

RELATO DE CASO

Câncer de mama e gravidez: relato de caso

Breast cancer and pregnancy: case report

Wilmar José Manoel¹, Diego Franciel Marques Mühlbeier², Flávia Diniz Valadares³, Luana Gomes Alves³, Deidimar Cássia Batista Abreu⁴, Élbio Cândido de Paula⁵, Maria Alves Barbosa⁶, Vera Aparecida Saddi⁷

Descritores

Neoplasias da mama
Gravidez
Diagnóstico
Terapêutica

RESUMO

O câncer de mama durante a gravidez é uma situação clínica cada vez mais frequente e desafiadora para os pacientes e seus médicos. Os métodos diagnósticos e o papel da interrupção da gestação são temas polêmicos com relação ao tratamento e o prognóstico. O impacto do tratamento sobre a fertilidade da paciente e os efeitos da quimioterapia nos recém-nascidos, também são controversos. O presente artigo traz o relato do caso de uma gestante com câncer de mama, assim como uma discussão sobre os métodos diagnósticos, terapêuticos e suas implicações clínicas. Trata-se de uma paciente com 35 anos, gestante de 10 semanas, com nódulo mamário de 2 cm e nódulo axilar de 1 cm de 4 meses de evolução. A mamografia e ultrassonografia evidenciaram o referido nódulo, que conforme o exame citológico e histopatológico, tratava-se de um carcinoma ductal invasor com estadiamento clínico IIB. A paciente foi submetida à mastectomia radical, seguida de quimio e hormonioterapia adjuvantes. Após a cesárea, a paciente encontrava-se sem evidência da doença e sua criança apresentava-se saudável. Atualmente é assintomática em uso de tamoxifeno e a criança encontra-se sem alterações após quatro anos de seguimento.

Keywords

Breast neoplasms
pregnancy
diagnosis
therapeutics

ABSTRACT

Breast cancer during pregnancy is a clinical situation becoming increasingly common and challenging for patients and their physicians. The diagnostic methods and the role of interruption of pregnancy are controversial subjects regarding treatment and prognosis. The impact of treatment on the fertility of the patient and the effects of chemotherapy in newborns, are also controversial. This article presents the report of the case of a pregnant woman with breast cancer, as well as a discussion of the diagnostic, therapeutic and clinical implications. This is a 35 years old patient, 10 weeks pregnant with a 2 cm palpable lump in the right breast and a 1 cm lymph node in the ipsilateral axilla with 4 months of complain. Mammography and ultrasonography showed the nodule, which according to the cytologic and histopathologic examination, was compatible with an invasive ductal carcinoma in clinical stage IIB. The patient underwent to a radical mastectomy followed by adjuvant chemotherapy and hormone therapy. After the cesarean, the patient did not show any evidence of disease and her child was healthy. Currently, she is asymptomatic in use of tamoxifen and the child is unchanged after four years of follow up.

Trabalho realizado no Hospital Araújo Jorge (HAJ) – Associação de Combate ao Câncer em Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

¹ Mastologista e cirurgião oncológico do HAJ e do Centro Brasileiro de Radioterapia, Oncologia e Mastologia (CEBROM) – Goiânia (GO), Brasil; mestre em Genética pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO) – Goiânia (GO), Brasil; doutorando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

² Biomédico; mestrando em Genética pela PUC-GO – Goiânia (GO), Brasil.

³ Cirurgiã geral e oncológica do HAJ – Goiânia (GO), Brasil.

⁴ Mastologista e cirurgiã oncológica do HAJ – Goiânia (GO), Brasil; mestre em Genética pela PUC-GO – Goiânia (GO), Brasil.

⁵ Médico patologista do Setor de Anatomia Patológica do HAJ – Goiânia (GO), Brasil.

⁶ Docente do Programa de Pós-graduação do Curso de Ciências da Saúde da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

⁷ Coordenadora do Programa de Mestrado em Genética da PUC-GO – Goiânia (GO), Brasil; pesquisadora do Setor de Anatomia Patológica do HAJ – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Wilmar José Manoel – Rua S-6, 664 – Ed. Araras – apto. 201 – St. Bela Vista – CEP 74823-470 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: wilmarmanoel@brturbo.com.br

Recebido em: 16/08/2010. Aceito em: 17/06/2011

Introdução

O câncer de mama associado à gestação é aquele que ocorre durante a gravidez ou até 12 meses após o parto. É uma das neoplasias mais comumente diagnosticadas durante a gravidez. Trata-se de uma condição clínica cada vez mais frequente, considerando a alta incidência do câncer de mama e a ocorrência de gravidez em idades cada vez mais avançadas¹. Sua incidência varia de 10 a 40 casos por 100.000 gestações, perdendo apenas para o câncer de colo uterino, cuja incidência varia de 10 a 1.000 casos por 100.000 gestações².

A glândula mamária é um apêndice epidérmico que começa a se formar durante a embriogênese, cujo desenvolvimento só se completa durante a gravidez³. Características reprodutivas como a menarca precoce, menopausa tardia, número de gestações e idade materna na primeira gestação, são condições que influenciam no risco de desenvolvimento do câncer mamário⁴. Durante o desenvolvimento embrionário normal, as células da mama proliferam, migram e invadem outros compartimentos. Muitas dessas funções celulares também são necessárias para o câncer de mama formar metástase a partir de um tumor primário. Mecanismos de inúmeras vias de sinalização relacionadas com a embriogênese mamária, como a Wnt, sistemas Hedgehog, fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento epidermal (EGF), fator de crescimento insulínico 1 (IGF-1) e a proteína relacionada com o paratormônio (PTHrP), têm sido estudados com a perspectiva de se entender o mecanismo de crescimento tumoral e formação de metástases³.

O tipo histológico mais prevalente é o carcinoma ductal infiltrante (75–90%), seguido do carcinoma lobular infiltrante e, raramente, o carcinoma inflamatório (até 4%). A maioria dos tumores é de graus II e III, e geralmente são negativos para receptores de estrogênio e progesterona (80%), devido a regulação dos receptores causada pelo aumento de outros esteróides circulantes⁵.

Massas palpáveis persistentes durante duas semanas durante a gravidez devem ser investigadas, embora seja relatado que aproximadamente 80% das biópsias da mama durante a gravidez são benignas⁶. A falta de diagnóstico de tumores avançados na gestação decorre da dificuldade em se avaliar as mamas. Durante a gestação, a mama sofre alterações para lactação: gordura se acumula no citoplasma, elementos estromais diminuem e ocorre hipertrofia dos lóbulos. Embora a mamografia seja segura na gestação, a ultrassonografia é mais sensível (86,7 e 100%, respectivamente)⁷.

O tratamento do câncer de mama durante a gravidez é multidisciplinar e exige comunicação ativa entre a paciente, obstetra, médico-cirurgião e radioterapeutas. Os objetivos do tratamento geralmente visam à preservação da gestação e a manutenção da fertilidade e função ovariana. Estima-se um aumento diário de 0,057% no risco de desenvolvimento de metástases axilares em tumores mamários não tratados durante a

gravidez^{5,8}. A cirurgia de escolha é a mastectomia radical. Em contrapartida, a cirurgia conservadora necessita de radioterapia adjuvante, não sendo preconizada na gravidez^{1,8}.

O presente trabalho teve como objetivo relatar o caso de uma paciente com câncer de mama durante a gravidez, além de discutir as dificuldades no diagnóstico, tratamento e suas implicações para a paciente e para a criança.

Relato do Caso

VAS, 35 anos, feminino, branca, sem comorbidades, deu entrada no Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer de Goiás (HAJ – ACCG) em novembro de 2006, com nódulo na mama direita de quatro meses de evolução. Encontrava-se grávida de 10 semanas (G2P1A0).

Ao exame físico, apresentava nódulo de 2 cm no QII da mama direita e nódulo de 1 cm no nível I (axila direita). A ultrassonografia mamária evidenciou nódulo sólido hipoeicoico (BIRADS 4A). A mamografia evidenciou lesão de 2,5 cm no QII da mama direita (BIRADS 4B). Realizada punção aspirativa com agulha fina, a citologia revelou carcinoma ductal invasor. O exame histopatológico confirmou o diagnóstico de carcinoma ductal invasor, padrão misto, grau III, com estadiamento IIB (T2 N1 M0).

A paciente foi submetida à mastectomia radical modificada (tipo Madden) (Figura 1). O exame histopatológico constatou a presença de uma lesão com 3,0 x 2,3 x 1,8 cm, margens livres, um linfonodo positivo de 8 dissecados (estadiamento: pT2 pN1 - IIB). A imuno-histoquímica demonstrou positividade para os receptores de estrogênio e progesterona e negatividade para a oncoproteína c-erbB-2.

Posteriormente, a paciente foi submetida à quimioterapia adjuvante com 6 ciclos de doxorubicina (60 mg/m²) e ciclofosfamida (600 mg/m²). Foram realizadas cesárea e salpingotripsia bilateral em 19/06/2007. A paciente não amamentou e atualmente encontra-se em uso de hormonioterapia adjuvante com



Figura 1. Paciente mastectomizada após três anos de seguimento

tamoxifeno (20 mg/dia), com proposta de uso por 5 anos. A criança apresenta-se saudável, hoje com quatro anos de idade.

Discussão

Sabe-se que a gravidez reduz o risco de desenvolvimento do câncer de mama a longo prazo, mas os determinantes biológicos desta proteção ainda são desconhecidos. Estudos em camundongos sugerem que este papel protetor da gestação se deve à glândula mamária diferenciada, que promove uma influência inibitória sobre o crescimento tumoral mamário⁹.

Felizmente, a prevalência do câncer de mama durante a gravidez é relativamente baixa. Porém, é considerado que essa prevalência aumentará lentamente por causa de dois fatores: o primeiro, devido ao aumento na prevalência do câncer de mama na população em geral; o segundo, em consequência do aumento da idade das mulheres ocidentais na primeira gestação, o que coincide com a idade na qual a frequência do câncer de mama também se eleva¹⁰. Estima-se que cerca de 10% dos cânceres de mama ocorram em mulheres entre 20 e 34 anos. Menos de 10% das mulheres já diagnosticadas com câncer de mama, engravidam em seguida. E apesar de poucos estudos, evidências sugerem que a gravidez não parece ser prejudicial após a cura do câncer de mama¹¹.

O prognóstico em gestantes com câncer de mama é muitas vezes de difícil avaliação⁶. Kranick et al.¹² relatam que o prognóstico a longo prazo de pacientes com câncer de mama não é afetado pela gravidez, apesar dos efeitos adversos decorrentes da gestação. Um estudo realizado por Cardonick et al.¹³, no qual foram avaliadas 130 gestantes com câncer de mama, mostrou semelhança na sobrevida entre pacientes gestantes e não gestantes, conforme os vários estádios clínicos. Do mesmo modo, Beadle et al.¹⁴ constataram que não há diferenças significativas nas taxas de recorrência local, metástases à distância e sobrevida global entre pacientes jovens gestantes e não gestantes diagnosticadas com câncer de mama. No presente caso, a paciente apresentou-se sem evidência da doença após o tratamento cirúrgico e quimioterápico, o que contribuiu para a melhora da qualidade de vida e para um bom prognóstico.

O diagnóstico do câncer de mama durante a gravidez exige avaliação minuciosa, principalmente por causa das mudanças na estrutura mamária decorrentes de alterações no padrão hormonal, o que dificulta a mamografia. Investigações sobre o papel dos hormônios relacionados à gravidez têm mostrado que o aumento da exposição ao estrógeno, progesterona e ao IGF-1, que está aumentado na gravidez em resposta ao hormônio do crescimento, estão associados com a promoção da proliferação de células mamárias cancerosas¹⁵. A ultrassonografia surge como uma alternativa segura no auxílio diagnóstico do câncer mamário nesse período, permitindo a distinção entre massas

mamárias císticas e sólidas, além de não trazer qualquer risco para o feto em decorrência da exposição à radiação⁶.

Um aspecto controverso e delicado nos casos de câncer de mama associado à gravidez é o tratamento oncológico. A quimioterapia (QT) é significativamente mais segura quando administrada no segundo trimestre da gestação. O risco de malformações fetais está em torno de 14 a 19% quando administrada no primeiro trimestre e 1,3%, no segundo⁶. Apesar de poucas evidências, indícios sugerem que a QT pode induzir o parto prematuro^{16,17}. Entretanto, a maioria das crianças que foram expostas à QT intrauterina não demonstra complicações¹³. A indução do parto não é recomendada, exceto quando a mãe recusa o tratamento quimioterápico (induzir entre 32 e 34 semanas) e quando há necessidade de QT mais efetiva durante o último mês (induzir entre 34 e 35 semanas)^{8,16}. O aleitamento materno geralmente é proibido durante a QT, pois todos os agentes são encontrados no leite, no qual a concentração tóxica é dependente da dose e do tempo. Se a secreção de leite persistir durante o tratamento, o aleitamento só é permitido após quatro semanas da última dose^{5,8}. Os antracíclicos são as drogas mais estudadas e são considerados seguros no segundo e terceiro trimestres. Em relação à doxorrubicina, estudos indicam que seu uso não provoca danos cardíacos¹⁸. A doxorrubicina e a ciclofosfamida foram utilizadas no tratamento quimioterápico da paciente após o primeiro trimestre de gestação.

Durante a gravidez, o tratamento com o Trastuzumab, usado em pacientes com hiperexpressão do receptor c-erbB-2, na maioria dos casos, parece não provocar danos e sequelas nos recém-nascidos¹⁹.

Já a radioterapia é contraindicada na gravidez. Teoricamente, a exposição fetal durante o primeiro trimestre seria de 0,036 a 0,038 Gy (níveis seguros). À medida que o feto se aproxima do tórax, ele pode receber até 2 Gy, níveis que podem causar danos fetais graves⁵.

A terapia endócrina com tamoxifeno, geralmente, não causa danos para a criança. Porém, quando indicada, deve ser iniciada após o parto e conclusão da quimioterapia, já que alguns estudos relatam defeitos congênitos e abortos espontâneos decorrentes desse tratamento⁶.

A paciente do presente relato foi submetida à mastectomia radical (tipo Madden). O tratamento cirúrgico, nesta situação, pôde ser realizado como para as mulheres não-grávidas²⁰. A radioterapia não foi utilizada no tratamento; devido a positividade dos receptores hormonais, a paciente iniciou a hormonioterapia adjuvante no período pós-parto, com previsão de continuidade por cinco anos.

No final, o objetivo principal do tratamento de uma mulher grávida com câncer de mama é o de manter o padrão dos resultados oncológicos desejados, preservando a integridade do feto¹⁰. Os efeitos, a fertilidade e os planos de uma futura gravidez, devem ser discutidos com a paciente antes de se iniciar uma terapia sistêmica. O tempo ideal para adiar a

gravidez após o diagnóstico e tratamento do câncer de mama ainda é desconhecido, e é uma questão importante a ser considerada. Em resumo, o câncer de mama associado à gravidez requer cuidados minuciosos não só visando a cura e melhor sobrevida da paciente, mas também a preservação da vida e o bem estar da criança.

Referências

1. Barnes DM, Newman LA. Pregnancy-associated breast cancer: a literature review. *Surg Clin North Am.* 2007;87(2):417-30.
2. Koren G, Lishner M, Santiago S. *The Motherisk guide to cancer in pregnancy and lactation.* 2nd ed. Toronto: Motherisk Program; 2005.
3. Cowin P, Wysolmerski J. Molecular mechanisms guiding embryonic mammary gland development. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(6):a003251.
4. Torres-Mejía G, Ángeles-Llerenas A. Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en América Latina y el mundo. *Salud pública Méx.* 2009;51(Suppl 2):S165-71.
5. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, Dousias V, Zervoudis S, Stathopoulos EN, et al. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(8):837-43.
6. Litton JK, Theriault RL, Gonzalez-Angulo AM. Breast cancer diagnosis during pregnancy. *Womens Health (Lond Engl).* 2009;5(3):243-9.
7. Son EJ, Oh KK, Kim EK. Pregnancy-associated breast cancer disease: radiologic features and diagnostic dilemmas. *Yonsei Med J.* 2006;47(1):34-42.
8. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer.* 2006;106(2):237-46.
9. Martins FC, Botelho MF, Cabrita AM, de Oliveira CF. Influence of normal mammary epithelium on breast cancer progression: the protective role of early pregnancy. *Tumori.* 2010;96(6):999-1003.
10. Gallegos-Hernández JF. Diagnostic-therapeutic approach to breast cancer associated with pregnancy: update 2010. *Cir Cir.* 2010;78(3):273-82.
11. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update.* 2009;15(3):323-39.
12. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, Desai M, Petrek JA, Hiatt RA, et al. Is pregnancy after breast cancer safe? *Breast J.* 2010;16(4):404-11.
13. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J.* 2010;16(1):76-82.
14. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, Tereffe W, Strom EA, Litton JK, et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women <or=35 years. *Cancer.* 2009;115(6):1174-84.
15. Lyons TR, Schedin PJ, Borges VF. Pregnancy and breast cancer: when they collide. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2009;14(2):87-98.
16. García-Manero M, Royo MP, Espinos J, Pina L, Alcazar JL, López G. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(2):215-8.
17. Bodner-Adler B, Bodner K, Zeisler H. Breast cancer diagnosed during pregnancy. *Anticancer Res.* 2007;27(3B):1705-7.
18. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol.* 2008;19(4):607-13.
19. Goodyer MJ, Ismail JR, O'Reilly SP, Moylan EJ, Ryan CA, Hughes PA, et al. Safety of trastuzumab (Herceptin®) during pregnancy: two case reports. *Cases J.* 2009;2:9329.
20. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, Collinet P, Vinatier D. Breast cancer and pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil.* 2009;37(6):495-503.