

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO MORAES
RESIDÊNCIA MÉDICA EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

BÁRBARA PARIZ DIAS

**CÂNCER DE MAMA ASSOCIADO A GESTAÇÃO: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

VITÓRIA – ES

2021

BÁRBARA PARIZ DIAS

**CÂNCER DE MAMA ASSOCIADO A GESTAÇÃO: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Monografia apresentada como pré-requisito parcial para conclusão de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Orientadora: Prof^a. Mestre Carolina Loyola Prest Ferrugini

VITÓRIA – ES

2021

BÁRBARA PARIZ DIAS

**CÂNCER DE MAMA ASSOCIADO A GESTAÇÃO: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Monografia apresentada como pré-requisito parcial para conclusão de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo. Qualquer citação atenderá às normas de ética científica.

Aprovado em _____ de _____ de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Mestre Carolina Loyola Prest Ferrugini –
Ginecologista Obstetra e Mastologista
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientadora

Prof. Dr. Luiz Alberto Sobral Vieira Júnior – Ginecologista
Obstetra e Mastologista
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof. Dr. Cleverton Gomes do Carmo Júnior –
Ginecologista Obstetra e Mastologista
Universidade Federal do Espírito Santo

AGRADECIMENTOS

Começo agradecendo a Deus, que sempre guiou meus passos, me dando forças desde o início da residência médica.

Agradeço também a minha orientadora, professora Carolina Loyola Prest Ferrugini, por toda orientação e confiança no meu trabalho e potencial, além de sua imensa dedicação à nossa formação.

Não menos importante, a minha família por todo incentivo e compreensão pelas minhas ausências e momentos de estresse, que acompanham todos nós nessa corrida pela formação e especialização médica, sempre me dando todo apoio e suporte necessário.

RESUMO

Define-se o câncer de mama associado a gestação como a neoplasia identificada durante o período gravídico, no primeiro ano após o parto ou em qualquer tempo durante a amamentação. É um dos tipos de cânceres mais comuns em mulheres grávidas e não grávidas e mais de 20% daqueles que acometem mulheres abaixo de 30 anos são associados a gestação. A incidência aumenta a medida que as mulheres vão postergando a maternidade para depois dos 30 anos, o que atualmente é uma tendência cada vez maior. Fazer esse diagnóstico é tarefa difícil em gestantes devido às mudanças fisiológicas da mama que acompanham a gestação e a lactação, e binômio mãe-feto não pode ser ignorado durante todo o manejo do câncer, além de acarretar sofrimento às pacientes, gerando grandes conflitos emocionais na mulher. No geral, essas pacientes devem ter seu tratamento baseado nos mesmos protocolos de mulheres não gestantes, com algumas modificações para proteção fetal. Ainda é controverso dizer se o câncer de mama na gestação tem um pior prognóstico, entretanto alguns estudos que avaliam os desfechos dessas pacientes vêm mostrando que não existe impacto significativo na sobrevida. Estudos prospectivos são escassos e a maioria das evidências científicas são limitadas a estudos retrospectivos sobre relatos de caso. O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre o câncer de mama associado a gestação, desde seu diagnóstico até o seguimento da doença. Foi feita uma pesquisa de revisão bibliográfica com base de dados eletrônicos nacionais e internacionais. Em conclusão, sabemos que o assunto continua sendo bastante controverso e seu manejo é um desafio, considerando todos os riscos para a mãe e o feto e todas as mudanças fisiológicas provocadas pela gestação que interferem desde o diagnóstico até o tratamento. Apesar de tudo, um tratamento eficaz é possível, de preferência com um plano de cuidados com base em uma equipe multidisciplinar e que integre o bem-estar físico e mental das pacientes, assim como a saúde fetal e deve ser o mais próximo possível dos protocolos estabelecidos para paciente não grávidas

Palavras-chave: Câncer de mama, gestação, câncer na gestação, tratamento de câncer em gestantes.

ABSTRACT

Breast cancer associated with pregnancy is defined as the cancer identified during the pregnancy period, in the first year after delivery or at any time during breastfeeding. It is one of the most common cancers in pregnant and non-pregnant women and more than 20% of those that affect women under 30 are associated with pregnancy. The incidence increases as women postpone motherhood until after the age of 30, which is currently an increasing trend. Making this diagnosis is a difficult task in pregnant women due to the physiological changes of the breast that accompany pregnancy and lactation, and the mother-fetus binomial can not be ignored during the entire management of cancer, in addition to causing suffering to patients, generating great emotional conflicts in the woman. In general, these patients should have their treatment based on the same protocols as non-pregnant women, with some modifications for fetal protection. It is still controversial to say whether breast cancer in pregnancy has a worse prognosis, however, some studies that evaluate the outcomes of these patients have shown that there is no significant impact on survival. Prospective studies are scarce and most scientific evidence is limited to retrospective studies on case reports. The goal of the present study was to conduct a literature review on breast cancer associated with pregnancy, from diagnosis to follow-up of the disease. A bibliographic review was carried out using national and international electronic data. In conclusion, we know that the subject remains very controversial and its management is a challenge, considering all the risks for the mother and the fetus and all the physiological changes caused by pregnancy that interfere from diagnosis to treatment. In spite of everything, an effective treatment is possible, preferably with a care plan based on a multidisciplinary team that integrates the physical and mental well-being of patients, as well as fetal health and should be as close as possible to the protocols established for non-pregnant patients

Keywords: Breast cancer, pregnancy, cancer in pregnancy, cancer treatment for pregnant women.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação de risco das drogas frequentemente usadas em anestesia (FDA).....	17
--	----

LISTA DE SIGLAS

HER2 – Receptor do fator de crescimento epidermal humano 2.

TNM – Classificação de tumores malignos.

AJCC – American Joint Committee on Cancer.

IUCC – International Union for Cancer Control.

RNM – Ressonância nuclear magnética.

PAAF – Biópsia por agulha fina.

NCCN – National Comprehensive Cancer Network.

PET – Tomografia por emissão de pósitrons.

FDA – Food and Drug Administration.

ASCO – Sociedade Americana de Oncologia Clínica.

OMS – Organização Mundial de Saúde.

DIU – Dispositivo intra-uterino.

DNA - Ácido desoxirribonucleico.

RNA – Ácido ribonucleico.

GNRH – Hormônio liberador de gonadotrofina.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	09
2. OBJETIVO.....	10
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
4.1 Câncer de mama na gestação: Definição, epidemiologia e características patológicas.....	12
4.2 Diagnóstico e estadiamento.....	13
4.3 Tratamento.....	14
4.4 Prognóstico.....	21
4.5 Follow up.....	22
4.6 Gestação após o cancer.....	23
5. DISCUSSÃO.....	27
6. CONCLUSÃO.....	29
7. ANEXOS.....	30
8. REFERÊNCIAS.....	36

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama associado a gestação, é definido como o câncer de mama diagnosticado durante o período gestacional, no primeiro ano após o parto, ou em qualquer tempo durante a amamentação (LITTON, et al. 2016). Alguns estudiosos estendem essa definição para até 5 anos após o parto (HARTMAN, et al. 2016).

É a segunda causa de neoplasia associada à gestação, representando de 0,2% a 3,8% dessas neoplasias, ultrapassada apenas pelo câncer do colo uterino, e acomete principalmente as gestantes entre 32 a 38 anos (MOLCKOVSKY, et al. 2008).

A incidência aumenta à medida que as mulheres vão postergando a maternidade para depois dos 30 anos, o que atualmente é uma tendência cada vez maior.

Estudos prospectivos sobre o câncer de mama na gestação são escassos e a maioria das evidências clínicas são limitadas a estudos retrospectivos sobre relatos de caso (LITTON, et al. 2016).

O diagnóstico dessa neoplasia acarreta sofrimento às pacientes, gerando grandes conflitos emocionais na mulher, em especial quando ocorre durante a gestação, pois o binômio mãe-feto não pode ser ignorado durante todo o manejo do câncer.

A proposta deste trabalho é apresentar uma revisão da literatura a respeito do tema, desde seu diagnóstico até o seguimento da doença, devido a sua importância e aumento da incidência nos tempos atuais.

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura sobre o câncer de mama associado à gestação, desde o diagnóstico até o seguimento da doença.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura existente com consulta nos sites: Scielo, PubMed e Google acadêmico com os termos: “breast cancer”, “pregnancy”, “cancer in pregnancy” e “chemotherapy during pregnancy”.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Câncer de mama na gestação: Definição, epidemiologia e características patológicas.

Define-se carcinoma de mama na gestação como a neoplasia identificada durante o período gravídico e até um ano após o parto (COSTA, et al. 2006).

O câncer de mama é um dos tipos de cânceres mais comuns em mulheres grávidas e não grávidas. Mais de 20% dos que acometem mulheres abaixo de 30 anos são associados à gestação (LITTON et al. 2016).

A incidência do câncer de mama associado à gestação é de aproximadamente 15-35/100.000 partos, com um menor número de casos diagnosticados durante a gestação e maior número no período após o parto. Essa incidência parece estar aumentando à medida que as mulheres estão postergando a maternidade (LITTON et al. 2016).

Mulheres com predisposição genética ao câncer de mama podem superestimar essa incidência do câncer associado à gestação, porém as evidências são limitadas.

A maioria do câncer de mama associado à gestação são do tipo carcinoma ductal infiltrante, não diferindo daquelas não gestantes. Entretanto, são predominantemente pouco diferenciados e diagnosticados em um estadiamento mais avançado, particularmente nas lactantes (MOLCKOVSKY, et al. 2008).

Historicamente, o carcinoma inflamatório é mais comumente encontrado em gestantes. Geralmente essas pacientes possuem tumores maiores ao diagnóstico e mais chances de terem nódulos axilares positivos, metástases à distância e invasão linfovascular. Ainda é incerto se essas diferenças se dão exclusivamente pelo atraso no diagnóstico ou se o aumento da vascularização da mama durante a gestação, altos níveis hormonais circulantes e imunossupressão, aceleram o curso natural do câncer (WOO, et al. 2016).

O status HER2 tem sido encontrado positivo em 28-58% das pacientes gestantes, porém os estudos existentes são conflitantes, não sendo possível afirmar que existe maior incidência nesses casos (MOLCKOVSKY, et al. 2008).

4.2. Diagnóstico e estadiamento

Fazer o diagnóstico do câncer de mama e realizar o seu estadiamento, é tarefa muito mais difícil em gestantes, devido às mudanças fisiológicas da mama que acompanham a gestação e lactação, associado à necessidade de menor exposição fetal possível à radiação.

O estadiamento é feito pela classificação TNM, assim como para as não gestantes, que foi desenvolvido pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e a Internacional Union for Cancer Control (IUCC) (Anexos 1,2,3 e 4).

O diagnóstico clínico costuma ser dificultado em razão das alterações fisiológicas sofridas pela mama durante o período gestacional, como hipervascularização, hipertrofia e ingurgitamento, acarretando o atraso diagnóstico em dois meses ou mais (COSTA, et al. 2006). Esse atraso pode ter impacto adverso no prognóstico, visto que cada mês de atraso no diagnóstico pode aumentar o risco de envolvimento nodal em 1-2%.

A identificação de nódulo em mama no exame físico em mulheres grávidas ou lactantes, exige avaliação imediata.

A mamografia apresenta efetividade controversa. A diminuição da sensibilidade da mamografia, com aumento do índice de falsos negativos, deve-se ao aumento na secreção de líquidos, à perda do conteúdo gorduroso, intensa vascularização, intensificação da celularidade e ao aumento da densidade do parênquima mamário gravídico. Apesar dessas dúvidas a respeito da efetividade, o exame deve ser realizado e não apresenta nenhuma contra-indicação durante a gestação, mas deve ser utilizado a proteção abdominal (COSTA, et al. 2006).

A ultrassonografia é o primeiro exame de imagem para avaliar uma massa mamária em pacientes gestantes. É um método seguro em todo o período gestacional e tem

capacidade de determinar se a massa é sólida ou cística, assim como suas características.

Além de especificar as características dos nódulos, o ultrassom também tem importância na orientação das biópsias, quando necessárias.

A ressonância nuclear magnética (RNM), não tem sido muito estudada para o diagnóstico de massas em mama de pacientes gestantes e lactantes e a sua interpretação pode ser um desafio no cenário das modificações gravídicas da mama. O gadolínio usado neste exame, atravessa a barreira placentária e está associado a malformações fetais em ratos e deve ser usado somente após o primeiro trimestre (LITTON, et al. 2016).

Um nódulo de mama suspeito requer, então, a realização de biópsia, considerada o padrão-ouro para o diagnóstico. Tanto a core biópsia, quanto a biópsia incisional e excisional são seguras durante a gestação, preferencialmente se realizados com anestesia local.

A cessação da amamentação pré biópsia pode reduzir o risco de fístula láctea e pode ser feita com compressas geladas e uso de medicações, como cabergolina e bromocriptina, iniciados uma semana antes da biópsia (WOO, et al. 2016).

O patologista deve sempre ter a informação de que se trata de paciente gestante, para evitar diagnósticos errôneos de lesões hiperproliferativas decorrentes da gestação.

Na suspeita clínica de envolvimento nodal axilar, deverá ser realizada avaliação ultrassonográfica e biópsia por agulha fina (PAAF), se necessário, para confirmação citológica.

De acordo com o National Comprehensive Cancer Network de 2021 (NCCN), em relação ao estadiamento sistêmico, sabemos que o câncer de mama associado a gestação tende a ser diagnosticado em estágios mais avançados, e assim como as não gestantes, tumores localmente avançados ou na presença de sintomas suspeitos, deve ser realizada uma pesquisa radiológica completa. Em contraste, mulheres que são assintomáticas, axilas clinicamente negativas e estágios iniciais, não requerem essa avaliação formal, necessitando apenas de radiografia de tórax, função renal e hepática e hemograma.

A pesquisa de metástases pulmonares é feita através da radiografia de tórax com proteção abdominal. A avaliação das bases pulmonares é levemente prejudicada quando a gestação está mais avançada, devido a compressão uterina no diafragma. Tomografia de tórax está contra-indicada na gestação (LITTON, et al. 2016)

Ultrassonografia abdominal é a técnica mais segura para avaliação de metástases hepáticas, apesar de ser significativamente menos sensível que a tomografia e ressonância magnética. A ressonância só deve ser utilizada se for necessária alguma informação adicional (FRÉDÉRIC, et al, 2010).

Se existir a suspeita de metástase cerebral, a ressonância magnética é segura e tem boa sensibilidade, porém não deve ser utilizada no primeiro trimestre. Informações sobre a tomografia por emissão de pósitrons (PET) na gestação são limitadas.

A avaliação óssea deve ser feita pela ressonância magnética. A cintilografia óssea não está recomendada se não houver sinais ou sintomas de anormalidades ósseas. A fosfatase alcalina aumenta normalmente durante a gestação por produção placentária, portanto não deve ser utilizada com marcador de metástase óssea (LITTON, et al. 2016).

4.3. Tratamento

No geral, pacientes gestantes com câncer de mama devem ser tratadas com os mesmos protocolos de não gestantes, com algumas modificações para proteção do feto (anexo 5). O tratamento é sempre com visão curativa, portanto não deve ser atrasado devido à gestação.

Embora o término da gestação possa ser considerado durante o planejamento de tratamento, isso não tem sido demonstrado como fator de melhora nos desfechos dessas pacientes (LITTON, et al. 2016.)

A cirurgia é o tratamento local definitivo e tanto a cirurgia da mama quanto da axila durante qualquer trimestre, tem sido associada a riscos fetais mínimos (aborto espontâneo e parto prematuro).

O tratamento cirúrgico indicado para o câncer no primeiro trimestre é a mastectomia radical. O tratamento conservador nesse início está impossibilitado devido a necessidade de radioterapia adjuvante. Dependendo da idade gestacional, o parto poderá ser antecipado para que a radioterapia adjuvante possa ser realizada, sendo um tratamento restrito ao terceiro trimestre.

A mastectomia radical deve ser a escolha quando a paciente decide pela manutenção da gestação, mesmo para pacientes com doença em estágios clínicos I e II, devido às altas chances de não ser necessário o uso de radioterapia. Se a reconstrução mamária for desejada deve ser planejada após o parto (MONTEIRO, et al. 2014).

A equivalência terapêutica da mastectomia e da terapia conservadora (cirurgia conservadora associada a radioterapia), também é verdadeira para pacientes gestantes. A terapia conservadora pode ser utilizada efetivamente se a radioterapia complementar puder ser adiada até o pós-parto.

A radioterapia é usada de rotina no manejo do câncer de mama para otimização do controle de doença local nas pacientes submetidas à cirurgia conservadora e também podem aumentar a sobrevida em pacientes de alto risco submetidas à mastectomia (linfonodos axilares comprometidos e tumores acima de T3).

Existem quatro principais sequelas da radioterapia na gestação: abortamento ou prematuridade, malformações, distúrbios do crescimento e desenvolvimento e efeitos cardiogênicos e hematológicos (ROVERA, et al. 2010).

O estadiamento e a dissecação axilar são importantes componentes da terapia do câncer de mama, provendo informações principalmente prognósticas e aumentando o controle local da doença. Entretanto, o uso da biópsia de linfonodo sentinela na gestação é controverso.

De acordo com o NCCN há dados insuficientes para recomendação da técnica de biópsia de linfonodo sentinela em pacientes gestantes e por isso não deve ser nunca utilizada antes de 30 semanas de gestação. Os dados são escassos e restritos à relatos de caso sobre o uso e dose de marcadores radioativos e exposição fetal (ex: tecnécio), enquanto o azul patente é contraindicado na gestação.

Em adição a estas questões de segurança também não está claro se as vias linfáticas nas mamas de pacientes gestantes estão alteradas, dificultando a identificação do linfonodo sentinela.

A cirurgia não obstétrica pode ser indicada em qualquer estágio da gestação, mas em geral o segundo trimestre é tido como o mais oportuno para aqueles procedimentos que não podem esperar até depois do parto, porque a organogênese já está completa e o risco de parto prematuro é mais baixo do que no terceiro trimestre (CUNHA, 2011)

A segurança da cirurgia e da anestesia não-obstétrica durante a gravidez tem sido bem estabelecida para quase todos os procedimentos cirúrgicos, porém a anestesia possui características clínicas únicas, já que envolve dois pacientes e a fisiologia específica da gravidez. A escolha da anestesia é geralmente guiada por indicações maternas, pelo local e natureza da cirurgia. O objetivo final é promover anestesia segura para a mãe, enquanto simultaneamente minimiza-se o risco de trabalho de parto e parto prematuros, comprometimento e perda fetal.

Até o momento, nenhum dos agentes anestésicos rotineiramente utilizados foi definitivamente identificado como um agente teratogênico, sendo quase todas elas classificadas como B ou C para a gestação pelo *Food and Drug Administration (FDA)* (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação de risco das drogas frequentemente usadas em anestesia (FDA).

Classe Droga	Droga/Classificação FDA
Agente Inalatório	Enflurano/B; Desflurano/B; Sevoflurano/B; Halotano/C; Isoflurano/C
Analgésicos	Oxido Nitroso/*; Cetorolaco/C; Ibuprofen/D
Anestésicos Locais	Lidocaína/B; Ropivacaína/B; Bupivacaína/C;
Antiarrítmicos	Amiodarona/D
Antibióticos	Ampicilina/B; Cefalotina/B
Anticoagulantes	Enoxaparina/B; Heparina/C; Varfarina/X
Anticonvulsivante	Magnésio/A
Antiemético	Ondansetron/B; Prometazina/C; Droperidol/C; Escopolamina/C
Antihipertensivo	Nifedipina/C; Labetalol/C; Esmolol/C; Hidralazina/C; Nitroprussiato/C; Captopril/C - 1º. Semestre e D 2º. Semestre
Estimulante	Cafeína C
Hipnóticos	Cetamina/?; Propofol/B; Tiopental/C; Etomidato/C; Midazolam/D; Lorazepam/D
Opióides	Fentanil/C; Sufentanil/C; Alfentanil/C; Remifentanil/C; Morfina/C; Meperidina/C; Codeína/C
Relaxantes Musculares	Cisatracúrio/B; Atracúrio/C; Succinilcolina/C; Mivacúrio/C; Pancurônio/C; Rocurônio/C; Vecurônio/C
Vasopressores	Vasopressina/C; Epinefrina/C; Efedrina/C; Fenilefrina/C

Os estudos de avaliação prognóstica em gestantes que se submeteram à cirurgia não-obstétrica preconizam apenas um aumento no risco de abortos, restrição do crescimento e na frequência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. Parece ser mais importante evitar hipóxia, hipercapnia, hipocapnia, hipertonia uterina e hipotensão materna durante cirurgia não-obstétrica em grávidas do que se preocupar com a teratogenicidade das drogas anestésicas. Efeitos teratogênicos macroscópicos estruturais e funcionais dos anestésicos rotineiramente usados são provavelmente mínimos e ainda não foram conclusivamente demonstrados em humanos (CUNHA, 2011).

Anestesia geral ou regional tem sido usada com sucesso em gestantes. A anestesia regional evita o risco potencial de falha de intubação e aspiração pulmonar e reduz a exposição do feto a teratógenos potenciais. Nenhuma pesquisa até o momento mostrou superioridade de uma técnica sobre a outra em relação ao prognóstico fetal. A anestesia geral deve incluir pré-oxigenação, denitrogenação completa e indução em sequência rápida com pressão cricóide, evitando-se a hipóxia. Na anestesia regional, quantidade menor de anestésicos locais é necessária para produção de mesmo nível de anestesia em pacientes grávidas que em não-grávidas. (VILAS BOAS, et al. 2009).

Em relação à terapia sistêmica, estudos sugerem que é seguro a administração de vários agentes utilizados no tratamento do câncer de mama, em pacientes gestantes, se iniciados após o primeiro trimestre e, a maioria das gestações resulta em nascimentos com baixos relatos de morbidade em recém-nascidos (SUE, et al. 2015).

Em geral, gestantes recebem a mesma dose de quimioterapia que as não gestantes, ajustadas de acordo com o ganho de peso.

Alteração na distribuição das drogas é esperada na gestação devido a mudanças fisiológicas que ocorrem: aumento de volume sanguíneo e da função hepática e renal o que pode gerar redução da droga ativa; diminuição da motilidade gástrica o que impacta na absorção de drogas via oral; queda da albumina plasmática e a possibilidade do líquido amniótico ser considerado um “terceiro espaço” (WOO, et al. 2016).

Exposição a quimioterápicos no primeiro trimestre de gestação, considerado a organogênese, carrega o maior risco de anormalidades congênitas e cromossômicas,

parto prematuro e abortamento com risco estimado de malformação fetal entre 15-20% (FRÉDÉRIC, et al. 2010).

A incidência de malformações fetais é menor se a quimioterapia for administrada no segundo e terceiro trimestre, mas também pode ser associada a crescimento intrauterino restrito, prematuridade e baixo peso ao nascer (FRÉDÉRIC, et al. 2010).

A quimioterapia tem indicação adjuvante ao tratamento quando o câncer se encontra no estágio IIA ou superior, em tumores com diâmetro superior a 1 cm em mama pequena e na recidiva local. O estágio IIB caracterizado por tumor localmente avançado (T2N1) em mama pequena ou T3 deve ser tratado com quimioterapia neoadjuvante. Também é opção terapêutica adequada para os estádios IV e III na presença de T4, T4d, N2 e N3.

A maioria dos quimioterápicos usados no tratamento do câncer de mama são considerados pelo FDA, categoria D para gestação, porém com maiores complicações associadas ao seu uso no primeiro trimestre. Fora desse período, a maioria dos agentes mostra surpreendentemente um perfil de baixo risco.

O regime quimioterápico mais comumente utilizado em pacientes gestantes com câncer de mama, é baseado no uso das antraciclinas, sendo mais frequente a associação de doxorrubicina com ciclofosfamida (AC), ou fluoracil, doxorrubicina e ciclofosfamida (FAC) (LITTON, et al. 2016).

Embora os estudos mostrem que esses esquemas na gestação são seguros e eficazes se realizados no segundo e terceiro trimestres, existem poucos estudos prospectivos sobre os desfechos a longo prazo em crianças que foram expostas intraútero, como cognição, disfunções cardíacas e fertilidade

Neutropenia neonatal tem sido relatada em crianças em amamentação, cuja as mães estão sendo tratadas com ciclofosfamida, e de forma geral, a amamentação deve ser evitada por mulheres enquanto recebem quimioterapia.

Os taxanos (paclitaxel e docetaxel), são medicamentos antineoplásicos com ação antimetabólica, que parecem melhorar o prognóstico de mulheres com câncer de mama, particularmente as que apresentam acometimento linfonodal

De acordo com o NCCN, o uso de taxanos não está bem estabelecido na gestação, estudos com animais demonstram que estas substâncias podem levar a óbito fetal, crescimento intrauterino restrito, além de problemas relacionados a ossificação. Se forem usados, é recomendado administração semanal de paclitaxel após o primeiro trimestre, porém ainda são necessários mais estudos para avaliar sua segurança e eficácia na gestação.

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal dirigido ao receptor do fator de crescimento epidermal humano 2 (HER2). Quando este receptor é altamente expresso no câncer, ocasiona maior crescimento e proliferação celular, indicando maior agressividade. (Monteiro et al. 2013). Na gestação, são contraindicados, podendo causar oligodramnia/adramnia por efeito no epitélio renal fetal causando diminuição de débito urinário, com consequente hipoplasia pulmonar e anormalidades esqueléticas. Em relação ao desfecho neonatal, além de óbito, também está associado a cardiotoxicidade com redução da fração de ejeção e falência renal. É recomendado seu uso apenas no pós-parto e não indicado a amamentação durante o uso e até 6 meses após a exposição (MIR, et al. 2008).

Em relação a terapia endócrina, com o uso de moduladores do receptor de estrogênio (tamoxifeno) tanto NCCN quanto outros estudos, declaram ser proibido na gestação, por serem associados com sangramento vaginal, aborto, malformações congênitas e morte fetal. Além disso, efeitos a longo prazo da exposição ao tamoxifeno podem aumentar as chances de cânceres ginecológicos.

No pós-parto, o uso de tamoxifeno pode estar associado a supressão da lactação e a sua excreção no leite ainda é desconhecida, portanto deve ser evitado em pacientes que estão amamentando, ou se seu uso for indicado, a amamentação deve ser suspensa (LITTON, et al. 2016)

O uso de inibidores da aromatase (anastrozol), não é utilizado em paciente pré menopausais O seu uso associado à supressão ovariana ainda está em investigação, porém tanto o anastrozol quanto o tamoxifeno são contraindicados na gestação (categoria X do FDA).

Idealmente a quimioterapia deve ser evitada de 3 a 4 semanas antes do parto, para prevenir a mielossupressão transitória neonatal e potenciais complicações como

sepsis e trombocitopenia. Se possível deve ser realizado o parto após 34 semanas de gestação para uma provável maturação pulmonar fetal, reduzindo assim os riscos da prematuridade extrema, e a amamentação está contraindicada (SULE, et al. 2015).

4.4. Prognóstico

Os principais fatores prognósticos do câncer de mama, em geral, são: status axilar; tamanho do tumor; idade; tipo histológico; grau histológico e nuclear; status dos receptores hormonais e status do HER-2.

O impacto e riscos do diagnóstico do câncer de mama na gestação devem ser avaliados em relação à saúde materna e fetal. A raridade dos casos e a impraticabilidade dos estudos randomizados e controlados neste contexto, limitam os dados sobre o prognóstico.

Ainda é controverso dizer se o câncer de mama na gestação tem um pior prognóstico que aqueles em não gestantes. Entretanto, alguns estudos que avaliam os desfechos em mulheres diagnosticadas com o câncer durante a gestação vêm mostrando que não existe impacto significativo na sobrevida.

Amant *et al*, realizou um estudo que comparou 300 mulheres com câncer de mama durante a gestação com 870 mulheres não grávidas no momento do diagnóstico, não mostrou diferença significativa na sobrevida livre de doença e na sobrevida global, comparando fatores prognósticos conhecidos como estágio, idade, receptores hormonais e tipo de tratamento.

Uma meta-análise realizada por Hartman *et al*, mostrou que as mulheres com câncer de mama diagnosticados até 5 anos pós-parto apresentam maior risco de mortalidade e aumento do risco de recorrência da doença comparadas aos controles. Aquelas diagnosticadas pós-parto tiveram pior prognóstico do que as diagnosticadas durante a gestação.

O mecanismo exato ainda é desconhecido mas acredita-se na hipótese de que o ambiente hormonal que caracteriza a gestação pode ser responsável por alterar o prognóstico. Especificamente, tem sido postulado que os altos níveis de hormônio do crescimento presentes na gestação podem exercer efeito sobre as células mamárias

que transitoriamente superexpressam receptores desses hormônios durante esse período (HARTMAN et al. 2016).

Em relação aos desfechos fetais, estudos sugerem que o desenvolvimento dessas crianças não difere das outras, se comparadas a idade gestacional, apesar de existirem poucos estudos a longo prazo. Também não se sabe ao certo sobre o risco de desenvolvimento de câncer nessas crianças expostas a quimioterapia intra-útero.

Um estudo com 129 crianças nascidas de mães diagnosticadas com câncer durante a gestação, o desenvolvimento geral, cardíaco e cognitivo, foram equivalentes aos controles numa média de acompanhamento de 22 meses (LITTON, et al. 2016).

4.5. Follow up

Cerca de três milhões de mulheres têm histórico de câncer de mama, o que constitui 42% da população feminina sobrevivente de câncer.

Pacientes que vivem décadas além do câncer experimentam os problemas normais do envelhecimento, que são frequentemente compostos pelos efeitos a longo prazo de ter tido câncer e da terapia contra o câncer. Essas pacientes correm o risco de recorrência do câncer de mama (o que é mais comum nos primeiros cinco anos, podendo ocorrer até mesmo décadas após o tratamento), um novo câncer primário da mama, outro tipo de câncer e efeitos adversos de curto e longo prazo do tratamento. Questões adicionais para os sobreviventes de câncer estão relacionadas a aspectos psicológicos, genéticos reprodutivos e sociais.

O acompanhamento das pacientes após o tratamento do câncer de mama associado a gestação, não difere daquelas não gestantes. Nos primeiros três anos as pacientes devem ser acompanhadas trimestralmente, nos próximos dois anos consultas semestrais, e após cinco anos, anuais.

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), propõe um protocolo de acompanhamento que é o mais amplamente utilizado, que consiste em: história e exame físico, educação do paciente, exames de imagem, aconselhamento genético e avaliação laboratorial (Anexo 6).

Sugere-se que a atividade física, os hábitos alimentares, os padrões de sono e de comportamento, e todos os meios não farmacológicos e não cirúrgicos de controle das doenças são preliminares essenciais na proposta de estilo de vida saudável para mais saúde e bem-estar e, de forma específica, na prevenção do câncer e na gestão dos agravos oncológicos, e devem ser encorajados a todas as pacientes.

4.6 Gestação após o câncer

Um outro desafio para os médicos são as mulheres que foram previamente diagnosticadas e tratadas de câncer e desejam engravidar. Essas mulheres tendem a se perguntar se a gestação pode afetar negativamente seu prognóstico e quanto devem esperar para conceber após a cessação do tratamento.

Em sua grande maioria, os estudos concluem que mulheres que engravidam após um tratamento satisfatório para o câncer de mama, não possuem piora no seu prognóstico.

O intervalo ótimo entre o diagnóstico e tratamento e uma nova gestação com segurança ainda está em debate, porém a maioria dos estudos sugere um intervalo mínimo de 2 anos, baseado no princípio de que esse é o tempo em que ocorre os principais casos de recorrências (RONN et al. 2015).

Kranick *et al*, fizeram um estudo em 2010, comparando o prognóstico de paciente com câncer de mama que tiveram uma gestação subsequente com as que não gestaram e foram analisadas de acordo com idade e estágio no diagnóstico, meses de sobrevida e status de recorrência. Após análises dos dados, não houve aumento do risco de recorrência ou de morte nos 12 meses de acompanhamento.

Uma meta-análise de Azim *et al*, em 2012, constatou que a gravidez após o câncer de mama é segura e de fato aquelas que ficam grávidas após esse diagnóstico tinham melhores resultados em relação a sobrevida em comparação com aquelas que não engravidaram.

Vários outros estudos e meta-análises chegam a essa mesma conclusão, mostrando que as pacientes que ficaram posteriormente grávidas tiveram risco reduzido de morte, recorrência e um melhor prognóstico no geral (HARTMAN et al. 2016).

Um fato a ser analisado como viés desses resultados é a questão do “efeito saudável”, que sugere que as mulheres com resultados mais favoráveis são mais prováveis de conceber do que aquelas que tiveram recorrência após o diagnóstico, sendo questionado se o melhor resultado observado não possa ser um reflexo de seleção dessas pacientes.

Paciente com tumores hormonais positivos, que fazem uso de tamoxifeno no tratamento, são aconselhadas a aguardarem pelo menos três meses após o término da medicação para engravidarem, devido aos riscos de teratogenicidade, e aquelas tratadas com transtuzumabe devem aguardar no mínimo 7 meses (RUDDY et al. 2016).

A organização mundial de saúde (OMS), possui um *guideline* de elegibilidade dos métodos anticoncepcionais de acordo com o perfil de cada paciente, e não permite o uso de métodos contraceptivos hormonais em mulheres com câncer de mama atual ou prévio. O melhor método não hormonal a ser utilizado nessas pacientes (preservativo, DIU de cobre, laqueadura), deve ser discutido em conjunto (médico e paciente), para que seja uma escolha eficaz e condizente com o estilo de vida de cada uma.

Em relação à gestação após o tratamento do câncer, também deve ser lembrado que a sobrevivência das células germinativas poderá ser afetada pelas diferentes drogas quimioterápicas.

A quimioterapia para o câncer de mama geralmente tem um efeito colateral gonadotóxico, com alvo nos oócitos, que é comum para medicamentos usados para muitos outros tipos de câncer. Consequentemente, estão reduzidos os oócitos disponíveis para ovulação, portanto o potencial de fertilidade também é reduzido e pode ser completamente perdido (RONN et al. 2015).

O exato mecanismo da toxicidade ovariana induzida pela quimioterapia ainda está em questão. No entanto, a magnitude do impacto está fortemente relacionada ao tipo de quimioterápico utilizado, à dose e à idade do paciente na administração.

Os agentes alquilantes como a ciclofosfamida, são capazes de induzir dano gonadal permanente pela inibição da síntese proteica, do DNA e do RNA, e é o agente quimioterápico mais comumente responsabilizado por causar dano às células da

granulosa, mas o grau deste dano é dose-dependente. As antraciclinas possuem um risco moderado e o taxanos possuem efeitos ainda questionáveis em relação a fertilidade. Os agentes anti-HER2 não tem demonstrado toxicidade ovariana significativa (PIAZZA et al. 2011).

Estudos têm mostrado que simultâneo ao déficit da função ovariana após o tratamento com quimioterápicos existe também significativa redução da libido e da função sexual, pela simultânea queda da produção androgênica e estrogênica dos ovários. A amenorreia induzida após o emprego de quimioterápicos poderá se resolver espontaneamente com o retorno da função ovariana à normalidade, mas este retorno dependerá essencialmente da idade das pacientes. Pacientes com idade superior a 25 anos têm maior risco de desenvolverem falência ovariana precoce, e este risco será 12 vezes maior após a idade de 30 anos, conforme estudos de Andrieu *et al.*, Schilsky *et al.* e Larsen *et al.*

Vários métodos foram desenvolvidos ou estão sob investigação para preservação da fertilidade em mulheres. A criopreservação de embriões ou de oócitos é uma abordagem comprovada, enquanto a criopreservação de tecido ovariano é considerada experimental (CARDONICK, 2016).

Um dos desafios na criopreservação para pacientes com câncer é o desafio específico do tempo da estimulação ovariana controlada. O novo diagnóstico de câncer muitas vezes surge instintivamente com a pressão de iniciar o tratamento o mais rápido possível. No entanto, a criopreservação deve ser realizada previamente e a estimulação dos ovários é um processo que dura cerca de 2 semanas (ANDERSEN et al. 2012).

Existe outro desafio único específico para a criopreservação em pacientes com câncer de mama, pois a estimulação ovariana que é habitualmente feita com antagonistas do GnRH, é um processo que estimula alterações hormonais, particularmente com aumento do estrogênio em níveis suprafisiológicos e até 10-15 vezes o normal. Isso pode ser particularmente preocupante no câncer de mama com receptor de estrogênio positivo, com o medo de agravar a doença. Protocolos de estimulação alternativos foram desenvolvidos com tamoxifeno ou inibidores da aromatase, que induzem a ovulação, mas ainda exercem suas propriedades antiestrogênicas, seja no próprio receptor de estrogênio ou diminuindo os níveis de pico de estradiol durante a

estimulação ovariana controlada. Ambos mostraram sucesso sozinhos e em combinação com gonadotrofinas para estimulação adicional (RONN et al. 2015).

O tempo de encaminhamento para especialistas em fertilidade, tempo do ciclo menstrual e a preparação que leva à estimulação dos ovários pode ser um atraso adicional de 2 a 6 semanas no início do tratamento do câncer, por isso deve ser prontamente sugerida para a paciente assim que o diagnóstico for estabelecido.

5. DISCUSSÃO

Como visto na revisão bibliográfica, o câncer de mama que ocorre no cenário de uma gestação, tende a ser diagnosticado em um estágio mais avançado, sendo que o sinal clínico mais comum é um nódulo palpável aparentemente benigno (MIDDLETONM et al. 2003).

As alterações fisiológicas da mama durante a gestação dificultam a avaliação da mama, com diminuição da especificidade do exame físico. Além disso, os obstetras geralmente estão com a atenção direcionada a gestação e ao desenvolvimento fetal.

Em relação aos exames de imagem, a mamografia apresentou baixa sensibilidade no diagnóstico, em contrapartida, a ecografia mamária se mostrou um excelente método de imagem para o diagnóstico e diferenciação entre lesão benignas e malignas durante a gestação (CÓRDOBA, et al. 2013).

A maioria dos estudos sobre as características histológicas reportam que o tipo predominante é o carcinoma ductal infiltrante e os tumores de alto grau são muito frequentes, o que também pode explicar em parte a alta porcentagem de pacientes que apresentam doenças metastáticas. A porcentagem de receptores hormonais e de tumores HER-2 positivos é semelhante para a população em geral (MIDDLETONM et al. 2003).

Apesar de estágios mais avançados da doença e tumores mais agressivos, o prognóstico das pacientes com câncer de mama durante a gestação, é semelhante ao das mulheres não grávidas da mesma idade estágio clínico.

O tratamento do câncer de mama durante a gravidez engloba muitos dilemas terapêuticos e uma abordagem multidisciplinar é fundamental para otimizar os resultados para mãe e o feto.

Como visto na maioria dos estudos, a gestação não tem efeito significativo sobre o curso da doença, portanto a interrupção da gestação não melhora o prognóstico. A interrupção deve ser uma decisão pessoal e não uma indicação médica (CÓRDOBA, et al. 2013).

Gestantes portadoras de neoplasias operáveis no início da gestação (primeiro trimestre), a mastectomia com dissecação axilar é o procedimento de escolha quando

possível, seguindo-se o tratamento adjuvante protocolar no momento mais adequado e seguro (MENDONÇA, et al. 2012).

A quimioterapia durante a gestação deve ser administrada a partir do segundo trimestre com antraciclinas, drogas que mais existem estudos de segurança na gestação. Antes de cada ciclo de quimioterapia a paciente deve ser avaliada pelo seu obstetra, para evitar complicações.

A administração de quimioterápicos deve ser evitada após 35 semanas de gestação ou 3 semanas antes do dia previsto do parto, para evitar complicações hematológicas durante o parto. Não há evidências significativas de aumento de malformações e o seguimento a longo prazo das crianças parece indicar que não existem sequelas no crescimento e desenvolvimento (CÓRDOBA, et al. 2013).

A administração de taxanos durante o segundo e terceiro trimestres parece viável, porem o uso rotineiro não é recomendado pois os dados de segurança e estudos ainda são escassos. Em relação ao uso do transtuzumabe, é contraindicado na gestação devido a risco de adramnia e falência renal.

A incidência de parto prematuro é maior do que a esperada na população normal, provavelmente devido a interrupção da gestação na maioria das vezes com 35/37 semanas, uma vez que o pulmão fetal já tenha atingido a maturação, para reduzir o risco de exposição intra-uterina a quimioterapia.

O follow-up dessas pacientes não difere daquelas com câncer de mama não associado a gestação, e seguem protocolos semelhantes.

Em relação a gestação após o câncer, um assunto ainda bastante controverso, a maioria dos estudos concluem que mulheres que engravidam após um tratamento satisfatório para o câncer de mama, não possuem piora no seu prognóstico, tendo como um intervalo mínimo de 2 anos após o tratamento para uma nova gestação com segurança (RONN et al. 2015).

6. CONCLUSÃO

O câncer de mama associado a gestação continua sendo um assunto bastante controverso e sua incidência tende a aumentar quanto mais as mulheres postergam a gestação para uma idade mais avançada, tendência muito comum no mundo atual.

O diagnóstico é dificultado por conta de todas as alterações fisiológicas na estrutura da mama durante a gestação, tendo impacto na sensibilidade e especificidade do exame físico e de imagem.

Apesar de tudo, um tratamento eficaz é possível, de preferência com um plano de cuidado que integre o bem-estar físico e mental das pacientes, assim como a saúde fetal e deve ser o mais próximo possível dos protocolos estabelecidos para pacientes não grávidas.

A cirurgia da mama pode ser feita com segurança na gestação durante todos os trimestres e é o padrão ouro de tratamento inicial. Radioterapia não deve ser indicada durante a gestação devido a alto risco de comprometimento fetal, porém a quimioterapia pode ser utilizada a partir do segundo trimestre. O uso de transtuzumabe e tamoxifeno deve ser sempre evitado.

O manejo de um caso de câncer de mama na gestação é um desafio, considerando todos os riscos para a mãe e o feto e todas as mudanças fisiológicas provocadas pela gestação que interferem desde o diagnóstico até o tratamento, portanto uma equipe multidisciplinar em cooperação deve ser sempre priorizada para se alcançar um tratamento eficaz, com menor risco possível.

É esperado que mais estudos sejam realizados e que futuras evidências venham para solucionar problemas e sustentar condutas em todo o manejo do câncer de mama durante a gestação.

7. ANEXOS

Anexo 01 – Estadiamento TNM para câncer de mama, categoria T.

Categoria	Critério
Tx	Tumor não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis (CDIS)	Carcinoma Ductal in situ
Tis (Paget)	Doença de Paget do mamilo isolada, sem tumor invasivo associado no parênquima mamário.
T1	Tumor $\leq 20\text{mm}$
T1mi	Tumor $\leq 1\text{mm}$
T1a	Tumor $>1\text{mm}$ e $\leq 5\text{mm}$
T1b	Tumor $>5\text{mm}$ mas $\leq 10\text{mm}$
T1c	Tumor $> 10\text{mm}$ mas $\leq 20\text{mm}$
T2	Tumor $> 20\text{mm}$ e $\leq 50\text{mm}$
T3	Tumor maior que 50mm
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta para a parede torácica e / ou para a pele (ulcerações ou nódulos macroscópicos); A invasão da derme por si só não se qualifica como T4
T4a	Extensão para a parede torácica; Exceto invasão/ adesão ao músculo peitoral
T4b	Ulceração e / ou nódulos satélites macroscópicos ipsilaterais e / ou edema (incluindo peau d'orange) da pele que não atende aos critérios de carcinoma inflamatório
T4c	T4a e T4b somados
T4d	Carcinoma inflamatório

Anexo 02 – Estadiamento TNM para câncer de mama, categoria N.

Categoria	Critério
cNx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados (remoção prévia)
cN0	Sem metástase linfonodal ao exame clínico
cN1	Metástases para nódulos linfáticos axilares móveis ipsilaterais nível I e II
cN2	Metástases em linfonodos axilares ipsilaterais nível I e II que são clinicamente fixos ou confluentes; Ou nos linfonodos mamários internos ipsilaterais sem metástases nos linfonodos axilares.
cN2a	Metástase em linfonodos axilares ipsilaterais, nível I e II fixos um ao outro (em camadas) ou a outras estruturas.
cN2b	Metástases apenas nos linfonodos mamários internos ipsilaterais sem metástases nos linfonodos axilares
cN3	Metástase infraclavicular ipsilateral (nível III axilar) com ou sem envolvimento dos linfonodos axilares nível I e II; Ou em linfonodos mamários internos ipsilaterais com metástases axilares de nível I e II; Ou metástases supraclaviculares ipsilaterais com ou sem envolvimento axilar ou do linfonodo mamário interno
cN3a	Metástase para linfonodos infraclavicular ipsilaterais
cN3b	Metástase ipsilateral para linfonodos da mama interna e axilares
cN3c	Metástase para linfonodos supraclavicular
pNx	Linfonodos não podem ser avaliados (remoção prévia ou não enviados a patologia)
pN0	Sem metástase linfonodal ou apenas células tumorais isoladas (CTI)
pN0(i+)	Apenas CTI (aglomerados celular <0.2mm)
pN0(mol+)	Achados positivos em PCR, sem CTI
PN1	Micrometástases ou metástases em 1-3 linfonodos axilares; e/ou linfonodos mamários internos clinicamente negativos com micro ou macrometástases por biópsia de linfonodo sentinela
pN1mi	Micrometástase (\pm 200 células, >que 0.2mm e < 2mm)
pN1a	Metástase em 1-3 linfonodos axilares, pelo menos uma metástase >2mm
pN1b	Metástase ipsilateral em linfonodo mamário interno (exceto CTI)

pN1C	pN1a e pN1b combinados
pN2	Metástases em 4-9 linfonodos axilares; ou gânglios linfáticos mamários internos ipsilaterais positivos por imagem na ausência de metástases dos linfonodos axilares
pN2a	Metástase em 4-9 linfonodos axilares (pelo menos um depósito de tumor >2mm)
pN2b	Metástases em linfonodos mamários internos clinicamente detectados com ou sem confirmação microscópica; com linfonodos axilares patologicamente negativos
pN3	Metástase em 10 ou mais linfonodos, ou em linfonodo infraclavicular (nível III) ou supraclavicular ipsilateral, ou em mais de 3 linfonodos axilares e micro ou macrometástases por biópsia de linfonodo sentinela clinicamente negativa em linfonodos mamários internos ipsilaterais;
pN3a	Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos um depósito tumoral > 2,0 mm); Ou metástases aos linfonodos infraclaviculares (nível III)
pN3b	pN1a ou pN2a na presença de cN2b (linfonodos mamários internos positivos por imagem); Ou pN2a na presença de pN1b
pN3c	Metástase em linfonodo supraclavicular ipsilateral

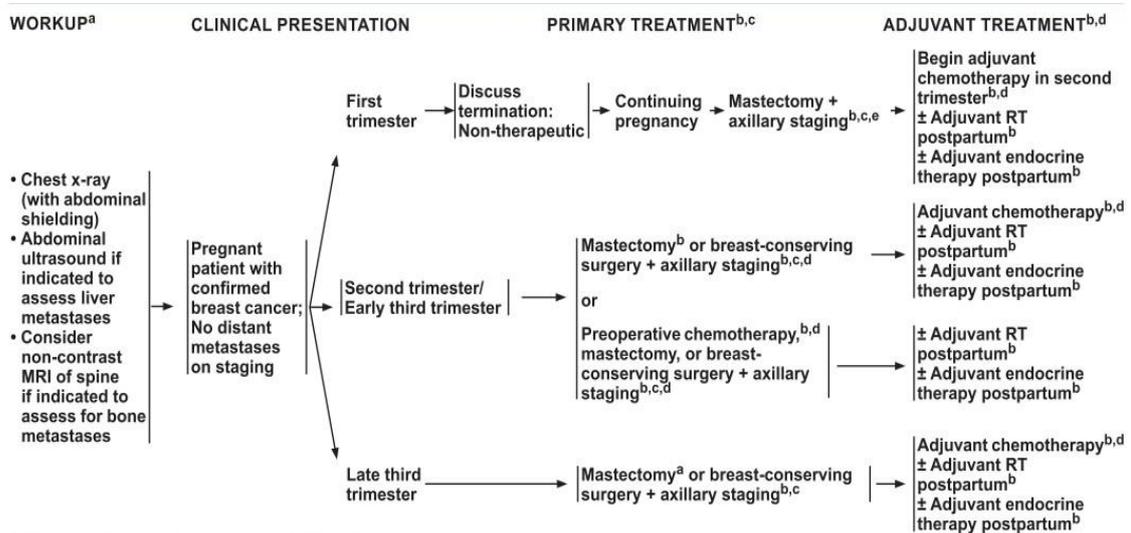
Anexo 03 – Estadiamento TNM para câncer de mama, categoria M.

Categoria	Critério
M0	Sem evidencia de metástase clínica ou radiológica de metástase a distancia
cM0(i+)	Sem evidência clínica ou radiológica de metástases à distância na presença de células tumorais e nem depósitos < 0,2 mm detectado microscopicamente ou usando técnicas moleculares no sangue circulante, medula óssea ou outro tecido ganglionar não regional em um paciente sem sintomas ou sinais de metástases
M1	Metástases distantes detectadas por meios clínicos e radiográficos e / ou metástases histologicamente comprovadas >0,2 mm (pM)

Anexo 04 – Estadiamento clínico baseado no TNM

Estagio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1(mi)	M0
	T11	N1(mi)	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	qualquer N	M1

Anexo 05 – Esquematização do NCCN 2021 para tratamento do câncer de mama na gestação.



^a CT scans and nuclear imaging are contraindicated during pregnancy.

^b Considerations and selection of optimal local therapy and systemic therapy are similar to that recommended in non-pregnancy-associated breast cancer; see other sections of this guideline. However, the selection and timing of chemotherapy, endocrine therapy, and RT is different in the pregnant versus non-pregnant patient (See Discussion). Chemotherapy should not be administered during the first trimester of pregnancy, and RT should not be administered during any trimester of pregnancy. Coordination is recommended between the oncology and obstetrics teams to plan the optimal timing of systemic therapy administration during pregnancy. Most experience with chemotherapy during pregnancy for breast cancer is from regimens that utilize various combinations of doxorubicin, cyclophosphamide, and fluorouracil. Considerations for postpartum chemotherapy are the same as for non-pregnancy-associated breast cancer.

^c Use of blue dye is contraindicated in pregnancy; radiolabeled sulfur colloid appears to be safe for sentinel node biopsy in pregnancy. See [Surgical Axillary Staging \(BINV-D\)](#).

^d There are limited data on the use of taxanes during pregnancy. If used, the NCCN Panel recommends weekly administration of paclitaxel after the first trimester if clinically indicated by disease status. The use of anti-HER2 therapy is contraindicated during pregnancy.

^e If late first trimester, may consider preoperative chemotherapy in the second trimester.

Anexo 06 – Resumo de acompanhamento proposto pela ASCO 2012

Modo de vigilância	Recomendação
História/ exame físico	História clínica e exame físico cuidadoso a cada 3-6 meses nos 3 primeiros anos, 6-12 meses nos próximos 2 anos, e anualmente após.
Educação do paciente	Orientar os pacientes quanto aos sintomas de recorrência incluindo novos nódulos, dor óssea, dor torácica, dispneia, dor abdominal ou dor de cabeça persistente.
Aconselhamento genético	Mulheres com alto risco de câncer de mama familiar devem ser referenciadas para aconselhamento genético. São elas: Descendência Ashkenazi Jewish; história de câncer de ovário em qualquer idade (na paciente ou parente de primeiro e segundo grau); qualquer parente de primeiro grau com câncer de mama diagnosticado antes dos 50 anos de idade; 2 ou mais parentes de primeiro e segundo grau diagnosticados com câncer de mama bilateral; história de câncer de mama em parente do sexo masculino.
Auto exame da mama	Todas as mulheres devem fazer o auto exame da mama mensalmente.
Mamografia	Primeira mamografia após 6 meses da última radioterapia e as subseqüentes a cada 6-12 meses.
Exame pélvico	Acompanhamento ginecológico geral é recomendado para todas as mulheres. Pacientes que fazem uso de tamoxifeno tem risco aumentado para câncer de endométrio e devem ser orientadas a reportar qualquer sangramento vaginal.
Coordenação do cuidado	O risco de recorrência do câncer de mama continua após 15 anos do primeiro tratamento. Cuidado contínuo dessas pacientes é recomendado e que seja feito por um médico com experiência na área. Acompanhamento conjunto com oncologista deve ser considerado especialmente nos pacientes que estão em uso de terapia endócrina adjuvante.
Não recomendado	
Exames de sangue	Contagem de células sanguíneas e exames de sangue de rotina não são recomendados rotineiramente no acompanhamento das pacientes.
Exames de imagem	Raio X de tórax, cintilografia óssea, ultrassonografia do fígado, PET scan e ressonância magnética da mama não são recomendados de rotina no acompanhamento das pacientes.
Marcadores tumorais	O uso de marcadores tumorais como CA 15-3, CA 27.29 e CEA não são recomendados de rotina no acompanhamento das pacientes.

REFERÊNCIAS

ANTYPAS, Christos et al. Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology bio. Phys.*, v. 40, n. 4, p. 995-999, 1998.

BOAS, Walkiria Wingester Vilas; LUCENA, Michele Reis; RIBEIRO, Renata da Cunha. Anestesia para cirurgia não obstétrica durante a gravidez. *Revista de Medicina de Minas Gerais*, v. 19, p. 70-79, 2009.

CARDONICK, Elice H. Overview of infertility and pregnancy outcome in cancer survivors. *Uptodate*, 2016.

CÓRDOBA, Octavi et al. Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *The Breast*, v. 22, p. 515-519, 2013.

COSTA, Carmen Lucia Resende et al. Câncer de mama durante a gestação: revisão bibliográfica. *HU Revista, Juiz de Fora*, v.32, n. 4, p. 109-114, 2006.

CUNHA, Alfredo de Almeida. Anestesia durante a gravidez: métodos, indicações e complicações. *FEMINA*, v. 39, n. 1, 2011.

ESSERMAN, Laura J; JOE, Bonnie N. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. *Uptodate*, 2016.

FRÉDÉRIC, Amant et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *European Journal Of Cancer*, v.46, -. 3158-3168. 2010.

GENTILINI, O. et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *EJSO*, v.31, p.232-236, 2005.

GENTILINI, O. et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Annals of Oncology*, v.15, p.1348-1351, 2004.

GIULIANO, Armando et al. Breast Cancer-Manjor Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer Journal Clin.* v.67, p. 290-303. 2017.

GIANCALONE, Pierre-Ludovic; LAFFARGUE, Francois; BÉNOS, Paul. Chemotherapy for Breast Carcinoma During Pregnancy: A French National Survey. *American Cancer Society Journals*, v.86, p.2266-2272, 1999.

GRADISHAR, William J. et al. Breast cancer during pregnancy. *NCCN Guidelines Breast Cancer*. Version 3.2021.

HAHN, Karin M. E. et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *American Cancer Society Journals*, v. 107(6), p.1219-1226, 2006.

HARTMAN, Emily K.; ESLICK, Guy D. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* v.160(2), p.347-360, 2016.

KRANICK, Julie A. et al. Is pregnancy after breast cancer safe? *Breast Journal*, v. 16(4), p.404-411, 2010.

LITTON, Jennifer K.; THERIAULT, Richard. Gestational breast cancer: Epidemiology and diagnosis. *UpToDate*.2016.

LITTON, Jennifer K.; THERIAULT, Richard. Gestational breast cancer: Treatment. *UpToDate*.2016.

MARTINS, Maria Marta; LUCARELLI, Adrienne Pratti. Câncer de mama e gestação. *FEMINA*, v.40, n.4, p.203-107, 2012.

MENDONÇA, Gabriel Soares et al. Câncer de Mama e Gestação: Relato de Caso e Revisão de Literatura. *Revista Científica da FMC*, v.8, n.2, 2012.

MIDDLETON, Lavinia P. et al. Breast Carcinoma in Pregnant Women: Assessment of Clinicopathologic and Immunohistochemical Features. *American Cancer Society Journals*, v.98, p.1055-1060, 2003.

MIR, O. et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Annals of Oncology*, v.19, p.607-613, 2008.

MOLCKIVSKY, Andrea; MADARNAS, Yolanda. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat*, v.108, p.333-338, 2008.

MONTEIRO, Denise Leite Maia et al. Câncer de mama na gravidez e quimioterapia: revisão sistemática. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v.59, p.174-180, 2013.

MONTEIRO, Denise Leite Maia et al. Câncer de mama na gravidez: diagnóstico e tratamento. *Revista HUPE, Rio de Janeiro*, v.13, p.67-71, 2014.

RONN, Ruth; HOLZER, Hananel. Breast cancer and fertility: an update. *Current Opinion Support Palliant Care*, v.9, p.285-293. 2015.

ROVERA, Francesca et al. Breast Cancer in Pregnancy. *The Breast Journal*, v.16, p.22-25, 2010.

RUDDY, Kathryn J.; PARTRIDGE, Ann H. Aproach to the patient following treatment for breast cancer. *UpToDate*.2016

STENSHEIM, Hanne et al. Cause-Specific Survival for Women Diagnosed With Cancer During Pregnancy or Lactation: A Registry-Based Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, v.17, n.1, p.45-50, 2009.

SULE, Emmanuel A.; EWEMADE, F. Management of pregnancy associated breast cancer with chemotherapy in a developing country. *International Journal of Surgery Case Reports*, v.17, p.117-120, 2015.

TAGHIAN, Alphonse; EL-GHAMRY, Moataz; MERAJVER, Sofia. Overview of the treatment of newly diagnosed, non-metastatic breast cancer. *UpToDate*. 2016.

VENKATARAMAN, Shambhavi; SLANETZ, Priscilla. Breast imaging for cancer screening: Mammography and ultrasonography. *UpToDate*. 2016.

WOO, Juanda C.; YU, Taechin; HURD, Thelma C. Breast Cancer in Pregancy: a literature review. *Arch Surg*, v.138, p.91-99, 2003.

YANG, Wei Tse et al. Imaging of Breast Cancer Diagnosed and Treated with Chemotherapy during Pregnancy. *Radiology*, v.239, n.1, p.52-59, 2006. Gestação após o cancer