), a amplificação e sobre-expressão do oncogene *c-erbB-2* e o grau histológico (Polyak, 2006).

Várias teorias têm sido relacionadas com a etiopatogenia do cancro da mama no contexto de uma gravidez.

3.1 ALTERAÇÕES HORMONAIAS

Estrogénios:

A exposição ao estradiol endógeno, cuja produção é cíclica durante os anos reprodutivos, aumenta significativamente durante a gravidez, sendo produzido mais estrogénio pela placenta durante uma gravidez normal do que aquele produzido pelos ovários de 200 mulheres em ovulação durante as mesmas 40 semanas (Keinan-Boker *et al.*, 2008).

O estradiol endógeno e os seus metabolitos apresentam potencial genotóxico, mutagénico, transformador e carcinogénico, podendo assim iniciar ou potenciar um processo neoplásico. Assim sendo, mulheres grávidas, expostas a elevados níveis de estradiol endógeno, apresentam um risco transitório de desenvolver cancro da mama (Keinan-Boker *et al.*, 2008). Dois estudos vêm consolidar esta hipótese: Lerner-Geva e col afirmaram que grávidas com pré-eclâmpsia apresentam menores níveis de estradiol endógeno e menores taxas de cancro da mama (Lerner-Geva *et al.*, 2006); Siegelmann-Danieli e col observaram que mulheres com cancro da mama previamente expostas a tratamentos de fertilidade (ex: citrato de clomifeno), isto é, a um aumento rápido na produção de estradiol, apresentavam doença mais avançada, pior prognóstico, menor diferenciação e ausência de RE e RP (Siegelmann-Danieli *et al.*, 2003). Russo e col observaram uma diminuição idêntica do risco de cancro da mama entre um grupo de ratos fêmea grávidas e um grupo de ratos fêmea virgens nas quais foram injectadas hormonas gestacionais (Russo *et al.*, 2005).

Prolactina:

A prolactina desempenha um papel importante na proliferação e diferenciação do epitélio mamário normal (particularmente durante a lactação), sendo os seus efeitos mediados

pelo seu receptor (RPr1) (Gill *et al.*, 2001). Assim, para além de funções sistémicas, a prolactina parece também actuar por via autócrina ou parácrina. Foi implicada na promoção do crescimento e progressão de células tumorais, devido à expressão acentuada de RPr1 numa grande percentagem de neoplasias mamárias (Polyak, 2006).

Uma maior expressão de RPr1 nas células malignas pode constituir um factor importante na patogénese da doença, ao invés de um simples reflexo do aumento da actividade proliferativa das células anormais. Gill e col não encontraram, porém, correlação entre a expressão de RPr1 e a presença de factores de mau prognóstico (tamanho tumoral, grau histológico, envolvimento ganglionar), não tendo, portanto, utilidade como indicador prognóstico (Gill *et al.*, 2001).

α -fetoproteína:

A α -fetoproteína (AFP) é uma glicoproteína produzida pelo fígado fetal e pelo saco vitelino que se liga ao estradiol, suprimindo o crescimento de células cancerígenas dependentes de estrogénio; os níveis séricos maternos de AFP tendem a aumentar ao longo da gravidez.

Melbye e col identificaram uma diminuição de 41% no risco de cancro da mama em mulheres com níveis séricos de AFP ≥ 40.000 IU/L, e verificaram que níveis mais elevados desta proteína se associavam a uma menor incidência de doença agressiva (menor tamanho e menor envolvimento ganglionar), conferindo uma melhor sobrevida geral (Melbye *et al.*, 2000).

3.2 LACTAÇÃO

Chie e col afirmaram que a lactação, qualquer que seja a sua duração, confere protecção contra cancro da mama, efeito esse que se perde cerca de 10 anos após o parto (Chie *et al.*, 2000).

Existem várias hipóteses para este efeito protector. Em primeiro lugar, a lactação promove a diferenciação terminal das células epiteliais mamárias, tornando-as menos susceptíveis a estímulos carcinogénicos. Em segundo lugar, a lactação diminui adicionalmente a exposição a hormonas cíclicas, pela supressão adicional da ovulação. Por último, uma lactação mais prolongada torna o processo de involução mais lento, com uma destruição celular gradual (Lyons *et al.*, 2009).

3.3 INVOLUÇÃO PÓS-LACTACIONAL

A involução mamária constitui um processo ordenado, no qual uma glândula completamente diferenciada na produção de leite regressa ao seu estado pré-gravídico. Este processo envolve a morte celular de 50 a 80% do epitélio secretor (Lyons *et al.*, 2009).

A remodelação mamária pós-lactacional ocorre num microambiente em tudo semelhante ao processo inflamatório e cicatricial, com activação de fibroblastos, células endoteliais e células imunes. No processo cicatricial, estas células mesenquimatosas activadas secretam citocinas, factores de crescimento, enzimas remodeladoras tecidulares e MEC provisória, facilitando o encerramento da ferida e a remodelação do tecido lesado (McDaniel *et al.*, 2006; Keinan-Boker *et al.*, 2008). Outro atributo do estroma cicatricial é a estimulação da actividade sintética, da motilidade e da capacidade de invasão das células

mesenquimatosas, processos que facilitam o encerramento da ferida e a remodelação do tecido danificado (McDaniel *et al.*, 2006).

Ao contrário da remodelação tecidular que ocorre na cicatrização e inflamação, caracterizada por lesão tecidular e necrose, a involução mamária constitui um processo de morte celular fisiológico, ordeiro e programado, por apoptose (McDaniel *et al.*, 2006).

Na involução mamária, os fibroblastos secretam proteases que degradam as proteínas da MEC (metaloproteinase da matriz – MMP), com a consequente libertação de fragmentos de matriz bioactivos (fibronectina e laminina) e infiltração de neutrófilos, macrófagos e células plasmáticas, promovendo o crescimento tumoral, a motilidade e a invasão. Se estiverem presentes no tecido mamário células tumorais transformadas, estas são activadas pelas citocinas presentes, que as tornam móveis e invasivas. As células tumorais activadas, através da matriz intersticial rica em colagénio, conseguem aceder aos vasos e linfáticos locais (McDaniel *et al.*, 2006; Schedin, 2006; Keinan-Boker *et al.*, 2008). O aumento da proteólise leva à degradação da MEC e à potencial disrupção da membrana basal, promovendo a progressão adicional destes tumores, resultando em invasão e metastização e, desta forma, conferindo-lhes um pior prognóstico (Polyak, 2006).

McDaniel e col realizaram um estudo *in vitro* a partir de glândulas mamárias de ratos, onde puderam observar que a MEC isolada a partir de glândulas involutivas apresentava capacidade promotora de invasão em células tumorais mamárias, propriedade que a MEC de glândulas de fêmeas nulíparas não possuía. (McDaniel *et al.*, 2006).

Desta forma, é lícito concluir que o microambiente da glândula mamária em involução promove a disseminação de células tumorais, providenciando um mecanismo plausível para explicar a elevada taxa de metastização associada ao cancro da mama diagnosticado em grávidas (McDaniel *et al.*, 2006).

Há evidência de que a formação tumoral e a metastização subsequente não requerem a presença contínua da matriz. Assim, esta apenas inicia os programas de tumorigénese alterados, e estes persistem à medida que o tumor cresce (McDaniel *et al.*, 2006).

3.4 PROLIFERAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO DE CÉLULAS ESTAMINAIS

Um mecanismo possível para o efeito protector da gravidez afirma que a diferenciação terminal das células estaminais mamárias após a gravidez diminui o número de células disponíveis para ser marcadas por eventos oncogénicos (Polyak, 2006).

Se a gravidez ocorre numa mulher cuja mama contém já uma célula estaminal “iniciada”, isto é, que tenha adquirido uma alteração genética capaz de desencadear um processo tumoral, ou se esse evento ocorrer durante a gravidez, o número dessas células irá também aumentar durante a proliferação celular, permitindo a aquisição de alterações genéticas adicionais e a selecção clonal devido ao aumento da população celular. No entanto, a tumorigénese é o resultado de uma relação simbiótica entre as células epiteliais tumorais e o seu microambiente, isto é, são necessárias alterações tanto nas células tumorais como no estroma glandular (Polyak, 2006).

3.5 ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS

A gravidez introduz uma modulação ampla e marcada das funções imunológicas, permitindo ao embrião/feto semialogénico “escapar” à rejeição materna. Essa modulação resulta no aumento da resposta inflamatória, na imunotolerância a vários antígenos e em imunossupressão celular, alterações que se assemelham aos mecanismos de “escape” de células neoplásicas. A ausência de resposta imunológica celular ao embrião/feto é atribuída

não só a uma expressão particular de moléculas HLA (human leukocyte antigen system) no trofoblasto, como também aos vários factores imunomoduladores libertados pela placenta.

A teoria da edição imunológica afirma que as células tumorais são inicialmente imunogénicas e que o processo imunológico formado em resposta a esses tumores causa uma selecção natural de tumores com menor imunogenicidade. De facto, algumas doentes adquirem espontaneamente respostas humorais e celulares para antigénios apresentados em células neoplásicas (p.ex. MUC1 – mucina 1), estando essas respostas associadas a um melhor prognóstico. No entanto, as células tumorais que “escapam” continuam a proliferar, possuindo a capacidade de se desenvolver e formar um processo neoplásico imunorresistente.

A gravidez pode criar condições favorecedoras do desenvolvimento tumoral, pois sendo as alterações imunológicas ocorridas neste período semelhantes às implicadas nos mecanismos de “escape” do tumor, as células neoplásicas que iriam ser reconhecidas e destruídas pelo sistema imune têm maior probabilidade de sobreviver e proliferar. O sistema modulador imunológico que protege o embrião/feto torna as grávidas mais susceptíveis de desenvolver cancro durante este período, verificando-se que o aumento do risco não se observa imediatamente após o parto, mas sim 3 a 5 anos depois. Uma idade materna mais avançada confere à gravidez uma maior imunossupressão e uma maior resposta inflamatória, necessitando de um período de recuperação superior, aumentando desta forma o risco de transformação neoplásica (Shakhar *et al.*, 2007).

3.6 MICROQUIMERISMO FETAL

Embora a maioria das interacções entre células fetais e o sistema imunitário materno ocorra na unidade materno-fetal, existem, também, interacções sistémicas quando células e micropartículas fetais penetram na circulação materna (Shakhar *et al.*, 2007). Durante este

período, um pequeno número de células alogénicas fetais atravessa a barreira placentar e atinge a circulação periférica materna, onde persiste por vários anos. Este fenómeno denomina-se microquimerismo fetal, pode ser encontrado em 22 a 75% das mulheres saudáveis, e tem sido implicado na patogénese de doenças autoimunes; no entanto, parece conferir um efeito benéfico na regeneração tecidual e na vigilância imunológica de células malignas. Assim sendo, as células fetais constituiriam uma fonte naturalmente adquirida de células imunes alogénicas (efectores fetais) contra antígenos maternos neoplásicos (Gadi and Nelson, 2007).

Gadi e Nelson procuraram então estudar a possível relação entre o microquimerismo fetal alogénico e o efeito protector de uma gravidez anterior contra o cancro da mama. Os autores encontraram uma menor prevalência de microquimerismo fetal em mulheres com cancro da mama (14%) comparativamente com mulheres saudáveis (43%). Levantou-se então uma questão relativa às mulheres que, já sendo mães, se apresentavam com cancro da mama. Seria a imunidade conferida pelo microquimerismo fetal deficiente nestas mulheres? Os autores apresentaram uma teoria, na qual o microquimerismo se tornava menos imunogénico quando a mãe e o feto partilhassem HLA demasiado semelhante (Gadi and Nelson, 2007). Em 2008, Gadi e col realizaram um estudo semelhante, em maior escala, onde obtiveram resultados sobreponíveis. Os dados deste estudo sugeriam igualmente que mulheres com cancro da mama apresentavam uma falha na aquisição ou manutenção das células imunes alogénicas transmitidas pelo feto durante a gravidez (Gadi *et al.*, 2008).

Dubernard e col analisaram o tecido mamário de progenitoras com cancro da mama e encontraram células fetais, tendo concluído que as células provenientes do feto, depositadas na medula óssea da mãe durante anos, apresentavam a capacidade de migrar para os tecidos maternos lesados e de se diferenciar em diferentes fenótipos, como células mesenquimatosas, epiteliais e endoteliais. Assim, as células fetais microquiméricas ajudariam no processo de

reparação de tecidos deficitários da mãe (Dubernard *et al.*, 2007). Gadi também se deparou com a presença de células fetais no tecido mamário, encontrando-as em cerca de 63% de mulheres saudáveis, mas apenas em 26% de mulheres com cancro da mama. O autor concluiu então que a associação protectora entre o microquimerismo fetal e o cancro da mama observada previamente no sangue periférico, também se reflectia no tecido mamário (Gadi, 2009).

3.7 ALTERAÇÕES GENÉTICAS

O BRCA (breast cancer susceptibility gene) 1 e o BRCA2, localizados, respectivamente, nos braços longos dos cromossomas 17 e 13, são genes supressores tumorais envolvidos em múltiplos processos, incluindo a reparação e recombinação do DNA, o controlo do ciclo celular e o controlo da transcrição e actividade do RE tipo α (Keinan-Boker *et al.*, 2008). As suas expressões são reguladas durante a proliferação epitelial (Keleher *et al.*, 2001)

A prevalência de mutação num destes genes ronda os 0,45% na população em geral (Lee *et al.*, 2008). As mulheres portadoras de mutações BRCA apresentam 50 a 80% de risco de desenvolver cancro da mama e 16 a 65% de cancro do ovário, comparativamente com o risco de 13% e 1,5%, respectivamente, apresentado pela população em geral (Cullinane *et al.*, 2005; Friedman and Kramer, 2005; Keinan-Boker *et al.*, 2008).

A maioria dos casos de cancro da mama ocorridos em portadoras de mutações BRCA é diagnosticada em idades jovens, quando a probabilidade de uma mulher engravidar é maior. Isso significa que a presença de mutações BRCA numa grávida com cancro da mama pode constituir uma simples coincidência (Keinan-Boker *et al.*, 2008). Outra teoria, apontada por

Woo *et al.*, defende que em portadoras de uma mutação BRCA, os elevados níveis de estrogénio circulantes durante a gravidez podem acelerar uma transformação maligna que já se havia iniciado (Woo *et al.*, 2003).

Vários estudos procuraram analisar a relação entre a presença ou ausência de mutações BRCA1/BRCA2 e características reprodutivas (Jernström *et al.*, 1999; Tryggvadottir *et al.*, 2003; Cullinane *et al.*, 2005; Friedman and Kramer, 2005; Antoniou *et al.*, 2006; Andrieu *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2008), tendo todos concluído que a protecção anti-neoplásica normalmente conferida pela gravidez ocorre neste grupo de doentes apenas após os 40 anos, e que em mulheres mais jovens, uma gestação aumenta o risco de cancro da mama. Pelo contrário, a amamentação diminui esse risco, independentemente da idade da mulher.

Shen e col estudaram vários doentes com cancro da mama diagnosticado durante a gravidez e concluíram que 55% desse grupo apresentava perda de heterozigotia no gene BRCA1 e 88% no gene BRCA2. Compararam então esses resultados com os de outro grupo, constituído por doentes com cancro da mama esporádico, onde apenas 22% das doentes apresentavam perda de heterozigotia no gene BRCA2. Estes resultados vieram suscitar interesse no papel das mutações BRCA no cancro da mama gestacional (Shen *et al.*, 1999).

3.8 FACTOR DE CRESCIMENTO PLACENTAR (FCPL)

O FCPI é um membro da família do factor de crescimento endotelial vascular, que possui propriedades angiogénicas e foi implicado em vários processos patológicos, incluindo o crescimento e disseminação tumoral. É clonado primariamente a partir da placenta e expresso normalmente em trofoblastos, na tiróide e durante a cicatrização. O Flt-1 (fms-like tyrosine kinase-1), um dos seus receptores, tem sido identificado em várias neoplasias.

Taylor e Goldenberg estudaram a expressão do FCPI em vários casos de cancro da mama e verificaram a sua expressão em 35 a 60% das neoplasias, das quais 65% apresentavam igualmente Flt-1. Estes dados sugerem que o FCPI, para além do seu papel na angiogénese, possa também ser activo no crescimento e disseminação tumoral, estimulando o fenótipo metastático nas células neoplásicas (Taylor and Goldenberg, 2007).

3.9 CÉLULAS MIOEPITELIAIS

As células mioepiteliais têm sido consideradas uma simples barreira física, passiva e inactiva, sem funções significativas. Mais recentemente foram sugeridas funções activas, como a produção de supressores tumorais. O epitélio depende totalmente do estroma, pelo que alterações focais nas células mioepiteliais mamárias têm um impacto significativo na apresentação biológica das células epiteliais associadas. Uma ruptura na camada mioepitelial provoca uma maior permeabilidade a O₂, nutrientes e factores de crescimento, diminuindo a expressão de supressores tumorais e activando células estaminais. Por outro lado, a ruptura expõe as células do lúmen a várias citocinas, facilitando a angiogénese e às células do estroma, aumentando a motilidade. Assim sendo, o estado funcional das células mioepiteliais pode estar significativamente associado à agressividade e invasibilidade do tumor.

Xu e col encontraram uma diminuição significativa na expressão de p63 e WT-1 (Wilm's Tumor 1), dois supressores tumorais, na grande maioria das células mioepiteliais de doentes grávidas com cancro da mama, atribuída pelos autores a insultos genéticos ocorridos durante o desenvolvimento mamário. Nestas células com expressão aberrantes de p63 e WT-1, quase nenhuma apresentava receptores hormonais (Xu *et al.*, 2009).

4. CLÍNICA

Um tumor mamário manifesta-se na mulher grávida ou lactante como uma massa ou um espessamento indolor, podendo eventualmente associar-se edema, eritema ou aumento difuso da glândula, características menos comuns e associadas a doença localmente avançada (Woo *et al.*, 2003; Sabate *et al.*, 2007). Ocasionalmente pode estar presente corrimento mamilar, e se a doente se encontra a amamentar (período no qual pode ser mais difícil reconhecer um corrimento anormal), poderá notar o “sinal de rejeição do leite”, no qual o lactente recusa a mama que contém o tumor (Woo *et al.*, 2003). As estimativas indicam que 4,3% dos carcinomas da mama são bilaterais, dos quais 15,2 a 39,5% simultâneos (Stucker *et al.*, 2000).

À palpação, a mama grávida apresenta-se hipervascularizada, ingurgitada e nodular, o que pode dificultar o exame físico da glândula. No entanto, até 90% dos casos são detectados por auto-palpação (Weisz *et al.*, 2001). Embora 80% das massas mamárias encontradas durante a gravidez sejam benignas, qualquer espessamento que persista durante 2 a 4 semanas necessita de investigação adicional (Woo *et al.*, 2003). Num estudo brasileiro, 59,8% das mulheres não eram submetidas ao exame objectivo das mamas durante as consultas pré-natais, aumentando essa percentagem se as grávidas pertencessem a um nível sócio-económico mais baixo (Gonçalves *et al.*, 2008). Perdeu-se assim uma oportunidade excelente para examinar estas mulheres.

As doentes grávidas apresentam maior risco de envolvimento ganglionar, metastização e invasão vascular. O envolvimento dos nódulos linfáticos regionais (gânglios axilares ipsilaterais, intramamários e mamários internos ipsilaterais) representa um sinal de agressividade e é um indicador de mau prognóstico (Shousha, 2000). Woo e col identificaram a presença de metastização axilar em 56 a 83% das doentes grávidas, comparado com 38 a

54% em doentes não grávidas, mas em alguns estudos (Shousha, 2000; Middleton *et al.*, 2003) esta elevada incidência demonstrou ser característica das doentes jovens em geral.

O risco de metastização à distância é cerca de 2,5 vezes superior nos casos de carcinoma mamário gestacional e os locais mais frequentemente atingidos incluem: osso, pulmão, fígado e cérebro (Nicklas and Baker, 2000). A metastização placentar ocorre num pequeno número de casos, sendo normalmente descoberta após o parto (Dunn *et al.*, 1999; Woo *et al.*, 2003). Até ao presente, não foi identificado nenhum caso de metastização fetal, um fenómeno que ocorre por vezes em tumores como o melanoma, o coriocarcinoma ou hemolinfopatias (Gemignani *et al.*, 1999).

O estágio mais avançado da doença pode dever-se a atrasos no diagnóstico, já que estes casos são caracterizados por uma sintomatologia mais frustrante. No entanto, o elevado número de doentes com tumores pouco diferenciados e com envolvimento ganglionar sugere que estas neoplasias sejam intrinsecamente mais agressivas (Ives *et al.*, 2005).

5. HISTOLOGIA

Durante a gravidez e a lactação a mama altera-se profundamente em resposta ao aumento das hormonas circulantes: proliferação ducto-lobular, ingurgitamento vascular, diminuição do tecido conjuntivo intra e inter-lobular, acumulação de colostro nos ácinos e aumento da secreção glandular (Ahn *et al.*, 2003).

Historicamente, acreditava-se que os carcinomas inflamatórios, com a invasão característica dos linfáticos dérmicos (Giacalone *et al.*, 1999), eram os mais frequentemente encontrados durante a gravidez, mas a maioria dos estudos realizados desde os anos 60 encontraram uma incidência muito baixa deste tipo histológico na generalidade das doentes jovens (1,5 a 4,2%). Hoje em dia, é geralmente aceite que o carcinoma ductal invasivo (CDI) é o padrão histológico mais comum, constituindo 75 a 90% de todos os tumores encontrados em mulheres jovens, independentemente do seu estado gestacional (Woo *et al.*, 2003; Ring *et al.*, 2005a; Navrozoglou *et al.*, 2008). O carcinoma lobular invasivo e outros tipos histológicos são pouco frequentes em mulheres jovens (Middleton *et al.*, 2003; Reed *et al.*, 2003).

Independentemente do tipo histológico presente, os carcinomas de mulheres grávidas ou lactantes têm tendência para se apresentar em estádios mais avançados (Shousha, 2000; Reed *et al.*, 2003; Navrozoglou *et al.*, 2008). Ring e col encontraram uma baixa diferenciação tumoral presente em 40 a 84% dos tumores mamários de um grupo de mulheres grávidas (Ring *et al.*, 2005a). O tamanho do tumor primário na data do diagnóstico também é maior em doentes grávidas (média=3,5cm) do que em doentes não grávidas (média=2cm) (Shousha, 2000, Vinatier *et al.*, 2009).

Shousha encontrou duas características microscópicas associadas aos carcinomas mamários encontrados em doentes gestantes ou a amamentar: cancerização lobular e presença de carcinoma mucinoso. A primeira característica é mais comum em mulheres com menos de

50 anos e é normalmente vista em associação com carcinoma ductal *in situ* (CDIS), independentemente do facto de estar presente ou não no tumor invasivo. Neste contexto, as células acinares são substituídas por células ductais malignas, preservando o padrão lobular e as membranas basais acinares. Serão então os lóbulos mamários de mulheres jovens mais susceptíveis à invasão do que os lóbulos atróficos das mulheres mais velhas? Se assim for, a maior actividade dos lóbulos gravídicos pode tornar este grupo de mulheres mais susceptíveis a este fenómeno. O carcinoma mucinoso constituiu cerca de 3% de todos os tumores malignos da mama, sendo mais frequentes após a menopausa. Shousha destaca o aumento da sensibilidade à insulina como possível justificação para a frequência mais elevada deste tipo de tumores encontrada em mulheres lactantes (Shousha, 2000).

6. IMUNOHISTOQUÍMICA

A imunohistoquímica (IHC) constitui uma técnica capaz de detectar antigénios tecidulares, com grande valor no diagnóstico anatomopatológico. O cancro da mama diagnosticado em mulheres grávidas apresenta várias características imunohistoquímicas típicas, que conferem um fenótipo particular a estes tumores.

RE/RP:

As células tumorais do cancro da mama, se forem hormono-dependentes, possuem RE e RP, cuja expressão pode ser quantificada utilizando técnicas de biologia molecular. Existem dois grandes grupos de técnicas utilizadas na identificação de receptores hormonais: “ligand-binding assays” e a imunohistoquímica. O método “ligand-binding” utiliza hormonas radiomarcadas que se ligam aos receptores respectivos que se encontraram livres. Se a doente está grávida ou em tratamento com elevadas doses de estrogénio, os RE podem estar saturados e ocorrer falsos-negativos. O método imunohistoquímico utiliza anticorpos específicos contra epítomos característicos de cada receptor. Esta técnica oferece várias vantagens, incluindo o facto de medir a quantidade total de receptor presente na fracção de células malignas, não sendo afectada pelos níveis hormonais (Elledge and Fuqua, 2000; Barnes and Newman, 2007).

A expressão destes receptores está, na grande maioria dos casos, diminuída no carcinoma mamário gestacional, o que parece conferir uma maior agressividade tumoral, mas de um modo geral, esta tendência ocorre na maioria das doentes jovens (Middleton *et al.*, 2003; Martínez-Ramos *et al.*, 2007; Vinatier *et al.*, 2009). Duas possíveis causas foram propostas para esta aparente independência hormonal: por um lado, os RE poderão estar

saturados devido aos elevados níveis de estrogénio circulante durante a gravidez; por outro lado, pode existir uma diminuição na expressão de RE, secundária ao aumento dos níveis de estrogénio circulante (Keleher *et al.*, 2001; Middleton *et al.*, 2003; Barnes and Newman 2007).

c-erbB-2:

O *c-erbB-2* é um oncogene cujo produto de transcrição (p105) é expresso em baixos níveis nas células epiteliais e mioepiteliais do tecido mamário normal. Os seus valores aumentam ao longo da gravidez, principalmente no final do 3º trimestre. A amplificação deste gene é encontrada em carcinomas ductais e confere uma maior agressividade ao tumor (Elledge and Fuqua, 2000; Keleher *et al.*, 2001; Woo *et al.*, 2003).

É importante testar todos os tumores quanto à amplificação de *c-erbB-2*, ou quanto à sobre-expressão da sua proteína, já que essa determinação pode influenciar a decisão de se realizar ou não imunoterapia com Trastuzumab (Reed *et al.*, 2003).

Vários autores (Middleton *et al.*, 2003; Ring *et al.*, 2005; Navrozoglou *et al.*, 2008; Vinatier *et al.*, 2009) têm analisado a frequência com que o *c-erbB-2* é amplificado: em 10 a 25% de todos os carcinomas da mama, subindo esta percentagem para 25 a 50% se apenas considerarmos doentes com menos de 35 anos, ou para 28 a 58% se apenas considerarmos as doentes grávidas.

Shousha constatou que esta amplificação não ocorria propriamente durante a gravidez e lactação, mas apenas após o parto ou a cessação da amamentação. Surgiu, então, a teoria de que esta sobre-expressão fosse suprimida durante a gravidez e a lactação, mas não o fosse imediatamente depois. Este ponto pode ser importante na decisão do momento de excisão

cirúrgica (p.ex: antes ou após o parto), já que tumores que amplificam *c-erbB-2* se associam a progressão mais rápida e a maior agressividade (Shousha, 2000).

p53:

Trata-se de uma proteína supressora tumoral, com um papel importante na reparação do DNA danificado e no controlo da apoptose. A mutação do gene p53 confere maior agressividade a um tumor (Keleher *et al.*, 2001) e foi encontrada em cerca de 48% dos carcinomas mamários de doentes grávidas, tendo esta taxa apresentado resultados semelhantes em doentes jovens não grávidas (Middleton *et al.*, 2003).

Ki-67:

A proteína Ki-67 é um marcador celular de proliferação, que nos pode indicar se um tumor exhibe ou não uma elevada taxa de multiplicação (representada pela coloração de mais de 35% das células tumorais). No estudo de Middleton e col, 60% dos tumores diagnosticados em mulheres grávidas apresentavam uma coloração marcada de Ki-67, o que significa que a maioria destes tumores é altamente proliferativa (Middleton *et al.*, 2003).

7. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

A avaliação destes carcinomas deve ser semelhante à de tumores presentes em mulheres não grávidas, tendo apenas em consideração as alterações fisiológicas que ocorrem na mama durante este período e procurando garantir a segurança do embrião/feto.

Um estadiamento preciso e um tratamento apropriado dependem da avaliação cuidadosa da existência de doença metastática, sendo que a maioria dos exames necessários utilizam radiação ionizante (Gemignani *et al.*, 1999). O impacto da exposição pré-natal à radiação depende de 3 factores: a dose, a distribuição anatómica da radiação e o estado de desenvolvimento fetal na altura da exposição (Sabate *et al.*, 2007). Durante os períodos peri-implantatório e pós-implantatório imediato (da fecundação ao 9º dia), a radiação tem um efeito de tudo-ou-nada, resultando ou na morte do embrião ou no desenvolvimento normal posterior. As malformações congénitas (teratogénese) ocorrem devido à exposição durante a organogénese (da 2ª à 8ª semana de gestação), quando o embrião é exposto a mais de 5cGy. A restrição de crescimento, o atraso mental e a indução de neoplasias infantis ocorrem devido à utilização de radiação durante o primeiro trimestre (Gemignani *et al.*, 1999). É assim consensual que se deve evitar a utilização de radiação ionizante durante o 1º trimestre, substituindo, se possível, por modalidades menos agressivas (Nicklas and Baker, 2000). O risco de atraso mental é dependente da dose (limiar 5 a 25cGy) e da idade gestacional (mais frequente da 8ª à 15ª semana de gestação), com uma diminuição média de 30 pontos no QI por cada Gy de exposição (Osei and Faulkner, 1999; Weisz *et al.*, 2001; Ring *et al.*, 2005a). A maioria dos meios imagiológicos expõem o feto a doses muito baixas de radiação, muito inferiores aos limites de segurança recomendados (5 a 10 cGy), mas estes exames devem apenas ser realizados quando um resultado positivo alterar a orientação imediata do caso (Weisz *et al.*, 2001). A avaliação da doença metastática deve então realizar-se apenas se a

doente apresentar sintomas ou um exame físico suspeitos, e essa avaliação deve ter em conta a segurança do embrião/feto (Weisz *et al.*, 2001).

Utilizando esta abordagem, é possível estadiar um processo neoplásico com o mínimo risco para o feto (Ring *et al.*, 2005a).

Serão agora apresentadas as principais características dos exames mais utilizados no diagnóstico e estadiamento de cancro na mama no contexto de uma gravidez.

7.1 EXAMES LABORATORIAIS

A maioria dos parâmetros hematológicos e bioquímicos estão elevados na gravidez, apresentando, por isso, um baixo valor analítico. A fosfatase alcalina, por exemplo, pode atingir 4 vezes o seu valor normal, não podendo ser utilizada como indicador de metastização óssea. Os níveis de ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase) e LDH (lactato desidrogenase) mantêm-se com níveis semelhantes aos pré-gravídicos (Gemignani *et al.*, 1999; Woo *et al.*, 2003; Fadjic *et al.*, 2009).

Os marcadores tumorais dão uma indicação da resposta à terapêutica e da progressão ou recorrência da doença. A maioria aumenta durante a gravidez e a lactação, devido à proliferação de tecido embrionário e a influências hormonais, sendo causa de falsos-positivos. Dos vários marcadores existentes, o CEA, o CA 228 e o CA 15-3 podem ser utilizados na monitorização de um carcinoma mamário numa doente grávida, embora analisando os seus resultados com as devidas precauções (Cheli *et al.*, 1999).

7.2 ECOGRAFIA MAMÁRIA

Durante a gravidez, a ecografia do parênquima mamário caracteriza-se por um aumento do componente fibroglandular não adiposo, com uma ligeira hipoeogenicidade

difusa, não homogénea; ao contrário, na lactação, o parênquima mostra-se hiperecogénico (Sabate *et al.*, 2007). A ecografia tem maior sensibilidade que a mamografia (perto de 100%), podendo inclusivamente detectar tumores adicionais previamente não evidenciados (Yang *et al.*, 2006). Perante uma massa palpável, a ecografia consegue distinguir se essa área corresponde a uma verdadeira massa ou a parênquima normal hiperplásico (Yang *et al.*, 2006), além de fazer o diagnóstico diferencial entre lesões sólidas e quísticas em 97% dos doentes (Woo *et al.*, 2003); no entanto, a sua especificidade para lesões neoplásicas é inferior (Gemignani *et al.*, 1999).

No estudo de Ahn e col, analisando carcinomas mamários em mulheres grávidas ou lactantes, a ecografia detectou formas ou margens irregulares, orientação paralela, padrões de eco complexos (incluindo um marcado componente quístico) e reforço acústico posterior marcado. Foram, também, encontrados efeitos nos tecidos adjacentes, como alterações ductais, espessamento do ligamento de Cooper, edema e espessamento cutâneo. A ecografia mostrou ser capaz de detectar correctamente a presença de metastização axilar em 83% dos casos (Yang *et al.*, 2006).

Desta forma, a ecografia é o meio imagiológico mais apropriado para a avaliação inicial de um nódulo mamário durante a gravidez ou a lactação, não sendo, no entanto, apropriada para documentar a extensão da doença ou para rastreio (Nicklas and Baker, 2000).

7.3 MAMOGRAFIA

A mamografia não é realizada por rotina em mulheres jovens, devido à elevada densidade das suas glândulas mamárias, à baixa probabilidade de transformação neoplásica característica desta idade e ao risco de carcinogénese induzida pela radiação. Este exame

revela um parênquima mamário denso em 52 a 78% de mulheres jovens não grávidas e não lactantes (Yang *et al.*, 2006).

Durante a gravidez, o aumento da vascularização, da celularidade, do conteúdo em água e a presença de leite aumentam a densidade do parênquima mamário, dificultando a interpretação da mamografia (Gemignani *et al.*, 1999). Neste exame, a mama apresenta-se muito densa, grosseiramente heterogénea, nodular e confluyente, com uma diminuição marcada do tecido adiposo e um padrão ductal predominante. Estas características, associadas à já elevada densidade encontrada em mulheres jovens, diminuem significativamente a sensibilidade da mamografia, que em condições normais ronda os 70 a 90%, aumentando a taxa de falsos negativos, resultando num atraso do diagnóstico (Ibrahim *et al.*, 2000; Woo *et al.*, 2003). Num estudo realizado por Ahn e col., os achados mamográficos em mulheres grávidas ou lactantes com cancro da mama incluíam massas, calcificações, linfadenopatia axilar, assimetrias da densidade e espessamento difuso da pele. Assim, embora não seja possível evidenciar uma massa, as características complementares aumentam a suspeita diagnóstica (Ahn *et al.*, 2003). Yang e col observaram que 33% dos tumores mamograficamente visíveis exibiam apenas características secundárias de malignidade, como o aumento da densidade mamária ou a distorção da arquitectura glandular (Yang *et al.*, 2006; Sabate *et al.*, 2007). A mamografia fornece, ainda, informações importantes sobre microcalcificações suspeitas, multifocalidade, multicentricidade ou bilateralidade (Sabate *et al.*, 2007).

Em mulheres lactantes, a mamografia deve ser realizada logo após a amamentação, quando a densidade mamária está diminuída (Sabate *et al.*, 2007). É um meio de diagnóstico seguro durante a gravidez, expondo o feto apenas a 0,4cGy (2 incidências por mama, utilizando protecção abdominal), muito abaixo do limiar de 10cGy, a dose associada a 1% de risco de malformações fetais e atraso mental (Barnes *et al.*, 2007). Embora o seu perfil seja

aparentemente seguro, deve evitar-se o uso da mamografia durante o 1º trimestre, substituindo, sempre que possível, pela ecografia (Sabate *et al.*, 2007). Se numa grávida se verificar uma massa palpável, independentemente do resultado da mamografia, deverá ser submetida a biopsia da massa (Jacobs *et al.*, 2004).

A mamografia digital é mais eficaz que a mamografia convencional na detecção de carcinomas mamários em mulheres com menos 50 anos, pré- ou peri-menopáusicas ou com elevada densidade mamária, pelo que deve ser preferida em doentes grávidas (Tosteson *et al.*, 2008).

7.4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MAMÁRIA

A Ressonância magnética (RM) pode ser utilizada no cancro da mama, quer na avaliação da extensão local, quer na pesquisa de doença disseminada (Woo *et al.*, 2003). Não é um instrumento de rastreio efectivo, mas pode ser utilizada no estadiamento tumoral, para avaliar o tamanho, a extensão e o número de lesões (Nicklas and Baker, 2000).

As desvantagens do uso da RM mamária incluem o elevado custo, a baixa especificidade, a longa duração do exame e a incapacidade de identificar microcalcificações (Nicklas and Baker, 2000). A RM é útil no diagnóstico ou confirmação de metástases ósseas, hepáticas ou cerebrais (Gemignani *et al.*, 1999), sendo igualmente sensível na avaliação da invasão da parede torácica. No entanto, apresenta limitações na apreciação de nódulos parenquimatosos pulmonares (Nicklas and Baker, 2000).

Os possíveis mecanismos lesivos desta técnica estão relacionados com os efeitos da exposição aos campos magnéticos e do aquecimento. Não se atribuem efeitos deletérios com exposição até 2 Tesla, um valor superior ao utilizado pelos meios diagnósticos, que geram cerca de 0,1 a 1,5 Tesla (Nicklas and Baker, 2000). Relativamente ao Gadolínio, um meio de

contraste, sabe-se que atravessa a placenta, sendo rapidamente filtrado pelos rins fetais e re-ingerido no líquido amniótico, mas ainda não se conhecem os seus potenciais efeitos tóxicos (Nicklas and Baker, 2000; Ring *et al.*, 2005a). Está classificado como fármaco de classe C (utilizado apenas se o benefício potencial justificar o risco para o feto) e já demonstrou causar anomalias fetais em ratos (Woo *et al.*, 2003). O iodo radioactivo, para além de atravessar a placenta, tem efeitos mais pronunciados no feto, pelo que não deve ser utilizado na gravidez (Melnick *et al.*, 2004).

As guidelines actuais afirmam que a RM ainda não demonstrou representar risco para o feto, no entanto, a sua segurança não foi igualmente comprovada. Este exame está indicado durante a gravidez quando outros métodos de diagnóstico não ionizantes forem inadequados ou no caso de providenciar informações que, de outro modo, necessitassem de exposição a radiação ionizante. Alguns autores evitam o uso da RM no 1º trimestre, devido à rápida divisão celular do embrião (Nicklas and Baker, 2000, Ring *et al.*, 2005a; Sabate *et al.*, 2007). Os agentes de contraste não devem ser utilizados por rotina, mas, se utilizados, a doente deve procurar hidratar-se e urinar frequentemente nas horas seguintes, de modo a diminuir exposição fetal ao fármaco acumulado na bexiga (Melnick *et al.*, 2004). A RM pode ser utilizada durante a lactação; no entanto, como uma pequena quantidade de Gadolínio é excretada no leite, é prudente evitar a amamentação durante 24 horas após o exame, certificando-se que o leite foi devidamente eliminado (Sabate *et al.*, 2007).

7.5 RADIOGRAFIA DO TÓRAX

A Radiografia do Tórax com protecção abdomino-pélvica é considerada inofensiva durante a gravidez. As incidências lateral e postero-anterior expõem o feto a valores da ordem de 0 a 0,01cGy (Woo *et al.*, 2003). No final da gravidez, quando o útero se localiza

imediatamente abaixo do diafragma, a protecção abdominal torna as bases pulmonares menos visíveis, mas a exposição fetal em si não aumenta significativamente (Gemignani *et al.*, 1999). Os aparelhos portáteis expõem o feto a uma maior quantidade de radiação do que os aparelhos convencionais (Woo *et al.*, 2003). Não é actualmente utilizado por rotina no estadiamento da doença, já que a imagiologia seccional apresenta maior sensibilidade na detecção de nódulos pulmonares ou adenopatias hilares/mediastínicas (Nicklas and Baker, 2000).

7.6 TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA

Não existe evidência de efeitos adversos causados pelo uso de contrastes iodados venosos, classificados como fármacos de classe B (usados na gravidez apenas se claramente indicado) (Nicklas and Baker, 2000). No entanto, estima-se que a tomografia computadorizada (TC) abdomino-pélvica exponha o feto a doses de radiação entre 0,36cGy (abdominal) e 8,9cGy (pélvica), sendo que este último valor se aproxima do limiar de segurança (Ring *et al.*, 2005a).

Assim sendo, a TC pélvica é normalmente evitada, utilizando meios alternativos, como a ecografia, para investigar a possibilidade de doença metastática nesta zona (Ring *et al.*, 2005a). A TC torácica é um método muito mais sensível que a radiografia na detecção de nódulos pulmonares ou de adenopatias hilares/mediastínicas, mas apresenta uma baixa especificidade na detecção de gânglios linfáticos patológicos, pois não detecta metástases menores que 1cm (Nicklas and Baker, 2000). A TC craneo-encefálica, com protecção abdominal, pode ser útil na pesquisa de metástases cerebrais, já que expõe o feto a baixos níveis de radiação (Gemignani *et al.*, 1999).

7.7 CINTIGRAFIA ÓSSEA

Enquanto uma cintigrafia óssea clássica expõe o feto a uma dose que varia entre 0,1 e 0,47cGy (dependendo da idade gestacional), a cintigrafia óssea de baixa dose diminui essa exposição para uma média de 0,08cGy (Barnes and Newman, 2007).

Se o resultado da cintigrafia não alterar o tratamento imediato, este exame deverá ser adiado para a fase pós-parto (Gemignani *et al.*, 1999). Assim sendo, se o carcinoma da mama se encontrar num estágio inicial (I ou II), a baixa incidência de metástases (3% e 7%, respectivamente) torna este exame dispensável. No entanto, se existirem indícios clínicos de metastização ou se o carcinoma for diagnosticado num estágio III (associado a 25% de metastização ósseas), deve ser realizada de uma cintigrafia com ^{99m}Tc (tecnécio 99), já que os outros meios de diagnóstico disponíveis são menos sensíveis e expõem o feto a mais radiação (Weisz *et al.*, 2001). Alguns autores (Molckovsky and Madarnas, 2008) evitam totalmente o uso da cintigrafia, mesmo a de baixa dose, devido à transferência de ^{99m}Tc para o esqueleto fetal.

7.8 TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRÕES

A tomografia por emissão de positrões (PET) é uma modalidade diagnóstica com elevada sensibilidade e especificidade. O ^{18}F -FDG (Fludeoxigluose) é captado pelas células tumorais e tem, portanto, a vantagem de demonstrar a presença de metastização tanto no osso como nos tecidos moles. A PET é por isso altamente sensível no diagnóstico doença metastática inicial, quando pode ainda estar confinada à medula óssea, assim como na detecção de metástases ósseas líticas (Bem-Haim and Israel, 2009).

Durante uma gravidez, a realização deste exame torna necessário otimizar o protocolo convencional, de modo a diminuir a exposição fetal, tanto aos fótons de elevada energia como aos radiofármacos, avaliando a necessidade ou não de associar TC, já que as duas técnicas se associam frequentemente. A PET expõe um feto com cerca de 6 meses a 5 a 6 mSv, uma dose aceitável em muitas situações, devido à importância da informação que pode ser obtida com este exame. Em todo o caso, deve ser consultado um radiologista experiente e a decisão deve ser baseada na avaliação da relação risco-benefício (Amant *et al.*, 2009).

7.9 CITOLOGIA ASPIRATIVA COM AGULHA FINA

Esta técnica é frequentemente utilizada em mulheres com massas mamárias e tem a vantagem de diminuir a necessidade de biópsias cirúrgicas invasivas e de acelerar o diagnóstico citológico (Jacobs *et al.*, 2004).

No entanto, devido ao aumento da celularidade e do número de mitoses que ocorrem na glândula mamária durante a gravidez, o citopatologista pode interpretar estas alterações como neoplásicas e provocar resultados falsamente positivos (Gemignani *et al.*, 1999). Por outro lado, o ingurgitamento mamário torna a biópsia aspirativa tecnicamente mais difícil de realizar (Jacobs *et al.*, 2004).

Assim, sempre que se opta por esta técnica, o clínico deve certificar-se que o citopatologista é experiente nesta área e informá-lo do estado gestacional da doente, de modo a evitar falsos diagnósticos (Woo *et al.*, 2003).

7.10 BIÓPSIA POR PISTOLA

A biópsia por pistola ou biópsia “core” é o *goldstandart* do diagnóstico de cancro da mama. É um método seguro, custo-efectivo e com o qual facilmente se chega a um diagnóstico preciso, permitindo evitar biópsias cirúrgicas (Sabate *et al.*, 2007).

O risco de hemorragia está aumentado durante qualquer intervenção realizada na mama de uma mulher grávida ou lactante, devido ao aumento da vascularização característico deste período. O risco de infecção está igualmente aumentado (devido à dilatação ductal, produção de leite e traumatismos da lactação), assim como o risco de formação de fístulas lactíferas. Estas complicações ocorrem mais frequentemente com a biópsia “core” do que com a citologia aspirativa embora, no geral, sejam pouco frequentes (Sabate *et al.*, 2007). Suspender a lactação antes do procedimento diminui o risco de formação de fístulas, podendo utilizar-se gelo local e ligaduras. Se estes métodos falharem, pode ser administrada Bromocriptina (2,5mg, 2id) durante uma semana antes da biópsia. Preferencialmente, a mama deve ser esvaziada antes da biópsia. Pode ser utilizado um penso compressivo para diminuir o risco de hematoma. O procedimento deve ser realizado com assepsia rigorosa e pode ser administrada antibioterapia profiláctica (Woo *et al.*, 2003; Barnes and Newman, 2007).

7.11 BIÓPSIA DO GÂNGLIO SENTINELA

A invasão dos gânglios axilares é o factor de prognóstico mais importante em doentes com cancro da mama, e a escolha do tratamento depende da sua avaliação correcta (Spanheimer *et al.*, 2009).

A dissecação ganglionar axilar fornece a avaliação mais precisa sobre a extensão da metastização regional e é o *goldstandart* do estadiamento axilar no cancro da mama. No entanto, este procedimento está associado a uma morbilidade significativa, incluindo o

compromisso dos movimentos do ombro, neuropatia, dor e linfedema. A biópsia do gânglio sentinela substituiu a dissecação axilar em casos sem evidência clínica de envolvimento ganglionar regional, tendo demonstrado precisão na avaliação metastática, associando-se a uma menor morbidade e maior qualidade de vida em doentes com carcinomas em fases iniciais (Spanheimer *et al.*, 2009).

A biópsia do gânglio sentinela foi considerada contra-indicada na gravidez, por receio que possíveis alterações fisiológicas da drenagem linfática durante este período afectassem a precisão do exame e por desconhecimento dos seus efeitos no feto. O azul-de-isosulfano e o azul-de-metileno são fármacos considerados de classe C durante a gravidez e devem, portanto, ser evitados sempre que possível. Além disso, o azul-de-isosulfano apresenta uma frequência de reacções alérgicas de 1,5%, e por último, a utilização deste método pode expor o feto a radiação (Spanheimer *et al.*, 2009). Nicklas e Baker afirmam, no entanto, que a biópsia do gânglio sentinela pode ser segura durante a gravidez, utilizando uma dose mínima de 500 a 600 μ Ci e ^{99m}Tc duplamente filtrado. Como o radioisótopo é injectado directamente no tumor e permanece no local ou nos gânglios linfáticos regionais até ocorrer a sua desintegração (o ^{99m}Tc tem uma semivida de cerca de 6 horas), a exposição fetal é quase nula (Nicklas and Baker, 2000).

Khera e col utilizaram esta técnica em 10 doentes grávidas, e nenhuma apresentou intercorrências, pelo que os autores afirmaram que a biópsia do gânglio sentinela pode ser utilizada em doentes grávidas (Khera *et al.*, 2008). Keleher e col estimaram a dose de radiação que atinge o útero em mulheres não grávidas, tendo conseguido uma exposição média de 0.43cGy. Aguarda-se a realização de estudos com amostras significativas sobre a aplicação desta técnica em doentes grávidas (Keleher *et al.*, 2004).

Concluindo, a decisão de realizar ou não biópsia do gânglio sentinela depende da doente.

8. DIAGNÓSTICO

Numa mulher grávida com uma massa mamária que persiste mais de 2 a 4 semanas, deve equacionar-se o diagnóstico diferencial, o qual inclui carcinoma invasivo, adenoma lactante, fibroadenoma, doença quística da mama, hiperplasia lobular, galactocelo, abscesso mamário, lipoma, hamartoma ou, mais raramente, leucemia, linfoma, sarcoma, neuroma e tuberculose (Woo *et al.*, 2003). O período de vigilância referido deve-se à possibilidade desta massa poder consistir num simples espessamento hipertrófico da glândula, que deverá resolver espontaneamente durante esse intervalo de tempo (Gemignani *et al.*, 1999).

O estadiamento clínico requer a avaliação do tamanho do tumor primário, do envolvimento linfático regional, da invasão da parede torácica e da doença metastática à distância. Essa avaliação deve combinar os elementos clínicos com os imagiológicos (Nicklas and Baker, 2000).

Devido às intensas alterações que ocorrem na mama durante a gravidez, a interpretação do exame físico durante este período aumenta de dificuldade à medida que a gestação avança, provocando atrasos no diagnóstico que podem atingir os 5 a 7 meses (Weisz *et al.*, 2001). Esse prazo actualmente não ultrapassa os 2 meses (Lenhard *et al.*, 2008). Idealmente, o exame mamário deveria ser realizado, em conjunto com uma mamografia, antes da gravidez, conforme indicado pela idade e factores de risco da doente (Gemignani *et al.*, 1999; Vinatier *et al.*, 2009). No entanto, a primeira consulta pré-natal constitui uma boa oportunidade para realizar um exame adequado, pois nesta altura a glândula ainda não sofreu grandes alterações. É necessário igualmente um interrogatório apropriado e o exame objectivo da axila para assegurar o estadiamento correcto no momento de apresentação (Barnes and Newman, 2007). Devem ser sempre avaliadas as duas mamas, de modo a excluir atingimento bilateral da doença (Yang *et al.*, 2006). Doentes com predisposição genética ou história prévia

de carcinoma da mama, com identificação de uma anomalia pré-maligna, com mais de 40 anos ou com queixas mamárias “de novo”, pertencem a um grupo de risco elevado, pelo que deve ser feito um exame rigoroso no início de cada trimestre de gravidez (Woo *et al.*, 2003).

A mamografia e a ecografia mamária têm um papel complementar no diagnóstico, sendo que na mulher sintomática, a ecografia deve ser realizada primeiro, mas a mamografia pode evidenciar calcificações malignas não identificáveis por ecografia (Yang *et al.*, 2006).

Devido à elevada proporção de lesões benignas presentes durante a gravidez, o médico pode ter tendência a ignorar uma massa mamária. Além disso, tanto o médico como a grávida podem mostrar-se relutantes em utilizar radiação ou realizar procedimentos invasivos durante a gravidez (Keinan-Boker *et al.*, 2008). No entanto, cada dia de atraso no diagnóstico de um carcinoma mamário aumenta o risco de metastização ganglionar em 0,028%, razão pela qual não são justificáveis atrasos na realização de uma biópsia (Jacobs *et al.*, 2004). Se uma mulher for portadora de uma mutação BRCA, deve ser realizada uma vigilância rigorosa, especialmente antes da gravidez e após o parto, onde é aconselhada a realização de uma avaliação clínica completa, de modo a excluir potenciais processos patológicos. Neste contexto, a ecografia e RM têm grande valor diagnóstico (Sabate *et al.*, 2007).

O estudo patológico das amostras obtidas por citologia/biópsia é definitivo no diagnóstico, razão pela qual esta técnica é fundamental. As indicações imagiológicas para a realização de uma biópsia incluem: presença de quistos complexos, massas sólidas, calcificações indeterminadas e alterações inflamatórias persistentes (semelhantes às indicações para mulheres não grávidas) (Yang *et al.*, 2006). Mesmo na ausência de evidências imagiológicas, qualquer massa mamária palpável numa mulher grávida deve ser biopsada (Lenhard *et al.*, 2008). Massas sólidas devem ser biopsadas por pistola (para avaliação histológica), enquanto lesões quísticas ou líquidas devem ser obtidas por aspiração (para

avaliação citológica). Se a massa for palpável, como acontece na maioria dos casos, tanto uma biópsia aspirativa como uma biópsia “core” são alternativas viáveis. No entanto, a biópsia “core” pode ser o procedimento inicial mais eficaz e é essencial se houver suspeita de malignidade (Ring *et al.*, 2005a). Se a massa não for palpável ou se as técnicas anteriores não forem bem sucedidas, deve-se realizar uma biópsia incisional ou excisional (Berry *et al.*, 1999). A biópsia excisional com margens alargadas é realizada com anestesia local, isto é, sem riscos para o feto e, além da função diagnóstica, tem também uma função terapêutica (Oduncu *et al.*, 2003).

Se a doença se encontrar num estágio I ou II, está indicada a realização de uma mamografia bilateral e de uma radiografia do Tórax, apenas se realizando estudos adicionais se houver sintomatologia presente ou se for identificada uma anomalia laboratorial. Se a doença se encontrar mais avançada, as *guidelines* sugerem a realização de uma cintigrafia óssea, TC ou RMN, opcional, mesmo com ausência de sintomas ou de alterações analíticas (Nicklas and Baker, 2000).

A avaliação clássica das localizações metastáticas mais frequentes numa neoplasia mamária inclui a realização de uma cintigrafia óssea, uma radiografia do tórax e, potencialmente, TC torácica, abdominal e craneo-encefálica. No entanto, estes exames expõem o feto a elevadas quantidades de radiação ionizante. A imagiologia seccional (TC/RM) continua a representar o *goldstandart* da avaliação do abdomino-pélvica, assim como do cérebro. No estudo da metastização óssea, a TC é um método muito sensível para avaliar a destruição da cortical, mas a RM tem maior sensibilidade se procuramos avaliar a medula. Ambas as técnicas são aplicadas no esqueleto axial e crânio, já que 90% das metástases se localizam nestas zonas. Uma cintigrafia óssea de baixa dose, no entanto, avalia todo o corpo num só exame. Radiografias esqueléticas podem ser pedidas quando há sintomatologia, mas apenas demonstram metastização se mais de 50% do osso apresentar

destruição (Nicklas and Baker, 2000). Na avaliação de metástases pulmonares, a radiografia postero-anterior e lateral do tórax, com protecção abdominal, pode ser utilizada quando clinicamente necessário, optando pela RN torácica para informação complementar (Nicklas and Baker, 2000; Woo *et al.*, 2003).

A PET, associada à TC, tem demonstrado bons resultados na detecção e estadiamento de tumores mamários invasivos mais avançados, assim como na avaliação da resposta à terapêutica neoadjuvante (Vetto *et al.*, 2009).

Tal como em mulheres não grávidas, a cintigrafia óssea e a imagiologia abdominal são desnecessárias se a doente estiver assintomática. Estes testes têm baixo rendimento e não demonstraram aumento das taxas de sobrevida (Woo *et al.*, 2003).

Embora pouco frequente, é possível um carcinoma da mama metastizar para a placenta, pelo que, após o parto, esta deve ser submetida a um exame macro e microscópico. O exame microscópico é importante, pois apenas metade destas doentes têm metástases visíveis, devendo ser analisado com especial atenção o espaço intervilo (Gemignani *et al.*, 1999).

9. TRATAMENTO

Os objectivos do tratamento do cancro da mama são idênticos em qualquer doente: controlo local da doença e prevenção de metastização sistémica. Sempre que possível e desejável, deve-se tentar proteger a fertilidade e a função ovárica da mãe (Navrozoglou *et al.*, 2008).

Qualquer que seja o tratamento instituído, este deve ser iniciado logo após o diagnóstico, de acordo com as *guidelines* mais recentes, introduzindo algumas modificações para reduzir o risco do embrião/feto, se ainda diagnosticado durante a gravidez. Um atraso de um mês no tratamento do tumor primário aumenta em 0,9% o risco de metastização axilar, subindo essa taxa para 5,1% se o atraso for de 6 meses (Woo *et al.*, 2003). Acima de tudo, o tratamento não deve ser adiado até ao parto. Se o cancro for diagnosticado após o parto, o tratamento é em tudo semelhante ao praticado em doentes não gestantes, com suspensão prévia da amamentação (Ives *et al.*, 2005).

É necessária uma equipa interdisciplinar de ginecologistas/obstetras, oncologistas, radioterapeutas, radiologistas, cirurgiões, pediatras, geneticistas, psicólogos e outros membros da equipa médica para formular e implementar o plano de tratamento. Cada doente requer uma decisão terapêutica individual, formulada em função da entidade tumoral, do estadiamento, da idade gestacional do embrião/feto, do prognóstico materno-fetal e, sobretudo, da decisão da doente e da sua família (Oduncu *et al.*, 2003).

Quando diagnosticado precocemente, o carcinoma da mama é tratado com sucesso.

9.1 CIRURGIA

Por variados motivos, oncológicos ou não, 0,5 a 2% de todas as grávidas necessitam de ser submetidas a procedimentos cirúrgicos, que variam desde simples biópsias a procedimentos mais complexos (Woo *et al.*, 2003).

Quando o carcinoma da mama era associado maioritariamente a uma histologia de tipo inflamatório, a cirurgia era considerada ineficaz e raramente era praticada (Keleher *et al.*, 2001). Hoje em dia, é necessária ao tratamento definitivo de tumores ressecáveis, podendo ser realizada em qualquer fase da gravidez (Woo *et al.*, 2003).

Embora o tratamento cirúrgico tradicional seja a mastectomia radical modificada, a realização de terapêutica conservadora de mama (tumorectomia, mastectomia segmentar ou mastectomia parcial) está a aumentar de frequência. Em doentes grávidas, a mastectomia evita a necessidade de exposição pós-operatória à radiação (Barnes and Newman, 2007). A radioterapia é necessária após a realização de cirurgia conservadora, pois permite otimizar o controlo local da doença. No entanto, deve ser iniciada até 12 semanas após a cirurgia, sendo que qualquer atraso aumenta o risco de disseminação tumoral (Molckovsky and Madarnas, 2008).

A mastectomia e dissecação axilar é tradicionalmente considerada a melhor escolha para tumores em estágio I ou II e alguns em estágio III, quando a doente pretende continuar a gravidez (Woo *et al.*, 2003). Para doentes que terminam a gravidez ou que são diagnosticadas a partir do final do segundo trimestre, cirurgia conservadora e dissecação axilar seguidas de radioterapia no pós-parto imediato representa uma opção terapêutica viável, se responderem a determinados critérios (Weisz *et al.*, 2001; Barnes and Newman, 2007). Esses critérios incluem a existência de um tumor solitário com 4cm ou menos, sem envolvimento da pele ou da parede torácica e a ausência de contra-indicações para a realização de radioterapia

posterior (Kuerer *et al.*, 2002). A preocupação inicial sobre a execução desta opção, por se desconhecer se os bons resultados observados se adaptariam às alterações anatómicas marcadas existentes na gravidez, dissipou-se, pois as taxas de sobrevivência são sobreponíveis (Navrozoglou *et al.*, 2008). Se a doente está longe do final da gestação, a cirurgia conservadora pode ser seguida de quimioterapia após o primeiro trimestre e radioterapia após o parto (Woo *et al.*, 2003). Em mulheres com doença mais avançada, pode ser realizada quimioterapia neo-adjuvante antes da cirurgia, permitindo igualmente a possibilidade de terapêutica conservadora (Barnes and Newman, 2007).

Caso a doente deseje reconstrução mamária, esta deve ser adiada até depois do parto, já que com o ingurgitamento glandular se torna difícil atingir a simetria (Keleher *et al.*, 2001).

Considerando que a metastização ganglionar é frequente em carcinomas da mama associados à gravidez, a dissecação axilar é normalmente realizada. Outros motivos para realizar esta dissecação incluem o facto do estado ganglionar afectar a escolha da quimioterapia adjuvante e o facto da biópsia do gânglio sentinela na mulher grávida não ser consensual na comunidade médica (Woo *et al.*, 2003).

Procedimentos ligeiros podem ser realizados sob anestesia local, mas a maioria das doentes necessitam de ser submetidas a anestesia geral (Ring *et al.*, 2005a). A anestesia administrada a grávidas causa 2 preocupações: a teratogenicidade dos anestésicos e o resultado destes, tendo em conta as alterações fisiológicas maternas. Os anestésicos são medicamentos de classe C, mas na generalidade, as taxas de teratogenicidade encontradas são mínimas (Melnick *et al.*, 2004). As situações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez e que podem complicar a sedação e a cirurgia incluem: hipercoagulabilidade, esvaziamento gástrico retardado, aumento do volume sanguíneo e do débito cardíaco, diminuição da capacidade residual funcional dos pulmões, anemia dilucional, hipotensão postural supina e

diminuição da actividade da colinesterase sérica. Deve ser administrado oxigénio, antiácidos, indução anestésica com sequência rápida e uma almofada sob a anca direita para diminuir a compressão da veia cava inferior. A entubação é dificultada pelo edema das vias aéreas que ocorre no final da gravidez. Há um maior risco de aspiração do conteúdo gástrico pelo que durante a entubação deve ser aplicada pressão na cricóide (Woo *et al.*, 2003; Melnick *et al.*, 2004). Os anestésicos locais e inalados, os relaxantes musculares, os analgésicos narcóticos e as benzodiazepinas têm demonstrado um perfil relativamente seguro durante a gravidez (Melnick *et al.*, 2004).

Uma outra possibilidade anestésica é a aplicação de anestesia regional, através do bloqueio paravertebral torácico, que permite uma recuperação mais rápida, um melhor controlo algico e menor incidência de náusea após a cirurgia; no entanto, ainda não se utilizou em casos suficientes para constituir um procedimento habitual (D'Ercole *et al.*, 1999; Molckovsky and Madarnas, 2008).

Os filhos de mulheres grávidas sujeitas a cirurgia apresentam maior probabilidade de baixo peso à nascença, tanto por prematuridade, como por restrição de crescimento intrauterino. Há, também, um aumento na mortalidade neonatal, mas não existe associação com malformações congénitas. Não é possível saber se estes resultados se devem à cirurgia, à anestesia ou às condições subjacentes que exigiram a cirurgia (Ring *et al.*, 2005a). A cirurgia deve ser adiada até se completarem 12 semanas de gestação, já que é nesse período que existe maior risco de aborto espontâneo (Barnes and Newman, 2007). No entanto, a maioria dos autores é da opinião que a cirurgia conservadora, a mastectomia e a cirurgia axilar podem ser realizadas de modo seguro, sem complicações inesperadas (Ring *et al.*, 2005a).

9.2 RADIOTERAPIA

De acordo com as recomendações actuais, a radioterapia está indicada em doentes cujo tumor tenha mais de 3cm ou esteja classificado como T3/T4, se houver infiltração da fáscia peitoral, se as margens cirúrgicas livres tiverem menos de 5mm, se se verificar envolvimento ganglionar, se existir linfangiose ou hemangiose carcinomatosa ou se for realizada cirurgia conservadora. As *guidelines* propostas numa conferência alemã adicionam algumas indicações: grandes componentes *in situ*, tumores G3, ausência de receptores hormonais, multifocalidade, microcalcificações difusas ou idade inferior a 35 anos (Lenhard *et al.*, 2008).

As doses de radiação usadas na terapêutica do cancro variam entre 3000 e 7000cGy, muito superiores às utilizadas na radiologia diagnóstica (Weisz *et al.*, 2001). Com uma dose terapêutica de 5000cGy, o feto recebe entre 3,9 e 15cGy no 1º trimestre e até 200cGy no final da gravidez, quando o útero se encontra abaixo do diafragma (Woo *et al.*, 2003).

A irradiação da mama, dos gânglios axilares e da parede torácica deve portanto ser adiada para depois do parto (Gemignani and Petrek, 2000). Existem vários casos em que a radioterapia foi utilizada sem consequências para o feto, mas dado o potencial oncogénico e teratogénico, a irradiação não é recomendada durante a gravidez.

Atrasos na administração de radioterapia superiores a 8 semanas em mulheres não sujeitas a tratamento sistémico podem ter um impacto negativo no êxito do tratamento. No entanto, essa questão raramente é colocada, pois sendo doentes jovens, têm tendência a apresentar características de mau prognóstico, razão pela qual a quimioterapia adjuvante é frequentemente oferecida durante esse intervalo (Ring *et al.*, 2005a).

A utilização de radioterapia durante a gravidez apresenta piores resultados cosméticos, devido às alterações glandulares (Keleher *et al.*, 2001). Pode ainda causar alterações no mamilo e nos ductos lactíferos, dificultando o aleitamento posterior e afectar negativamente a

futura fertilidade. Se submetida a radioterapia, a mama irradiada não deve ser utilizada para amamentar (Woo *et al.*, 2003).

Se a radioterapia for administrada em mulheres não grávidas, a gravidez está contraindicada nos 12 meses após o termo da terapêutica (Fenig *et al.*, 2001).

9.3 QUIMIOTERAPIA

A indicação para quimioterapia num cancro da mama requer condições específicas: tumor primário classificado em T3/T4, *downstaging* pré-operatório, carcinoma de tipo inflamatório ou presença de metástases. A decisão de iniciar este tratamento deve ser baseada numa possibilidade significativa de cura ou paliativa (Giacalone *et al.*, 1999).

Os citotóxicos actuam na síntese de ácidos nucleicos e na função microtubular, pelo que a rápida divisão celular que ocorre no embrião/feto o torna susceptível aos efeitos da quimioterapia. Todos estes fármacos têm a capacidade de atravessar a placenta a partir da 5ª semana de gestação (MacDougall *et al.*, 2000), embora a extensão da transferência dependa das propriedades físicas e químicas do agente. O Metotrexato e o 5-Fluorouracilo aparentam ter potencial para entrar no líquido amniótico, enquanto que a Epirrubicina mostra baixos níveis de transferência placentar. Os dados relativos à difusão dos taxanos são muito escassos (Ring *et al.*, 2005a). A difusão placentar é influenciada não só pelas características do fármaco, como também pela actividade de uma glicoproteína transportadora de fármacos (gpP), expressa em vários tecidos de origem epitelial, nomeadamente na placenta. A gpP tem a capacidade de limitar profundamente a passagem de vários fármacos para o feto, sejam estes tóxicos ou terapêuticos. Esta proteína pode ser bloqueada oralmente pela administração de PSC833 (Valspodar) ou GG918 (Elacridar), causando um aumento na difusão transplacentar de fármacos para o feto. Por outro lado, na quimioterapia, podemos optar por fármacos que

sejam bons substratos da gpP, como os taxanos ou os alcalóides da vinca, diminuindo assim a toxicidade fetal (Smit *et al.*, 1999).

Todos os agentes de quimioterapia utilizados são de classe D, isto é, com os quais se documentaram efeitos teratogénicos em humanos (Woo *et al.*, 2003). Uma exposição citotóxica significativa durante as primeiras 4 semanas de gestação pode resultar em aborto espontâneo, excepto no período pré-implantatário, onde o risco é nulo. O maior risco de ocorrência de malformações congénitas ocorre entre a 5^a e a 12^a semana de gestação, quando se dá a organogénese. Entre os agentes com maior toxicidade nesta fase estão os antimetabolitos e os agentes alquilantes. Por todas estas razões, a quimioterapia é contra-indicada durante o 1^o trimestre. Em geral, o risco de malformações congénitas por exposição à quimioterapia no 1^o trimestre varia entre 10 e 20%, enquanto no 2^o e 3^o trimestre, essa taxa desce para 1,3% (Barnes and Newman, 2007). Pensa-se que este risco possa aumentar quando são usadas combinações de fármacos ou quando é associada radioterapia (Ring *et al.*, 2005a). A exposição durante o 2^o e 3^o trimestre não está associada a efeitos teratogénicos, mas pode provocar restrição de crescimento, prematuridade e morte fetal (Weisz *et al.*, 2001).

A utilização de Metotrexato, um antagonista do ácido fólico, está fortemente contra-indicada durante a gravidez, associando-se frequentemente a anomalias fetais (Gemignani *et al.*, 1999). Existem dúvidas quanto ao seu metabolismo no líquido amniótico e foi associado à ocorrência de “Síndrome de Amiopterina”, uma condição caracterizada por várias anomalias ósseas congénitas (Lenhard *et al.*, 2008). As antraciclina são consideradas mais seguras na gravidez do que os agentes alquilantes (Woo *et al.*, 2003). Existem estudos pontuais sobre a utilização de taxanos, todos evidenciando um bom perfil de segurança (Gadduci *et al.*, 2003, Mir *et al.*, 2008).

As complicações gestacionais que mais frequentemente ocorrem após quimioterapia incluem parto pré-termo, baixo peso à nascença, leucopenia infantil transitória, taquipneia transitória do recém-nascido e restrição de crescimento intrauterino. No entanto, mais de metade das crianças não apresenta complicações se as mães forem tratadas após o 1º trimestre (Woo *et al.*, 2003). A quimioterapia não tem um impacto significativo no desenvolvimento neuronal fetal nem nas suas capacidades cognitivas, assim como não existe evidência de um aumento do risco na ocorrência de neoplasias ou infertilidade (Ives *et al.*, 2005).

A mielossupressão que ocorre no final da gravidez põe tanto a mãe como o feto em risco de sépsis (neutropenia) e hemorragia (trombocitopenia), pelo que é recomendado que a quimioterapia seja suspensa pelo menos durante 3 semanas antes do parto (por volta da 35ª semana), de modo a que os níveis plasmáticos sejam óptimos por altura do nascimento (Ring *et al.*, 2005a). Este intervalo entre a suspensão do tratamento e o parto permite também ao organismo fetal eliminar o agente, já que o fígado do recém-nascido não consegue metabolizar ou excretar rapidamente os citostáticos (Gemignani *et al.*, 1999).

Os estudos realizados no MD Anderson Cancer Center, no French National Survey e em 5 hospitais de Londres afirmam com segurança que, no período pré-parto e peri-parto imediato, a quimioterapia não evidencia efeitos prejudiciais no feto/recém-nascido, desde que administrada a partir do 2º trimestre (Berry *et al.*, 1999; Giacalone *et al.*, 1999; Ring *et al.*, 2005b). No entanto, pouco se conhece sobre as consequências a longo prazo na criança exposta *in utero*. Existem várias teorias, envolvendo lesão gonadal e problemas de fertilidade, lesão de células germinativas e aumento do risco de malignidade ou teratogenicidade em gerações seguintes. Do mesmo modo, lesões em órgãos como o coração, o fígado ou o sistema nervoso central poderão não se manifestar como prejuízo físico ou neurológico até mais tarde. Os efeitos a longo prazo da quimioterapia na descendência são, então, desconhecidos e permanece a dúvida sobre se o cérebro, pelo facto de se desenvolver ao

longo da gravidez, pode ser afectado, comprometendo as capacidades cognitivas e o neurodesenvolvimento das crianças expostas. Os poucos estudos realizados (Avilés and Neri, 2001; Weisz *et al.*, 2001, Ring *et al.*, 2005b) referem um desenvolvimento normal das crianças sujeitas a quimioterapia *in útero*.

As alterações fisiológicas observadas na gravidez podem alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica da quimioterapia na mãe. Na mulher grávida há aumento do volume plasmático, aumento da função hepatorenal, diminuição da albumina sérica e diminuição da motilidade gástrica. O líquido amniótico pode agir como um terceiro espaço farmacológico e atrasar a eliminação de agentes citostáticos. Além disso, quase todos os agentes citostáticos atravessam a placenta (Woo *et al.*, 2003). Todas estas condições dificultam o cálculo da dose correcta a administrar e podem aumentar o risco de toxicidade materna e fetal, já que estes fármacos dispõem de uma janela terapêutica estreita (Williams and Schilsky, 2000). A Ciclofosfamida, o Metotrexato e a Doxorrubicina têm a capacidade de atingir o leite, pelo que a amamentação é contraindicada durante o tratamento e até 4 semanas após o último ciclo (Oduncu *et al.*, 2003; Woo *et al.*, 2003).

Relativamente à toxicidade materna, a quimioterapia pode afectar a fertilidade, levando frequentemente a uma menopausa precoce, particularmente no que respeita aos agentes alquilantes (Fadjic *et al.*, 2008).

A quimioterapia pode ser utilizada num esquema adjuvante ou neo-adjuvante, sendo os protocolos mais frequentemente utilizados o FAC (5-Fluorouracilo + Doxorrubicina + Ciclofosfamida), o EC (Epirrubicina + Ciclofosfamida) ou o FEC (5-Fluorouracilo + Epirrubicina + Ciclofosfamida) (Keinan-Boker *et al.*, 2008). A quimioterapia neo-adjuvante administrada durante o 2º e 3º trimestre permite o *downstaging* do tumor, a realização de terapêutica conservadora de mama, o tratamento precoce de doença sistémica potencialmente

oculta e a radioterapia após o parto (Keleher *et al.*, 2001). A quimioterapia adjuvante tem um papel bem estabelecido no aumento da sobrevida em mulheres com cancro da mama em estágio inicial (Ring *et al.*, 2005b).

Um atraso terapêutico de 3 a 6 meses pode aumentar o risco de metastização em 5 a 10%. No entanto, Epstein afirma que o adiamento da terapêutica sistémica até ao parto, em casos seleccionados (tumor com receptores hormonais positivos, ausência de envolvimento ganglionar e/ou intervalo inferior a 12 semanas até ao parto), não diminui significativamente a sobrevida, evitando a utilização esquemas menos eficazes e potencialmente lesivos para o feto (Epstein, 2007). Haverá vantagem em diferir o tratamento sistémico para depois do parto, altura em que se faria uma abordagem mais concentrada e intensiva, sem implicações para o feto? O debate mantém-se.

A necessidade de continuar a quimioterapia após o parto deve-se a vários factores: gravidez concomitante, mau prognóstico histológico, idade jovem da doente e elevada incidência de metástases (Giacalone *et al.*, 1999).

9.4 HORMONOTERAPIA

Em todas as doentes com cancro da mama, independentemente do estado gestacional, a resposta ao tratamento endócrino depende do conteúdo tumoral em RE e RP (Middleton *et al.*, 2003). Assim sendo, com a reduzida prevalência de receptores hormonais nos carcinomas da mama gestacionais, a probabilidade de haver resposta terapêutica é baixa (Keleher *et al.*, 2001). Este tratamento, se indicado, deve ser iniciado apenas após o parto e após o final da quimioterapia (Loibl *et al.*, 2006).

O tamoxifeno, um modulador selectivo dos receptores de estrogénio frequentemente utilizado em regimes de tratamento de carcinoma da mama, está associado a anomalias fetais, incluindo Síndrome de Goldenhar (displasia oculoauriculovertebral) e ambiguidade genital (Woo *et al.*, 2003). Pode haver um prejuízo da fertilidade, que parece depender exclusivamente do tipo e duração do tratamento e os efeitos a longo prazo são desconhecidos. Embora existam casos de utilização de tamoxifeno sem efeitos colaterais no feto (Isaacs *et al.*, 2001), este fármaco não está actualmente recomendado durante a gravidez.

Os inibidores da aromatase e a ooforectomia não são recomendados durante a gravidez (Woo *et al.*, 2003; Molckovsky and Madarnas, 2008).

9.5 TRANSTUZUMAB

O Trastuzumab é um fármaco aprovado como tratamento de 1ª linha para o cancro da mama, em combinação com Docetaxel, para tumores *c-erbB-2* positivos no estágio 2 (Sekar and Stone, 2007; Beal *et al.*, 2009). Este anticorpo monoclonal (IgG) tem elevada afinidade para *c-erbB-2*, uma proteína expressa, entre outros locais, nos tecidos embrionários (Ring *et al.*, 2005a). Quando esta proteína é sobre-expressa, como acontece frequentemente em carcinomas mamários de mulheres grávidas, há um aumento da proliferação e crescimento celular, aumentando a agressividade tumoral. Seria então importante frear esta produção, mas desconhece-se o efeito do anticorpo no desenvolvimento fetal. O Trastuzumab é um fármaco de classe B, o que significa que os resultados em estudos animais foram animadores, embora tenham evidenciado a difusão placentar deste fármaco (Ring *et al.*, 2005a). Dos efeitos secundários ocorridos, apenas de referir um caso de anidrámnios, reversível após suspensão do fármaco (Sekar and Stone, 2007). Shrim e col consideram que, com uma monitorização rigorosa do bem-estar fetal, o fármaco pode ser utilizado em casos

seleccionados, suspendendo a amamentação nos casos tratados após o parto (Shrim *et al.*, 2008). No entanto, os casos de grávidas tratadas com Transtuzumab são quase nulos e pouca informação pode ser analisada. O uso deste anticorpo não é actualmente recomendado durante a gravidez.

9.6 TERAPÊUTICA SINTOMÁTICA

O tratamento sintomático de uma grávida com cancro da mama é semelhante ao de uma doente não grávida. Muitos sintomas de cancro, como dispneia, náuseas e vómitos sobrepõem-se aos efeitos normais da gravidez. De um modo geral, Ondansertón ou Haloperidol podem ser utilizados como anti-eméticos, Metilfenidato para a astenia intensa, Flouxetina para os estados depressivos, Metoclopramida para a saciedade precoce e Paracetamol e Sulfato de Morfina para a dor. A ansiedade e a dor devem ser tratadas, já que os sintomas em si também causam efeitos adversos na gravidez (taquicardia, aumento do consumo de O₂, diminuição da capacidade vital, náuseas e vómitos, aumento das catecolaminas, entre outros). Se a morfina for usada perto do termo, o recém-nascido poderá demonstrar uma síndrome de abstinência que pode ser tratado com Paregoric (MacDougall *et al.*, 2000; Woo *et al.*, 2003).

Os bifosfonatos são frequentemente usados no tratamento de complicações ósseas por doença metastática e têm tido um papel emergente na consolidação do tratamento adjuvante. Se os bifosfonatos forem usados durante a gravidez, é recomendada uma monitorização cuidadosa do cálcio neonatal, já que foram identificados dois casos de hipocalcémia transitória em recém-nascidos, sem repercussões no desenvolvimento posterior. Os efeitos a longo prazo do pamidronato no crescimento e desenvolvimento ósseo não são conhecidos (Ring *et al.*, 2005a).

Os factores de estimulação de colónias de granulócitos (Filgastrim e Pegfilgastrim) e a Eritropoetina podem ser necessários para suporte hematológico, particularmente quando é usada quimioterapia de dose compacta, que está associada a depressão medular (Ring *et al.*, 2005a). A maioria dos estudos (Loibl *et al.*, 2006; Molckovsky and Madarnas, 2008) defende uma segurança relativa no uso destes produtos, devendo ser utilizados quando necessário.

9.7 ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Deve ser oferecido a todas as mulheres jovens com cancro da mama a realização de um teste genético, pois estas doentes têm risco acrescido de serem portadoras de uma mutação BRCA (Loibl *et al.*, 2006).

Além disso, devem ser igualmente focados os potenciais efeitos da quimioterapia, tanto na fertilidade futura da mãe, como no desenvolvimento posterior da criança (Molckovsky and Madarnas, 2008).

9.8 ACONSELHAMENTO PSICOLÓGICO

A presença de cancro durante a gravidez causa uma situação de stress intenso. Dependendo do suporte emocional da doente e das suas crenças pessoais, pode ser disponibilizada uma rede de suporte, constando de psicólogos, assistentes sociais ou conselheiros espirituais, no sentido de ajudar tanto a doente como a sua família. Deve ainda ser fomentada uma boa relação médico-doente e todas as decisões devem ser tomadas em plena consciência dos seus benefícios e riscos (Loibl *et al.*, 2006).

10. GRAVIDEZ

10.1 INTERRUPÇÃO MÉDICA DA GRAVIDEZ

A interrupção da gravidez é muitas vezes uma opção considerada pelas grávidas. No passado, esta opção era recomendada na crença de que as alterações hormonais da gravidez promoviam o crescimento do tumor (Ring *et al.*, 2005a). No entanto, não foi encontrada qualquer melhoria na sobrevida com a introdução do aborto terapêutico, pelo que já não é recomendado rotineiramente (Woo *et al.*, 2003). É de ter em conta porém, que os resultados destes estudos podem ter sofrido um viés, pois existirá uma maior tendência das doentes com pior prognóstico optarem pela interrupção. Esta deve ser considerada se houver um elevado risco de exposição significativa do feto devido ao tratamento, se for opção da mãe realizá-la, se o cancro for diagnosticado no 1º trimestre já em estado avançado (exigindo tratamento imediato), ou se a estimativa da sobrevida materna for menor que o tempo necessário para concluir a gravidez. As doentes e as suas famílias devem ter acesso a aconselhamento adequado, de modo a tomarem uma decisão racional e informada (Ibrahim *et al.*, 2000; Ring *et al.*, 2005a; Navrozoglou *et al.*, 2008).

10.2 MONITORIZAÇÃO FETAL

Os cuidados pré-natais em doentes grávidas com cancro da mama são semelhantes aos realizados em grávidas saudáveis. Antes de iniciar a quimioterapia deve ser realizada uma ecografia fetal, de modo a confirmar o seu bem-estar, a idade gestacional e a data prevista do parto. O crescimento fetal deve ser avaliado antes de cada ciclo de quimioterapia.

Se a equipa médica considerar que o feto tem um risco acrescido de desenvolver anomalias do cariótipo ou identificar irregularidades na ecografia, recomenda-se a realização

de exames complementares de rastreio. Poderá ser necessária em algumas situações uma vigilância mais rigorosa ou até indução do parto pré-termo.

Se surgirem complicações normalmente associadas à gravidez, como a pré-eclâmpsia ou o trabalho de parto pré-termo, as situações devem ser tratadas de acordo com as recomendações nacionais (Loibl *et al.*, 2006).

10.3 PARTO

O trabalho de parto é normalmente induzido nestas doentes, de modo a permitir a antecipação da terapêutica, sendo realizado assim que a maturação pulmonar do feto estiver garantida e após ter sido cumprido o período de suspensão citotóxica, anteriormente referido (Weisz *et al.*, 2001). A idade gestacional indicada para o parto são as 34/35 semanas de gestação, embora possa ser mais precoce, se necessário (Oduncu *et al.*, 2003).

O tempo do parto pode ser otimizado relativamente ao tratamento do carcinoma da mãe. Se a quimioterapia for necessária após o parto, a utilização da via vaginal pode antecipar o início do tratamento, pois apresenta menor morbilidade em relação à cesariana (Loibl *et al.*, 2006). A cesariana, no entanto, diminui o risco de infeção se o feto estiver neutropénico (Mir *et al.*, 2008). No entanto, as preferências pessoais da doente e a sua história obstétrica prévia devem ser consideradas na decisão. O parto deve ocorrer num hospital com acesso a cuidados neonatais, caso ocorram complicações (Oduncu *et al.*, 2003).

10.4 FERTILIDADE FUTURA

A quimioterapia adjuvante pode induzir amenorreia iatrogénica, por diminuição da reserva ovárica (Navrozoglou *et al.*, 2008). A indução de amenorreia ocorre com mais frequentemente com Ciclofosfamida (18 a 61%) ou com Antraciclinas (30 a 60%) (Vinatier *et al.*, 2009). A criopreservação de óvulos ou embriões e o tratamento com agonistas GnRH durante a quimioterapia podem ser utilizadas na tentativa de preservar a fertilidade (Molckovsky and Madarnas, 2008). Apesar de tudo, cerca de 50 a 60% das mulheres com menos de 35 anos continuarão a menstruar após o término do tratamento citotóxico. Assim sendo, uma porção significativa de mulheres jovens submetidas a quimioterapia poderão voltar a engravidar (Weisz *et al.*, 2001). Apenas 7% das mastectomizadas em idade fértil decidem engravidar novamente, das quais 70% engravidam durante os primeiros 5 anos (Fadjic *et al.*, 2008).

O conselho de evitar uma nova gravidez por 2 anos após o tratamento do carcinoma da mama, é de alguma forma arbitrário, dado que o seguimento da doença se estende por décadas. No entanto, como o pico de recorrência ocorre cerca de 2 anos após o fim do tratamento, na generalidade recomenda-se o cumprimento deste prazo. Alguns oncologistas recomendam que mulheres com carcinoma em estágio III esperem 5 anos e que mulheres em estágio IV não considerem de todo uma nova gravidez (Woo *et al.*, 2003; Navrozoglou *et al.*, 2008). Os estudos realizados sobre o efeito de uma gravidez subsequente na recorrência do cancro da mama e na sobrevivência encontraram um melhor prognóstico nas mulheres que engravidaram após o tratamento, embora estes resultados possam ser fruto de um viés de selecção (“efeito da mãe saudável”), no qual apenas mulheres com bom prognóstico decidem engravidar novamente (Reed *et al.*, 2003).

11. PROGNÓSTICO

Os carcinomas da mama presentes durante a gravidez e a lactação são habitualmente de rápido crescimento e apresentam um prognóstico reservado. Nos primeiros estudos realizados, a taxa de sobrevivência aos 5 anos era <20% (Ring *et al.*, 2005a). No entanto, estudos mais recentes, como os de Berry e col, indicam uma taxa de sobrevida global de 75% em doentes com carcinoma em estágio II ou III, sugerindo que a evolução terapêutica tenha melhorado o panorama geral (Berry *et al.*, 1999). Um diagnóstico precoce e um tratamento apropriado oferecem o melhor prognóstico para a doente (Woo *et al.*, 2003).

O envolvimento ganglionar axilar é o factor de prognóstico mais importante para doentes com cancro da mama. A taxa de sobrevivência aos 5 anos apontada por Barnes e Newman foi de 60 a 100% em grávidas sem envolvimento ganglionar, e 31 a 52% em grávidas com envolvimento ganglionar (Barnes and Newman, 2007). Um maior tamanho tumoral, um grau histológico mais elevado, a ausência de receptores hormonais e a sobre-expressão de c-erbB-2 são outros factores que, conferindo uma maior agressividade ao carcinoma, têm influência negativa no prognóstico (Reed *et al.*, 2003).

O desenlace para a doente grávida com carcinoma da mama é provavelmente afectado por um atraso no diagnóstico e no tratamento, assim como pelas características biológicas mais agressivas observadas em doentes jovens (Middleton *et al.*, 2003; Woo *et al.*, 2003).

Estas doentes apresentam pior prognóstico quando comparadas com doentes não grávidas da mesma idade, devido ao estado avançado da doença na data do diagnóstico. No entanto, a sobrevida parece equivalente quando comparada estágio a estágio (Gemignani *et al.*, 1999). Permanece incerto se a gravidez constitui um factor de risco independente de mau prognóstico ou se este se deve unicamente a atrasos no diagnóstico (Molckovsky and Madarnas, 2008).

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incidência e prevalência do cancro na mama diagnosticado durante a gravidez irão aumentar à medida que mais mulheres adiam a maternidade. Os tumores presentes na maioria das doentes jovens associam-se mais frequentemente a ausência de RE e RP e apresentam sobre-expressão de *c-erbB-2*. O tipo histológico mais comum é o carcinoma ductal invasivo e há maior frequência de metastização ganglionar, razão pela qual a doença frequentemente se apresenta em estádios mais avançados.

Os atrasos no diagnóstico são comuns, devido às alterações fisiológicas que ocorrem na glândula mamária durante a gravidez e a amamentação. Os obstetras devem realizar um exame mamário na primeira visita pré-natal e investigar qualquer anomalia que se manifeste. A mamografia, em conjunto com a ecografia, permite uma boa avaliação imagiológica da mama. A biópsia é necessária e não deve ser adiada até depois do parto, utilizando quer a técnica aspirativa, quer a técnica com pistola. A mastectomia e a linfadenectomia axilar constituem o método cirúrgico tradicional, embora em certos casos se possa realizar uma terapêutica conservadora, seguida de radioterapia após o parto. A radioterapia está contraindicada durante toda a gravidez, enquanto alguns citostáticos têm evidenciado segurança a partir do 2º trimestre. Os seus efeitos a longo prazo são, no entanto, ainda desconhecidos. A terapêutica hormonal e com Transtuzumab deve ser adiada até depois do parto. A sobrevida destas doentes é semelhante à de doentes jovens não grávidas, quando comparadas por estágio. No entanto, devido a um comum atraso no diagnóstico, apresentam-se num estágio mais avançado comparativamente com o segundo grupo.

De um modo geral, e devido à raridade deste fenómeno, a maioria dos estudos realizados são de pequenas dimensões, na sua maioria retrospectivos e com grande intervalo de tempo na colheita de dados, o que diminui a qualidade dos resultados encontrados.

BIBLIOGRAFIA

1. Ahn BY, Kim HH, Moon WK, *et al.* (2003) Pregnancy- and Lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med* 22:491-497
2. Amant F, Brepoels L, Halaska MJ, *et al.* (2009) Gynaecologic cancer complicating pregnancy: An overview. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Epub ahead of print]
3. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, *et al.* (2006) Pregnancies, breast-feeding and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 98(8):535-544
4. Antoniou AC, Shenton A, Maher ER, *et al.* (2006) Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 8(6):R72
5. Avilés A, Neri N (2001) Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2(3):173-177
6. Barnes DM, Newman LA (2007) Pregnancy-associated breast cancer: a literature review. *Surg Clin North Am* 87(2):417-430
7. Beal JM, Tuohy J, McDowell SJ (2009) Herceptin (trastuzumab) therapy in a twin pregnancy with associated oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 201(1): e13-14
8. Ben-Haim S, Israel O (2009) Breast cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Semin Nucl Med* 39(6):408-415

9. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, *et al.* (1999) Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clinical Oncology* 17(3):855-861
10. Cheli CD, Morris DL, Neaman IE, *et al.* (1999) Measurement of four tumor marker antigens in the sera of pregnant women. *J Clin Lab Analysis* 13: 35-39
11. Chie WC, Hsieh C, Newcomb PA, *et al.* (2000) Age at any full-term pregnancy and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 151(7):715-722
12. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, *et al.* (2005) Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 117(6):988-991
13. Dubernard G, Aractingi S, Oster M, *et al.* (2007) Breast cancer stroma frequently recruits fetal derived cells during pregnancy. *Breast Cancer Res* 10(1):R14
14. Dunn JS, Anderson CD, Brost BC (1999) Breast cancer metastatic to the placenta. *Obstet Gynecol* 94(5 Pt 2):846
15. Elledge RM, Fuqua SA (2000) Estrogen and progesterone receptors. In: Diseases of the breast (Harris JR, Lippman ME, Morrow M, *et al.* ed), pp477-480. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
16. Epstein RJ (2007) Adjuvant breast cancer chemotherapy during late-trimester pregnancy: not quite a standart of care. *BMC Cancer* 7:92

17. Fajdic J, Gotovac N, Hrgovic Z, *et al.* (2008) Diagnosis and therapy of gestational breast cancer: a review. *Adv Med Sci* 53(2):167-171
18. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, *et al.* (2001) Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 27:1-7
19. Friedman LC, Kramer RM (2005) Reproductive issues for women with BRCA mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 34:83-86
20. Gadi VK (2009) Fetal microchimerism in breast from women with and without breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Epub ahead of print]
21. Gadi VK, Malone KE, Guthrie KA, *et al* (2008) Case-control study of fetal microchimerism and breast cancer. *PlosOne*, 3(3):e1706
22. Gadi VK, Nelson JL (2007) Fetal microchimerism in women with breast cancer. *Cancer Res*, 67(19):9035-9038
23. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, *et al.* (2003) Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Anticancer Res* 23(6D):5225-5229
24. Gemignani ML, Petrek JA, Borgen PI (1999) Breast cancer and pregnancy. *Surg Clin North Am* 79(5):1157-1169

25. Gemignani ML, Petrek JA (2000) Pregnancy-associated breast cancer: diagnosis and treatment. *The Breast J* 6(1):68-73
26. Giacalone PL, Laffargue F, Bénos P (1999) Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. *Cancer* 86(11):2266-2272
27. Gill S, Peston D, Vonderhaar BK, *et al.* (2001) Expression of prolactin receptors in normal, benign, and malignant breast tissue: an immunohistological study. *J Clin Pathol* 54:956-960
28. Gonçalves CV, Dias-da-Costa JS, Duarte G, *et al.* (2008) Exame clínico das mamas em consultas de pré-natal: análise da cobertura e de factores associados em município do Rio Grande do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 24(8):1783-1790
29. Ibrahim EM, Ezzat AA, Baloush A, *et al.* (2000) Pregnancy-associated breast cancer: a case-control study in a young population with a high-fertility rate. *Med Oncol* 17:293-300
30. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K (2001) Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy – case report and literature review. *Gynecol Oncol* 80: 405-408
31. Ives AD, Saunders CM, Semmens JB (2005) The Western Australian gestational breast cancer project: a population-based study of the incidence, management and outcomes. *Breast* 14:276-282

32. Jacobs IA, Chang CK, Salti GI (2004) Coexistence of pregnancy and cancer. *Am Surg* 70:1025-1029
33. Jernström H, Lerman C, Ghadirian P, *et al.* (1999) Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 354:1846-1850
34. Keinan-Boker L, Lerner-Geva L, Kaufman B, *et al.* (2008) Pregnancy-associated breast cancer. *Isr Med Assoc J* 10(10):722-727
35. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, *et al.* (2001) Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg* 194(1):54-64
36. Keleher A, Wendt R 3rd, Delpassand E, *et al.* (2004) The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 10(6):492-495
37. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, *et al.* (2008) Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 14(3):250-254
38. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, *et al.* (2002) Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 131(1):108-110
39. Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, *et al.* (2008) Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers: results from a population-based study. *Cancer Epid Bio Prev* 17(11):3170-3178

40. Lenhard MS, Bauerfeind I, Untch M (2008) Breast cancer and pregnancy: challenges of chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 67:196-203
41. Lerner-Geva L, Keinan-Boker L, Blumstein T, *et al.* (2006) Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer--a historical prospective cohort of Israeli women. *Breast Cancer Res Treat* 100:201-212
42. Loibl S, Minckwitz Gv, Gwyn K, *et al.* (2006) Breast carcinoma during pregnancy: international recommendations from an expert meeting. *Cancer* 106(2):237-246
43. Lyons TR, Schedin PJ, Borges VF (2009) Pregnancy and breast cancer: when they collide. *J Mamm Gland Biol Neopl* 14:87-98
44. MacDougall MK, LeGrand SB, Walsh D (2000) Symptom control in the pregnant cancer patient. *Sem Oncol* 27(6):704-711
45. Martínez-Ramos D, Ferraris C, Greco M, *et al.* (2007) Carcinoma de mama durante el embarazo. *Cir Esp* 82(5):305-307
46. McDaniel SM, Rumer KK, Biroc SL, *et al.* (2006) Remodeling of the mammary microenvironment after lactation promotes breast tumor cell metastasis. *Am J Pathol* 168(2):608-620
47. Melbye M, Wohlfahrt J, Ulrikke L, *et al.* (2000) α -fetoprotein levels in maternal serum during pregnancy and maternal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 92(12): 1001-1005

48. Melnick DM, Wahl WL, Dalton VK (2004) Management of surgical problems in the pregnant patient. *Am J Surg* 187:170-180
49. Middleton L, Amin M, Gwyn K, *et al.* (2003) Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 98 (5): 1055-1060
50. Mir O, Berveillier P, Ropert S, *et al.* (2008) Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 19(4):607-618
51. Molckovsky A, Madarnas Y (2008) Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat* 108:333-338
52. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, *et al.* (2008) Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol* 34(8):837-843
53. Nicklas AH, Baker ME (2000) Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 27(6):623-632
54. Polyak K (2006) Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin. *Cancer cell* 9(3):151-153
55. Oduncu FS, Kimmig R, Hepp H, *et al.* (2003) Cancer in pregnancy: maternal-fetal conflict. *J Cancer Res Clin Oncol* 129:133-146

56. Osei EK, Faulkner K (1999) Fetal doses from radiological examinations. *Br J Radiol* 72:773-780
57. Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, *et al.* (2003) Pregnancy and breast cancer: a population-based study. *Virchows Arch* 443:44-50
58. Ring AE, Smith IE, Ellis PA (2005a) Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 16: 1855-1860
59. Ring AE, Smith IE, Jones A, *et al.* (2005b) Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 23(18):4192-4197
60. Rodriguez AO, Chew H, Cress R, *et al.* (2008) Evidence of poorer survival in pregnancy-associated breast cancer. *Obstet Gynecol* 112(1):71-78
61. Russo J, Mailo D, Hu YF, *et al.* (2005) Breast differentiation and its implication in cancer prevention. *Clin Cancer Res* 11(2 Pt 2): 931s-936-6s
62. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, *et al.* (2007) Radiological evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *RadioGraphics* 27:101-124
63. Schedin P (2006) Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nat Rev Cancer* 6:281-291

64. Sekar R, Stone PR (2007) Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 110(2):507-510
65. Shakhar K, Valdimarsdottir H, Bovbjerg D (2007) Hightened risk of breast cancer following pregnancy: could lasting systemic immune alterations contribute? *Cancer Epid Bio Prev* 16(6):1082-1084
66. Shen T, Vortmeyer A, Zhuang Z, *et al.* (1999) High frequency of allelic loss of BRCA2 gene in pregnancy-associated breast cancer. *J Nalt Cancer Inst* 91(19): 1686-1687
67. Shousha, S (2000) Breast carcinoma presenting during or shortly after pregnancy and lactation. *Arch Pathol Lab Med* 124(7): 1053-1060
68. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, *et al.* (2008) Trastuzumab treatment for breast cancer during pregnancy. *Can Fam Physician* 54:31-32
69. Siegelmann-Danieli N, Tamir A, Zohar H, *et al.* (2003) Breast cancer in women with recent exposure to fertility medication is associated with poor prognostic features. *Ann Surg Oncol* 10:1031-1038
70. Smit JW, Huisman MT, Tellingén O, *et al.* (1999) Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *J Clin Invest* 104(10):1441-1447

71. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, *et al.* (2009) Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 16:1143-1147
72. Stucker DT, Ikeda DM, Hartman AR, *et al.* (2000) New bilateral microcalcifications at mammography in a postlactational woman: case report. *Radiol* 217:347-250
73. Taylor A, Goldenberg D (2007) Role of placenta growth factor in malignancy and evidence that an antagonistic PlGF/Flt-1 peptide inhibits the growth and metastasis of human breast cancer xenografts. *Mol Cancer Ther* 6(2): 524-531
74. Tosteson A, Stout N, Fryback D, *et al.* (2008) Cost-Effectiveness of Digital Mammography Breast Cancer Screening. *Ann Intern Med* 148:1-10
75. Tryggvadottir L, Olafsdottir EJ, Gudlaugsdottir S, *et al.* (2003) BRCA2 mutation carriers, reproductive factors and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 5(5):R121-128
76. Vetto JT, Luoh SW, Naik A. (2009) Breast Cancer in premenopausal women. *Curr Probl Surg* 46(12):944-1004
77. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, *et al.* (2009) [Breast cancer and pregnancy] *Ginecol Obstet Fert* 37(6):495-503

78. Weisz B, Schiff E, Lishner M (2001) Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. *Hum Reprod Update* 7(4): 384-393
79. Williams SF, Schilsky RL (2000) Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Sem Oncol* 27(6):618-622
80. Woo JC, Yu T, Hurd TC (2003) Breast cancer in pregnancy – a literature review. *Arch Surg* 138: 91 – 99
81. Xu Z, Wang W, Deng C, *et al.* (2009) Aberrant p63 and WT-1 expression in myoepithelial cells of pregnancy-associated breast cancer: implications for tumor aggressiveness and invasiveness. *Int J Bio Sci* 5(1):82-96
82. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, *et al.* (2006) Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiol* 239(1):52-60