

DANIELE SILVA FURTADO

CANCÊR DE MAMA NO CICLO GRAVÍDICO  
PUERPERAL.  
RELATO DE CASO.

Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a  
conclusão no curso de graduação em  
Medicina.

FLORIANÓPOLIS

1998

DANIELE SILVA FURTADO

CANCÊR DE MAMA NO CICLO GRAVÍDICO  
PUERPERAL.  
RELATO DE CASO.

Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a  
conclusão no curso de graduação em  
Medicina.

Coordenador do Curso: Prof. Dr. Edson Cardoso  
Orientador: Prof. Dr. Carlos Gilberto Grippa

FLORIANÓPOLIS

1998

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à "Deus" por tudo, e por mais um, dos objetivos alcançados. Aos meus pais, avós, namorado e amigos, pelo crédito e apoio nos momentos difíceis e de êxito, contribuindo para minha formação.

À Maria Aparecida Domingues, do CEPON e laboratório do Hemosc, pela dedicação, amizade e grande contribuição para este trabalho.

Ao orientador, Dr. Carlos Gilberto Crippa, pela paciência e por acreditar no resultado deste trabalho.

# ÍNDICE

Introdução.....	1
Objetivo .....	3
Método.....	4
Discussão.....	6
Referências.....	32
Resumo.....	37
Summary.....	38

## 1. INTRODUÇÃO

Considera-se câncer de mama associado à gravidez, quando ele é reconhecido durante a gestação e até um ano após o parto, quer a paciente tenha amamentado ou não.<sup>1</sup>

A associação de câncer de mama, no ciclo gravídico puerperal rara, porém quando ocorre, surgem problemas éticos e terapêuticos.<sup>2</sup> A incidência, varia entre 1,5% à 4% de todos os cânceres de mama diagnosticados, é encontrado em aproximadamente 0,03% de todas as gestações.<sup>3</sup> O câncer de mama ocorre em 75% as vezes, em mulheres acima dos 40 anos e em torno de 2,8% em mulheres com idade inferior aos 30 anos, período em que ocorre o maior número de gravidezes.<sup>4</sup>

A etiologia do câncer de mama é desconhecida. não existem evidências, que o relacionem à gravidez, tanto na etiologia, quanto na progressão da doença.

Quanto a classificação histológica, é semelhante ao das mulheres fora do ciclo gravídico, e na grande maioria dos casos, mais de 80%, é de carcinoma ductal invasor.<sup>5</sup>

Em relação ao diagnóstico, as alterações fisiológicas provocadas pela gravidez, dificultam tanto o diagnóstico clínico quanto o radiológico, o que , aliado à tendência do médico e da paciente em postergar qualquer intervenção para depois do parto, leva à um retardo diagnóstico e conseqüente diminuição da sobrevida.<sup>6</sup>

Além destas dificuldades, os exames subsidiários, como mamografia, ultrassonografia, e citologia aspirativa, apresentam mais falhas, devido as modificações fisiológicas, que se caracterizam por aumento da radiodensidade, hiper celularidade e vascularização.<sup>7,8</sup>

Segundo a literatura, mais de 80% dos cânceres de mama durante a gestação, costumam ser receptores hormonais negativos.<sup>29,30</sup>

O tratamento a ser adotado, depende tanto do período gestacional, como no estágio na qual se encontra a doença. cada caso é único a ser resolvido individualmente.

Quanto a conduta durante a gravidez, uns aconselham abortamento no primeiro trimestre e no último trimestre, parto, outros afirmam que não deve ser realizada a interrupção da gestação, pois o curso clínico e o tempo de sobrevivência não se alteram, exceto nos casos de péssimo prognóstico, no qual se impõe um tratamento mais radical e imediato.<sup>11</sup>

A complementação com radioterapia ou quimioterapia, encontra diversos pareceres. um criterioso julgamento clínico, deve decidir se é conveniente ou não, a interrupção da gravidez, para tratamento coadjuvante.<sup>2</sup>

Quanto ao bloqueio da lactação, também não há evidências de que a supressão do aleitamento, resulte num melhor prognóstico.<sup>6</sup>

Enfatizamos a importância do exame clínico das mamas no pré-natal, fazendo parte da propedêutica no estado gestacional.

Neste trabalho, é apresentado e discutido, um caso de câncer de mama, tipo ductal infiltrante, variante medular, diagnosticada e tratada no puerpério, durante a lactação.

## 2- OBJETIVOS

Este trabalho tem por objetivos:

- Relatar um caso de câncer de mama associado à gravidez.
  
- Através de uma análise da literatura, discutir os principais aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento, prognóstico de câncer de mama na gravidez, e à respeito de gravidez subsequente ao tratamento de carcinoma mamário.
  
- Enfatizar a importância do exame clínico das mamas no pré-natal, fazendo parte da propedêutica, no estado gestacional. X
  
- Ressaltar a importância de se implantar um protocolo, para diagnóstico e tratamento de câncer de mama, associado a gravidez, para o serviço de mastologia e obstetrícia do hospital universitário de Florianópolis !

### 3. MÉTODO

S.T.S., 34 anos, branca, casada, do lar, natural de Vidal Ramos e procedente de Florianópolis, sem internações anteriores. Gesta I/ para 0/ aborto, menarca aos 11 anos, sem história familiar de câncer de mama, nega fumo ou álcool. Foi atendida na Maternidade do Hospital Universitário de Santa Catarina, em 10/10/1997, com 41 semanas de gestação, queixando-se de nódulo de mama direita, percebido por ela, à partir do quarto mês de gestação. Notou crescimento progressivo, consultando diversos médicos, os quais, não realizaram os devidos procedimentos diagnósticos. À partir do oitavo mês de gestação, evoluiu com drenagem de secreção piosanguinolenta, em moderada quantidade. Ao exame físico, constatou-se a presença de nódulo localizado no QSE de mama direita, endurecido e doloroso, com característica de lesão cística, medindo 1,5 cm, axilas livres. À expressão, presença de leite em ambas as mamas. Foi realizado cesária, em 10/10/1997, RNT/GIG/vigoroso, peso: 4470g, E: 54cm, PC: 37cm, capuro: 40 semanas, apgar: 9/9. Durante o puerpério, foram realizadas drenagem de secreção, com punção aspirativa e USG mamária, na qual demonstraram, presença de cisto em QSE da mama direita. Após, foram solicitados, mamografia e novo USG, que demonstraram presença de abscesso na mesma localização. Paciente teve alta hospitalar, em 16/10/1997 e retornou para novas investigações. Realizou biópsia de nódulo, em QSE de mama direita, em 19/11/1997, constatando-se carcinoma ductal, de padrão medular. Foram solicitados os seguintes exames para estadiamento clínico: RX de tórax e de esqueleto, hemograma, plaquetas, PU, provas de coagulação e de função hepática, glicemia de jejum, que se mostraram sem anormalidades. Foi classificada como T<sub>3</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>, estágio IIb. Interrompeu a lactação, uma semana antes da cirurgia, tendo amamentado somente, na mama esquerda. Submetida à mastectomia radical modificada à madden, com esvaziamento axilar, em

11/12/1997. Enviada peça cirúrgica, ao exame anatomopatológico: carcinoma ductal infiltrante, variante medular, medindo 5,5 / 6 / 5 cm, de contorno bem delimitado, sem sinais de invasão angiolinfática, ausência de extensão neoplásica para pele de mama e mamilo, hiperplasia gestacional (secretora) no restante do parênquima mamário. Ausência de metástases para 25 linfonodos isolados nos níveis I, II e III. Encaminhada ao CEPOM (centro de pesquisas oncológicas de Florianópolis), para realização de 6 sessões de quimioterapia com CMF, radioterapia em plastrão, na dose de 5000 cGy. O tratamento foi interrompido, devido à intercorrência de colelitíase e pancreatite edematosa, na qual, realizou cirurgia em 12/12/1998. Paciente vem sendo acompanhada, pelo setor de mastologia, do Hospital Universitário, e até o momento, não apresentando manifestações clínicas, laboratoriais ou radiológicas, sem sinais de recidiva tumoral. Optou como método contraceptivo, a colocação de DIU, em 14/04/1998. Paciente foi avaliada, pela cirurgia plástica e mastologistas do hospital universitário de Florianópolis, e aguarda plano cirúrgico, para possível reconstrução de mama direita, e mamoplastia redutora de mama esquerda, por complicações posturais.

## 4. DISCUSSÃO

A associação de câncer de mama, no ciclo gravídico puerperal, implica em problemas éticos e terapêuticos. Éticos, porque a presença do feto, induz a possibilidade de interrupção da gravidez, e leva a pensar nos possíveis efeitos danosos, causados pelas diversas modalidades de tratamento. Terapêuticos, porque devido à raridade do evento, não possibilita acúmulo de experiência pelos diferentes serviços, ocasionando condutas controvertidas<sup>2</sup>.

Até por volta dos anos 50, havia pessimismo em relação ao câncer de mama, associado à gestação. O prognóstico era considerado muito grave, sendo as pacientes rotuladas como inoperáveis e de mau prognóstico.<sup>12,13</sup>

Dados atuais, mostram que esse conceito não é absoluto, e que os fatores que influenciam o prognóstico, devem ser melhor conhecidos, principalmente a demora no diagnóstico.

### INCIDÊNCIA

A associação de câncer de mama e gravidez é de ocorrência muito rara. Apenas de uma a quatro gestações, em cada 10.000 são complicadas pela concomitância com o câncer de mama<sup>14</sup>.

White e white<sup>14</sup>, demonstraram, num levantamento de várias séries da literatura, que a incidência de câncer de mama na gravidez em relação ao total de gestações, varia de 0,005% à 0,09%.

Se considerarmos apenas as mulheres na faixa etária reprodutiva, estes valores elevam-se para cerca de 14%.<sup>15,16</sup> !

Estes números, demonstram que a raridade da associação, câncer de mama e gravidez, ocorre essencialmente em função da baixa frequência desta neoplasia

em mulheres jovens.<sup>14</sup> A média de idade, observada por vários autores, varia de 33 à 35 anos.<sup>14</sup>

A atividade adotada pela sociedade moderna, de postergar as gestações após os 30 anos de idade, deverá levar ao aumento na incidência da associação câncer e gravidez no futuro, Soma-se à isto, o fato de que as mulheres que engravidam pela primeira vez, após os 30 anos, tem risco mais elevado para a neoplasia maligna da mama.<sup>17</sup> O risco de câncer de mama em mulheres, com menos de 30 anos é de 1 à 2%, em menos de 40 anos 10%, em maiores de 50 anos 20%.<sup>18</sup> No presente caso, a paciente optou pela 1ª gestação, com 34 anos, não tendo antecedentes obstétricos, negando aborto.

## ETIOLOGIA

Existem vários fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Além dos fatores genéticos e nutricionais, o ambiente hormonal feminino é citado como representativo, especialmente quando relacionado com menarca precoce, menopausa tardia, nulipalidade, não amamentação, primeiro filho após 30 anos.<sup>19</sup>

Porém, não existem evidências que relacionem a gravidez, tanto na etiologia, quanto na progressão do câncer de mama.

Mulheres que relatam antecedentes familiares de câncer de mama, tem probabilidade duas a três vezes maior de serem acometidas pela doença, do que a população geral, especialmente, se for relatado acometimento bilateral das mamas.<sup>8</sup> No presente caso, a paciente nega antecedentes familiares de câncer de mama.

As mulheres que menstruam antes dos 12 anos, tem aproximadamente 50% mais chance de ter câncer de mama, do que aquelas que tiveram a menarca com 15 anos ou mais.<sup>19</sup>

Mac mahon et. Al, em estudo internacional, mostraram que as mulheres que tiveram o primeiro filho após os 35 anos, apresentam risco duas vezes maior de câncer de mama se comparadas às mulheres que o tiveram antes dos 18 anos. A presença de risco 1,5 vezes menor, para câncer de mama em mulheres que apresentaram a primeira gestação antes dos 18 anos, do que em mulheres que tiveram a primeira gestação após os 28 anos de idade, está sendo muito estudada.<sup>21</sup>

As evidências que relacionam história de aborto provocado ou espontâneo em qualquer fase da vida, com maior ou menor risco de câncer de mama, são inconsistentes, pois é difícil a distinção entre aborto provocado ou não nestes estudos, tornando a interpretação desses dados incerta.<sup>20</sup>

## CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

È semelhante ao de mulheres fora do ciclo gravídico, e aproximadamente 70 à 80% dos casos, são classificados como carcinoma ductal invasor, ou carcinoma sem tipo histológico especial.<sup>22</sup> No presente caso, o laudo anatomopatológico, foi carcinoma ductal infiltrante variante medular, medindo 5,5 x 6 x 5cm, de contorno bem delimitado, sem sinais de invasão angiolinfática, denso infiltrado mononuclear no estroma tumoral e peri-tumoral, ausência de extensão neoplásica para a pele de mama e mamilo, margens cirúrgicas livres, com menor margem medindo 3mm ( base da glândula ), hiperplasia gestacional ( secretora ) no restante do parênquima mamário, autólise segmentar acentuada, ausência de metástases para 25 linfonodos isolados nos níveis I, II e III, histiocitose sinusal madura, hiperplasia folicular .

O carcinoma ductal invasor, poderá manifestar diferentes graus de agressividade, sendo que a variante medular, tem melhor prognóstico que outras variedades, com incidência , de 5% à 7%.

O carcinoma medular, constitui menos de 7% dos tumores mamários, e compromete mulheres abaixo dos 50 anos, em 60% dos casos. A distribuição anatômica não mostra preferências de local, e quando surge na extensão axilar, pode ser difícil de diferenciar de metástase de carcinoma, para linfonodo.

Há uma baixa tendência para metástases axilares, e quando há, poucos linfonodos são comprometidos (menos de três linfonodos).

A sobrevida livre de doença, para tumores menores que 3cm e axila negativa, chega à 90%.<sup>23</sup> A bilateralidade pode aparecer entre 3% à 18%, e a multifocalidade em cerca de 10% dos casos. O tamanho médio é de 2 à 3 cm e a cistificação pode aparecer em tumores maiores que 5 cm.. Os critérios diagnósticos microscópicos, incluem uma reação linfoplasmocitária, circunscrição microscópica, grau nuclear pouco diferenciado, alto índice mitótico e padrão de crescimento sincicial. Menos de 10% dos carcinomas medulares são positivos para receptores estrogênicos, e geralmente são positivos para P<sub>53</sub>.<sup>23</sup>

No presente caso, como será discutido adiante, a pesquisa de receptores hormonais, pela imunohistoquímica, da peça cirúrgica, revelou-se ser, receptor hormonal positivo.

## DIAGNÓSTICO

Atualmente acredita-se que o tumor se comporta da mesma forma em mulheres grávidas e não grávidas da mesma faixa etária. Entretanto, pela maior dificuldade diagnóstica desta patologia na gestação, com conseqüente atraso na terapêutica, o prognóstico nas mulheres gestantes torna-se menos favorável.<sup>7,8</sup>

O fato dessa associação ser rara, dificulta o estudo do problema e ocasiona certas controvérsias na literatura.

A detecção da neoplasia é dificultada pelas modificações mamárias que ocorrem na gestação, o que pode causar diagnósticos tardios e diminuir a sobrevida das pacientes.<sup>7,8,17,24</sup>

As alterações fisiológicas da gestação são:

- Aumento da circulação sanguínea e linfática, o que facilitaria a propagação por ambos os mecanismos;
- Aumento do volume e consistência da mama, devido à hipertrofia e hiperplasia, dificultando a identificação de módulos;
- Mastites e galactoceles, freqüentes na lactação, também podem contribuir para o atraso no diagnóstico;
- O sistema imune, que é deprimido durante as primeiras 20 semanas da gravidez, pôr influências hormonais – corticosteróides, poderiam teoricamente induzir o crescimento tumoral, porém não está nada provado que representem um fator etiológico importante.<sup>25</sup>
- Estímulo hormonal, decorrentes do aumento de estrógenos, progesterona e prolactina, que estimulam o crescimento e proliferação do tecido mamário, principalmente na 1ª metade da gravidez. Este efeito seria mais evidente nos tumores hormônio-dependentes, cuja caracterização morfológica, seria sua maior diferenciação e cuja a caracterização funcional, seria a presença de receptores hormonais. Porém, os receptores hormonais costumam ser negativos nesta situação, não se sabe se isso corresponde à realidade ou apenas reflete na ocupação de todos os receptores esteróides gravídicos.<sup>9,10</sup>
- Deemarsky & Neishactt, do Instituto de oncologia de Leningrado, dividiram a ocorrência do câncer mamário nos três trimestres da gestação, e concluíram que o primeiro e o terceiro, exibem condições desfavoráveis em termos de prognóstico da moléstia, citando que a elevação da prolactina e o hormônio de crescimento, aliada ao hiperestrogenismo e a elevação dos corticosteróides conduzem à uma depressão imunitária, através da baixa de linfócitos “T” no

sangue circulante. Já no segundo trimestre, exibiria condições de proteção das pacientes, que seriam representadas pela redução de corticosteróides, e do hormônio de crescimento, provocando uma redução da síntese de DNA, à influenciar uma elevação do estriol e da progesterona, sabidamente agentes de proteção contra carcinoma mamário.<sup>26</sup>

- Hoje, sabe-se que o hiperestrogenismo da gravidez, não interfere de forma direta com a evolução da neoplasia mamária: o estriol aumenta cerca de 2.000 à 12.000 vezes durante a gestação, enquanto o estradiol, fração de atividade estrogênica muito mais potente, aumenta cerca de 100 vezes. Portanto o estriol atuaria ocupando os receptores estrogênicos, diminuindo ou até impedindo a ação do estradiol. Por outro lado, alguns autores argumentam que o hiperestrogenismo é contrabalançado pelo aumento igualmente importante da progesterona.<sup>27</sup>

- Porém, o efeito das alterações hormonais neste período sobre o crescimento tumoral, é um assunto controverso. Enquanto alguns autores relatam uma progressão mais rápida da doença, outros não compartilham da mesma opinião.<sup>28,4</sup>

- Não há dúvida de que o diagnóstico de câncer de mama é mais difícil durante a gravidez e lactação.

As características adquiridas pela mama neste período, em especial a turgidez, representam um obstáculo a correta interpretação do exame clínico e dos exames complementares de imagem. A palpação das mamas túrgidas e hipertrofiadas, raramente permite a detecção de pequenas massas. Porém o exame cuidadoso das mamas, especialmente no quadrante superior externo, sede de aproximadamente 50% das lesões, com massa maiores palpáveis, pois pode ser o único subsídio para o diagnóstico precoce da doença.<sup>29</sup>

No presente caso, a paciente percebeu o aparecimento de nódulo de mama direita, no QSE, à partir do 4º mês de gestação. Procurou o obstetra, não qual,

não realizou o exame sistemático de mamas, atribuindo a queixa, à alterações fisiológicas, típicas da gravidez. Medicou-a com sintomáticos, e nunca examinou suas mamas em consultas pré-natais posteriores.

No diagnóstico, é fundamental o papel do obstetra. É este especialista, que tem a oportunidade de examinar as mamas de suas pacientes, uma vez por mês, e especialmente, logo no início da gravidez, quando as mamas ainda não modificaram significativamente.<sup>29</sup> Além disso, parece haver desatenção ao exame de mamas, durante o pré-natal.<sup>12,13</sup>

Outro fator, é a idade jovem da paciente, o que faz com que não se pense inicialmente em neoplasia, o que retarda o diagnóstico.<sup>31</sup>

Da aparição dos primeiros sintomas à instauração do tratamento, o tempo decorrido é duas vezes maior na grávida, que na paciente não-grávida.<sup>1</sup>

Vários os autores, relatam que menos de 10% das pacientes, recebem tratamento dentro de um mês, e que em 50% dos casos, houve uma demora de seis meses ou mais.<sup>37</sup>

No presente caso, o câncer de mama, foi diagnosticado, em 39 dias após o parto, e a terapêutica cirúrgica foi instituída dois meses após o parto.

Os médicos, por sua vez, retardam o diagnóstico pela falta de hábito em lidar com a doença, pela resistência à atitudes mais agressivas, adotando injustificada conduta expectante.<sup>4</sup>

Em conseqüência, a maioria dos autores, concorda que as pacientes grávidas ou lactentes estão em estágios mais avançados da doença, quando comparadas com as não grávidas.

## PROGNÓSTICO

Vale salientar que, em decorrência da raridade da associação do câncer de mama à gravidez e à lactação, todas as publicações são retrospectivas e, devido

ao número reduzido, a gravidez e a lactação são abordadas em conjunto, não se levando em consideração as particularidades de cada época.

Como já discutido, o prognóstico de câncer de mama na gestação, é menos favorável, devido ao atraso no diagnóstico.<sup>7,8</sup>

Estima-se uma sobrevida de 5 anos, para 80% de pacientes grávidas, axila negativa, portanto semelhante à sobrevida de não gestantes. Para as axilas positivas, a taxa de sobrevida à 5 anos, foi de 29,4%.<sup>26</sup> O comprometimento axilar varia de 43% à 77%, enquanto que nas pacientes da mesma faixa etária e não-grávidas, o índice varia de 36% à 50%.<sup>9</sup>

Os fatores prognósticos de maior aceitação prática, são: tamanho do tumor, envolvimento metastático linfonodal axilar, receptores hormonais de estrogênio e progesterona, grau nuclear e histológico, e determinação do índice de proliferação.<sup>32,33</sup> Embora com a aplicação rotineira da imunohistoquímica, este arsenal tem crescido rapidamente.<sup>33</sup> Assim sendo, podemos encontrar inúmeros tipos de modificações celulares, que originam comportamentos evolutivos distintos do câncer de mama.<sup>32</sup>

O envolvimento metastático dos linfonodos axilares, é considerado ainda hoje, como o principal fator prognóstico para determinar a indicação da terapêutica sistêmica adjuvante. Os riscos de recorrência e morte, aumentam proporcionalmente com o número de linfonodos comprometidos, embora saibamos que mesmo o grupo classificado como axila negativa, apresenta 20% à 30% de má evolução em 10 anos de seguimento.<sup>33</sup>

Outro aspecto importante envolvendo a avaliação dos linfonodos axilares, é que o número de linfonodos metastáticos, apresenta correlação direta com a taxa de sobrevida; isto fica bem exemplificado no trabalho apresentado pelo American "College of Surgions",<sup>34</sup> envolvendo 20.500 pacientes portadoras de câncer de mama, onde em cinco anos, a recorrência observada foi de 19,4% para as pacientes com axila negativa e 82,2% para as pacientes com mais de 2

gânglios metastáticos; e a taxa de sobrevida para estes grupos foi de 71,% e 22,2% respectivamente.<sup>34</sup>

Um estudo metaanálise envolvendo 75.000 mulheres que participaram em 133(trials) controlados, sugeriu que uma terapia sistêmica adjuvante, melhora tanto o intervalo livre, quanto a sobrevida global em pacientes com câncer de mama, axila negativa.<sup>35</sup> O propósito desse estudo, foi analisar os fatores prognósticos, estabelecer sua utilidade e capacidade em separar grupos de pacientes axila negativa que mereçam tratamento adjuvante, identificar aquelas pacientes axila negativa, cujo prognóstico é tão bom, seguindo a cirurgia, que aparentemente não terão benefícios com a terapia sistêmica e apontar novos fatores prognósticos que ainda não têm a sua utilidade clínica definitivamente comprovada.<sup>35</sup>

São considerados fatores desfavoráveis ao prognóstico do câncer de mama na gestação:

- Atraso no diagnóstico, por influência das modificações grávidas das mamas.<sup>7,8</sup>
- Médicos que atribuem manifestações clínicas de neoplasia à alterações próprias da gestação ou patologias benignas (abscesso, mastites, cistos, galactoceles).<sup>5</sup>
- É temor infundado do médico, não biopsiar uma grávida com tumor de mama;
- Comprometimento axilar. Através de vários estudos, constatou-se pela estatística de sobrevida de mulheres grávidas ou lactentes com axila negativa, que possuem uma evolução semelhante ao de mulheres não grávidas. Já as mulheres com axila positiva, o prognóstico é significativamente pior no grupo das grávidas. portanto, quando a axila é positiva, teoricamente já existem micrometástases circulantes, a vascularização aumentada, favoreceria a disseminação mais rápida da doença.<sup>26</sup>

- Aumento da vascularização e drenagem linfática das mamas, permitindo à disseminação para a axila com mais precocidade, cerca de 53% à 85% das pacientes, apresentam invasão ganglionar nas axilas, quando do diagnóstico,<sup>36</sup> sendo considerados como diagnósticos tardios.
- A dificuldade dos métodos propedêuticos em abordar mamas grávidas, que se encontram intumescidas e densas.<sup>29</sup>
- Idade das pacientes. Alguns autores, acham que a idade da paciente por si só, não apresenta pior prognóstico. Outros tentam através da comparação da sobrevida global de pacientes acima e abaixo de 40 anos, provar que o grupo jovem tem sobrevida pior. Porém há um consenso, de acordo com a maior parte das literaturas atuais, que o tumor é muito mais agressivo em pacientes jovens, do que em idade avançada. Concluindo-se em parte, o por quê da maior agressividade do tumor, em pacientes grávidas. Com isso, deduzindo-se que a gravidez isoladamente, não faria piorar o prognóstico.<sup>37</sup>

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Uma vez detectada qualquer suspeita em mama grávida ou lactante, esta deve ser imediatamente avaliada. Idêntica propedêutica deve ser aplicada, como se a paciente não estivesse grávida, porém são necessárias algumas adaptações.

Os métodos subsidiários nesta eventualidade, tem sua acuridade bastante alterada. As modificações grávidas anteriormente citadas, alteram sensivelmente os sinais radiológicos e principalmente termográficos, tornando-os de difícil interpretação.<sup>7,8</sup>

No presente caso, a paciente realizou várias mamografias, que evidenciaram a presença de cisto, em QSE da mama direita.

Em relação a mamografia, no entanto não há impedimento à sua realização, desde que seja providenciada a devida proteção abdominal, para evitar a

exposição do feto à radiação. <sup>1</sup> Numa série de 360 pacientes grávidas, que foram submetidas à mamografia, não foi observado dano para o feto em nenhum caso.

<sup>38</sup> Porém, em função da dificuldade da interpretação, a mamografia tem valor limitado durante a gestação. <sup>1</sup>

A ultra-sonografia mamária, pode ser muito útil, já que o que se busca, na grande maioria das vezes, é fazer o diagnóstico diferencial de uma lesão palpável, o que representa a principal aplicação deste método. Além disso, há de se considerar, o fato de que na grande maioria das vezes, as pacientes são jovens, o que facilita a interpretação do exame ecográfico, é um método preciso, inócuo, servindo para diferenciar lesões sólidas ou císticas, e hoje com o auxílio do doppler, pode nos oferecer outras informações. <sup>39</sup>

No presente caso, a paciente submeteu-se à duas ultrassonografias, no período do puerpério, em que a primeira evidenciou um cisto, em QSE da mama direita, e a Segunda, mostrou a presença de abscesso.

A termografia não tem utilidade na gravidez, em função da vascularização aumentada, o que torna impossível a interpretação do exame. <sup>39</sup>

A citopunção de mama, seja por capilaridade ou por aspiração, é importante para diagnóstico diferencial de lesões sólidas das lesões císticas (galactoceles). Durante a gravidez, o material costuma ser altamente celular, com as células acinares, apresentando núcleos grandes e nucléolos proeminentes, de modo que, um citologista pouco experiente ou não informado da gravidez ou da lactação, pode informar um diagnóstico falso-positivo. <sup>40</sup>

A biópsia cirúrgica, fornece o diagnóstico através de um fragmento, quando a massa é palpável ou através da biópsia estereotáxica nas massas impalpáveis. Pode ser realizada durante a gravidez, sem riscos para o feto. Na maior parte das vezes é necessário apenas anestesia local. Há também a opção do bloqueio intercostal e até de anestesia geral, que observados os critérios próprios do período gestacional, não oferecem problemas para o conceito. Uma biópsia a

céu aberto, também pode ser realizada sob anestesia local, na ausência da pistola de biópsia percutânea.<sup>41</sup>

Os efeitos da anestesia geral e da cirurgia sobre o feto, vem sendo investigados, a menos que ocorra uma complicação (choque, hipertermia), não parecem aumentar o risco fetal<sup>42</sup>, sendo a ocorrência de aborto espontâneo rara.

<sup>41</sup> Não existem trabalhos que mostrem efeitos teratogênicos dos agentes anestésicos sobre o feto. Vale chamar a atenção, que a biópsia cirúrgica é imperativa, sempre que os outros métodos propedêuticos, não forem suficientes para afastar de forma segura a possibilidade de uma neoplasia . A biópsia cirúrgica é o exame definitivo para diagnóstico de câncer de mama, sendo um exame, quase que obrigatório em pacientes grávidas, pela dificuldade em se interpretar a citologia oncótica nesse período, conforme já mencionado.

A paciente lactante deverá ser orientada para a possibilidade de surgimento de uma fistula láctea ou infecção após a biópsia mamária, por ser um excelente meio de cultura, e pela hipervascularização e intercomunicação de ductos, que faz com que o processo séptico, possa envolver toda a mama e portanto, ameaçar a vida, pela infecção. Em decorrência desse risco, alguns autores, afirmam a importância de se interromper a lactação, e fazer antibiótico terapia profilática pré-operatória.<sup>15</sup>

No presente caso, a paciente realizou biópsia, duas semanas após o parto, não suspendendo a lactação, porém amamentando somente na mama esquerda, não tendo nenhuma complicação posterior.

## ESTADIAMENTO

Com o diagnóstico feito, antes de qualquer decisão terapêutica, deve-se proceder ao estadiamento.

Com exceção dos testes laboratoriais, alguns exames envolvem exposição à radiação, e isso levanta a controvérsia sobre a extensão do estadiamento, nesse grupo de pacientes. Durante a fase da pré-implantação (até o 10º dia), a radiação pode levar à morte do embrião, porém aqueles embriões que sobrevivem, parecem desenvolver normalmente. Na fase de organogênese (11º à 56º dia), a radiação leva à malformações. Após essa fase, apenas grandes doses de radiação, levam à efeitos deletéricos sobre o feto.<sup>43</sup> Portanto, os exames radiológicos devem ser solicitados de acordo com a fase da gestação.<sup>7,28</sup>

O estadiamento em uma gestante, deve avaliar com segurança, a extensão da doença. Não é freqüente a detecção de metástases em pacientes assintomáticas. Assim, uma anamnese detalhada e um exame físico criterioso, constituem uma forma confiável para avaliar a necessidade ou não de exames.<sup>44</sup>

Através de vários estudos,<sup>43,44</sup> verificou-se que: a avaliação pulmonar através de raio x de tórax, poderá ser feita com proteção abdominal. Nos estádios I e II, a investigação hepática não deverá ser feita de rotina, salvo quando ocorrem alterações das provas de função hepática. De igual modo, pela baixa incidência de metástase óssea nos estádios I e II, o mapeamento ósseo também não deve ser feito de rotina. As pacientes de estádios III E IV, deveriam ser submetidas à avaliação hepática, por Ultrassonografia, caso haja indicação para melhores esclarecimentos, a RNM é mais indicada do que a TC. Os mapeamentos ósseos com radioisótopos devem ser realizados somente nos estádios III e IV, ou em pacientes sintomáticas, ou com alterações laboratoriais sugestivas de metástase óssea.

Através de estudos, nos levam à concluir que a realização rotineira destes testes não é necessária, pelo menos nos estádios I e II.

Este é, inclusive, um importante ponto de reflexão em relação aos altos custos do estadiamento do câncer de mama para a realidade brasileira.<sup>14</sup>

Embora não se saiba com exatidão a relação da exposição à radiação e danos fetais, podem ocorrer mal formações congênitas, crescimento intra-uterino retardado e leucemia.<sup>38</sup> Entretanto, estes danos não foram observados em situações em que a exposição é menor que 5 cGy. A exposição fetal na realização de radiografia de tórax materno é estimada em 0,008 cGy e na cintilografia óssea em 0,194 Cgy.<sup>42,45</sup> Estes números seriam suficientes para entender como é totalmente segura a realização deste exame de estadiamento em pacientes gestantes. No entanto, ainda não se tem certeza sobre os efeitos da radiação, para o conceito, ainda que em dose pequena, a longo prazo.<sup>42</sup> Considerando o exposto, é razoável adotar a realização de todos os exames de estadiamento apenas em pacientes sintomáticas, observando-se a proteção devida.<sup>42</sup> Nas pacientes assintomáticas, somente aquelas classificadas como estágio clínico III, devem ser submetidas à rotina de estadiamento do câncer de mama, associado à gravidez.<sup>43</sup>

No presente caso, a paciente foi classificada pelo sistema TNM, como T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, com tumor medindo 5,5 x 6 x 5cm, sem a presença metástases aos linfonodos regionais, e ausência de metástases à distância, estando em estágio clínico II b.

## TRATAMENTO

Preconiza-se o tratamento do tumor, tão logo seja estabelecido o diagnóstico, independente do estado gravídico.<sup>12</sup>

De maneira geral, a conduta terapêutica no câncer de mama na gravidez e lactação, deve ser a mesma utilizada para paciente não grávida, instituindo-se na medida do possível, uma abordagem multiterapêutica, que garanta a integridade do feto.<sup>12</sup>

Tradicionalmente, estas pacientes tem sido tratadas de forma incompleta em função do receio de causar danos ou conceito, e esta atitude representa, provavelmente um dos fatores responsáveis pelo prognóstico menos favorável, observado nas séries da literatura, que comparam grávidas e não grávidas, com o câncer de mama.<sup>14</sup>

Inicialmente faz-se necessária a divisão das pacientes em dois grupos:

As que tiveram o diagnóstico de câncer de mama durante a gestação e aquelas cuja doença foi detectada no pós-parto, estando a paciente amamentando ou não. Neste ultimo grupo, como não há limites para o tratamento, as pacientes devem ser normalmente incluídos nos protocolos pertinentes. No primeiro grupo, há que se respeitar os limites impostos pela presença do feto, sem, no entanto, deixar de instituir uma abordagem terapêutica adequada, o que é plenamente possível, de acordo com os estudos mais recentes.<sup>14</sup>

A interrupção da gravidez em si, não afeta o prognóstico, e sua indicação ou não, decorre dos riscos dos tratamentos complementares para o feto.<sup>27</sup>

As pacientes podem ser submetidas à mastectomia radical, radical modificada ou até mesmo a quadiantectomia com esvaziamento linfodol axilar nos casos mais precoces.<sup>12</sup>

A mastectomia é, sem dúvida, o tratamento ideal para as pacientes portadoras de câncer de mama. Entretanto, a cirurgia mutiladora leva à alterações psíquicas, aumentando a morbidez e piorando a qualidade de vida, fatos que poderão interferir na evolução da doença.<sup>14</sup>

No presente caso, a paciente foi submetida à mastectomia radical modificada à Madden, que preserva ambos os músculos peitorais, com esvaziamento axilar.

Como a mastectomia, raramente é realizada em caráter de urgência, o estadiamento correto e uma boa avaliação clínica devem ser realizadas pré-operatório.<sup>46</sup>

Uma demora de três à quatro semanas, entre a biópsia e a mastectomia, não modifica em nada o prognóstico da paciente (Hayard, 1977, Fischer 1985, Abranson 1989)<sup>47</sup> Também já foi comprovado, que as pacientes aceitam melhor psicologicamente à mutilação quando o procedimento é realizado em 2 tempos, porque elas podem sentar com o cirurgião, depois do diagnóstico de câncer pela biópsia, e discutir qual a cirurgia mais indicada e a realização ou não de reconstrução imediata.<sup>47</sup>

No presente caso, a paciente submeteu-se à terapêutica cirúrgica, 21 dias após à realização da biópsia cirúrgica e dois meses após o parto.

Quanto ao bloqueio da lactação, também não há evidências, de que a supressão do aleitamento, resulte num melhor prognóstico. Porém deve ser suprimida em alguns casos, tal como é necessário a quimioterapia ou quando se planejar cirurgia, à fim de diminuir o volume e vascularização da mama.<sup>6</sup>

A mastectomia radical modificada, é o tratamento inicial de eleição nos casos operáveis, e deve ser realizada imediatamente após a confirmação do diagnóstico, independentemente da fase da gravidez.<sup>12</sup> A cirurgia pode ser realizada com segurança para a mãe e para o feto, à qualquer tempo, desde que sejam

observadas as precauções necessárias, especialmente com relação à anestesia.<sup>42,41</sup> O manejo da paciente grávida, inclui considerações sobre as modificações fisiológicas da gestação, assim como os efeitos físicos do útero gravídico aumentado. As alterações cardiovasculares e hematológicas próprias deste período, requerem da parte do anestesiológico, os ajustes necessários. A gravidez altera os mecanismos da coagulação, com aumento do número de plaquetas e do nível de fibrinogênio, levando à um maior risco de tromboembolismo. O útero gravídico, especialmente no terceiro trimestre, compromete o diafragma, com diminuição de capacidade respiratória, assim como na posição supina, interfere no fluxo sanguíneo em função da compressão da veia cava inferior e aorta distal. Por isso, é importante observar a posição da paciente durante a cirurgia, no sentido de evitar ou diminuir a referida compressão. Outros aspectos, como a tendência à hipoxemia e o esvaziamento gástrico retardado, também devem ser levados em conta durante a anestesia.<sup>14</sup>

Com o estado atual de conhecimento, todas estas características podem ser perfeitamente compensadas. Da mesma forma, devem ser evitadas as drogas anestésicas, que atravessam a barreira placentária com a possibilidade de prejudicar o conceito.<sup>14</sup>

Com o advento do tratamento conservador, a mastectomia passou à ser evitada nos casos mais iniciais, uma vez que vários estudos, já demonstraram que a conservação da mama, é equivalente à sua amputação neste estágio da doença.<sup>16</sup> Por esta razão, é preciso considerar a possibilidade de realizar uma cirurgia conservadora para o câncer de mama associado à gestação, especialmente no estágio I. O grande obstáculo na instituição desta forma de tratamento, é que ela requer, compulsoriamente a complementação com radioterapia, a qual está contra-indicada durante a gestação.<sup>4</sup> Um tratamento

radioterápico padrão com a dose de 5.000 cGy expõe o feto a 10 - 20 cGy, uma dose excessivamente alta, que leva a sérios riscos de danos fetal.<sup>4</sup> Portanto, a indicação cirúrgica no primeiro e segundo trimestre é a mastectomia radical modificada, enquanto que a cirurgia conservadora a pode ser realizada no terceiro trimestre (no estágio I), sendo a radioterapia postergada para o pós-parto imediato. Se esta conduta for a escolhida, deve-se considerar a possibilidade de antecipação do parto após a avaliação da maturidade fetal.<sup>14</sup>

Normalmente, a radioterapia é iniciada em até seis semanas após o tratamento cirúrgico. As conseqüências do adiamento são incertas. No estudo retrospectivo de Recht,<sup>14</sup> a taxa de recidiva local à quatro anos, foi de 4% nas pacientes que receberam a radioterapia até 16 semanas da cirurgia, e 12% naquelas que foram irradiadas após 16 semanas.

Já está firmemente demonstrada a importância quimioterapia adjuvante, no tratamento de pacientes pré-menopausadas com carcinoma de mama, axila positiva, e especialmente o significativo aumento nas taxas de sobrevida.<sup>12</sup> Portanto, é difícil a inclusão da quimioterapia no protocolo de tratamento do câncer de mama e gravidez, em que haja comprometimento axilar, assim como nos casos localmente avançados e de doenças metastáticas.<sup>12</sup> A utilização de quimioterapia durante a gravidez, até bem pouco tempo considerada de absoluta contra-indicação,<sup>22</sup> vem sendo amplamente estudada e discutida. Os estudos mais recentes tem claramente demonstrada a ausência de riscos de malformação congênitas com aplicação de quimioterapia no segundo e terceiro trimestre de gestação, pelo menos à curto e médio prazo.<sup>14</sup> Um maior de tempo de observação será necessário para definir os efeitos a longo prazo. Vários efeitos da literatura, têm demonstrado que o uso de agentes antineoplásicos durante o primeiro trimestre de gestação, eleva significativamente o risco de malformações fetais, assim como de outros efeitos deletérios para o concepto.<sup>14,48,49</sup> Um estudo de

Doll<sup>14</sup> demonstrou, numa série de 139 pacientes, que o uso de monoquimioterapia no primeiro trimestre, leva à deformidades congênitas em cerca de 17 % dos casos e em 24,3% para a poliquimioterapia. Estes números são significativamente mais elevados que o índice de 3% de malformações congênitas para a população em geral. No entanto, como a quimioterapia age em tecido de rápido crescimento, como medula óssea e gônada, o risco de desenvolver na idade adulta, linfoma ou leucemia é duas vezes maior nos fetos expostos à ação destes fármacos, durante a vida intra-uterina; quanto às gônadas, é possível deficiência de hormônio sexual e esterilidade.<sup>4</sup> O aumento do risco de teratogenicidade, desaparece quando se considera o uso de quimioterapia no segundo e terceiro trimestre.<sup>48</sup> No estudo de Byrne,<sup>14</sup> 131 pacientes com câncer e gravidez receberam mono e poliquimioterapia à partir do quarto mês de gestação. A incidência de malformações fetais foi apenas de 1,5%, ou seja, menor que a esperada para a população em geral. Portanto, a quimioterapia deve ser virada no primeiro trimestre e postergada para o segundo trimestre. Neste e no terceiro trimestre, a quimioterapia pode ser utilizada com segurança.<sup>3</sup> Entretanto, é recomendável evitar o metotrexate, por ser o único dos agentes mais comumente usados no tratamento no câncer de mama que possui comprovado efeito teratogênico, embora este efeito só tenha sido demonstrado quando usado no primeiro trimestre.<sup>48,49</sup> Uma alternativa ou esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracil) é o esquema da FAC, em que metotrexate é substituído pela adriamicina. Este regime é o adotado por boa parte dos centros que já utilizam a quimioterapia no tratamento de câncer de mama e gravidez.<sup>14</sup> Uma outra opção, é o esquema CA (ciclofosfamida, adriamicina), testado por Wickerhan e Fisher no Protocolo B - 15 do NASBP (National Surgical Adjuvant Breast Project).<sup>14</sup> Este estudo comparou CA com CMF e demonstrou uma eficácia similar em pacientes com menos de 50 anos de idade.

A ooforectomia não influencia o prognóstico do câncer de mama e gravidez, conforme já demonstrado por vários estudos clínicos.<sup>22</sup> O resultado de trabalhos retrospectivos recomendando ou condenando a castração terapêutica, serviram de controvérsias por muitos anos. Dados de um número limitado de trabalhos randomizados prospectivos atuais não resolveram completamente a questão.<sup>22</sup> Entre estes, o trabalho de Deemarsky<sup>14</sup> mostrou, em paciente submetidas à ooforectomia após interrupção da gravidez, 29% de sobrevivência à 5 anos contra 63% nas que conservaram os ovários. Da mesma forma, nas pacientes ooforectomizadas após o parto a taxa foi de 100% contra 83% das não ooforectomizadas, diferença esta que não atinge significância estatística. Afirma-se que os casos com metástases axilares e os tumores com altos níveis de receptores estrogênicos podem se beneficiar da castração profilática.<sup>7</sup>

É bem sabido que a resposta ao tratamento hormonal em pacientes jovens, é menos que 10%, isto, combinado ao dado de que gestações subsequentes se associam a excelentes prognósticos, sugere que a castração tem pouco lugar no manejo destas pacientes.<sup>30</sup>

Nissen-Mayer citado por Hubay<sup>24</sup> afirma, sobre castrações por radiação, que embora útil nas pacientes pós-menopáusicas, não é conveniente em termos de prognóstico, nas pacientes pré-menopáusicas.

Portanto a ooforectomia, extensamente recomendada nos protocolos até bem pouco tempo utilizados para o carcinoma mamário na gestação, não se justifica.<sup>14</sup>

Ao estabelecer a estratégia terapêutica de acordo com estadiamento, é preciso ter em mente os conhecimentos atuais, mas, por outro lado, é importante colocar para as pacientes e seus familiares, as opções possíveis e os riscos, ainda que mínimos, que possam advir de cada uma delas.<sup>14</sup> Se já é difícil a aceitação de terapias agressivas como mastectomia e a quimioterapia, para pacientes grávidas esta abordagem é ainda mais delicada. De acordo com vários estudos,<sup>14,24,30,48,49</sup>

no estágio I, a indicação é mastectomia radical modificada no primeiro e segundo semestre. No terceiro trimestre pode ser considerada a opção da cirurgia conservado (quadrantectomia com linfadenectomia axilar), postergando-se a radioterapia para o pós parto imediato. Neste caso, a gravidez deve ser interrompida ante do tempo, desde que a maturidade pulmonar do feto o permita. No estágio II, as pacientes axila-negativa, devem receber apenas mastectomia radical modificada em qualquer fase. Para as pacientes axila-positiva, a quimioterapia adjuvante deve ser somada à cirurgia no segundo e terceiro trimestre. Aquelas com diagnóstico no primeiro trimestre deve ser prontamente operadas e a quimioterapia adiada para o quarto mês (2º trimestre). No estágio II, uma opção razoável; seria dividir, de início, as pacientes em operáveis e inoperáveis.

Para as pacientes operáveis, a proposta é:

- 1º trimestre: mastectomia radical, quimioterapia adjuvante à partir do segundo trimestre e radioterapia no pós-parto imediato;
- 2º e 3º trimestre: mastectomia radical modificada e quimioterapia adjuvante, radioterapia após o nascimento.

Nos casos inoperáveis, a abordagem inicial deve ser a quimioterapia neoadjuvante:

- 1º trimestre: as opções são interromper a gravidez e adiar o início do tratamento para o segundo trimestre. É uma decisão na qual o paciente deve participar.
- 2º e 3º trimestre: institui-se a quimioterapia neoadjuvante (três ciclos) em seguida a paciente é submetida à mastectomia radical modificada. A radioterapia deve ser iniciada imediatamente após o parto. No estágio III, em que a radioterapia exerce um importante papel no controle loco regional, é necessário esclarecer à paciente entre os possíveis efeitos do adiamento.

- No estágio IV, em que a quimioterapia é primordial e a cirurgia não tem finalidade terapêutica, devem ser feitas as mesmas considerações relativas a quimioterapia neoadjuvante no estágio III inoperável.

## INTERRUPÇÃO DA GRAVIDEZ

Durante muito tempo, a interrupção da gravidez, ou abortamento terapêutico, foi considerada como uma importante etapa no tratamento do câncer de mama diagnosticado no ciclo grávido-puerperal.<sup>14</sup> No entanto, de acordo com os conhecimentos atuais, está claramente definido que a interrupção da gravidez não melhora o prognóstico do câncer de mama. Ao contrário do que pensava, a gestação parece exercer um certo efeito protetor em relação à evolução do câncer de mama.<sup>14</sup> Fentiman,<sup>49</sup> num levantamento de várias séries da literatura, mostra que a sobrevivência à cinco anos é de 44% em pacientes que interromperam a gestação contra 70% no grupo das que levaram a termo, o que equivale a um prognóstico significativamente melhor, quando a gravidez é mantida. A interrupção da gestação está justificada apenas nos casos avançados, em que o diagnóstico é feito no primeiro trimestre, no sentido de eliminar um obstáculo ao tratamento quimioterápico adequado e não com a intenção de melhorar o prognóstico.<sup>3</sup> Portanto, três opções devem ser consideradas para o tratamento do câncer avançado na mama, no primeiro trimestre da gestação: interrupção da gravidez e administração da quimioterapia; adiamento da quimioterapia para o segundo trimestre ou administração da quimioterapia evitando o metotrexate.<sup>48</sup> A segunda opção, parece ser a mais razoável, desde que a doença não apresente sinais de rápida progressão.

## GRAVIDEZ SUBSEQÜENTE AO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

A idéia que a gravidez após o câncer de mama tratado deva ser evitado, e até interrompido, não tem mais sustentação. Não existem até o momento, dados científicos que contra-indiquem gestações subseqüentes e que a ocorrência possa influenciar desfavoravelmente o prognóstico.<sup>14</sup> Clark e Reid<sup>3</sup> demonstraram a importância do intervalo entre o tratamento e a próxima gravidez, as pacientes que engravidaram dentro de seis meses após a terapêutica tiveram um pior prognóstico e menor sobrevida em cinco anos quando comparadas àquelas que aguardam de dois à cinco anos.

As pacientes com câncer de mama são freqüentemente aconselhadas a um intervalo entre o tratamento da doença e a gravidez subseqüente, de dois anos, nos casos com axila negativa e três a cinco anos, naquelas com axila positiva.<sup>3</sup> A razão da espera é a maior probabilidade da recidivas neste período, com a gravidez representando um obstáculo para o tratamento adequado.<sup>17</sup>

A avaliação criteriosa de cada caso, principalmente referente ao estágio inicial da doença e aos fatores prognósticos, deverá influenciar nesta decisão.

Outro aspecto importante à ser comentado, é reconstrução mamária, que faz com que ocorra diagnóstico precoce, porque, ao tomarem conhecimento da possibilidade de terem a mama reconstruída, as mulheres procuram o médico mais cedo, uma vez que não há mais pavor de mutilação.

O aumento das chances de cura e a possibilidade de uma sobrevida mais longa e qualitativa, fizeram os profissionais de saúde despertar para a importância do acompanhamento psicoemocional, das pacientes portadoras de câncer de mama, destacando não só o ponto de vista médico científico, mais também os aspectos psicossociais do problema.

## RECEPTORES HORMONAIIS

A pesquisa de receptores hormonais pode ser feita através da imunohistoquímica, que é uma reação imunológica, que detecta antígenos das células neoplásicas. A identificação é obtida, utilizando-se anticorpos monoclonais, tratados pelo sistema avidina- biotina- peroxidase.<sup>52</sup>

A dosagem de receptores de estrógeno e progesterona, representa um importante fator de avaliação de resposta ao tratamento endócrino, selecionando os casos hormônio- dependentes, colaborando para melhorar o prognóstico.<sup>53,54</sup>

As pacientes com receptores positivos, apresentam resposta superior mesmo ao tratamento quimioterápico.<sup>55</sup> Atualmente, a maior parte dos estudos, mostra um melhor prognóstico para mulheres com tumores receptores estrogênicos positivos.<sup>54</sup> São geralmente bem diferenciados, com índices de proliferação baixos e metastatizam menos frequentemente e tem boas respostas à terapia hormonal. Ao contrário dos tumores receptores hormonais negativos, que são comumente estágio III. Embora conflitante, a maioria do trabalhos indica que o receptor estrogênico, prediz pequenas diferenças de intervalos livres de doença e sobrevida global em cinco anos, com melhora entre 8% e 10% nas pacientes axila negativa. Ellis et. Al<sup>56</sup>, Rasmussen et al<sup>57</sup>, Rilke<sup>58</sup>, através de parâmetros histológicos de identificação, aceitam que tumores bem diferenciados, ricos em elastose, escassa infiltração linfocitária, tem prognóstico mais favorável, ressaltando sua correlação com a presença de receptor positivo.

Portanto, as informações colhidas na literatura, indicam que os sinais histopatológicos descritos, são importantes na discriminação dos tumores hormônio- dependentes. O mecanismo de ação dos estrógenos parece ser indireto, interagindo com outros hormônios e fatores de crescimento do epitélio e do estroma. Pouco se sabe sobre a ação isolada da progesterona, mas dados obtidos de biópsias, sugerem que a proliferação celular influenciada pelo

estrogênio é maior quando este estímulo ocorre simultaneamente com o estímulo progesterônico.<sup>54</sup> Os principais oncogênes envolvidos com a tumorigênese mamária, são: c-erb<sub>2</sub> e Bcl<sub>2</sub>. Em oposição à esse mecanismo, atuam os genes supressores tumorais: BRCA-1, BRCA-2, P53.<sup>56</sup>

Em nosso presente caso, enviamos a peça cirúrgica para o CEPOM (centro de pesquisas oncológicas de Florianópolis), para pesquisa de receptores hormonais, pela imunohistoquímica. Foi pesquisado o Bcl<sub>2</sub>, evidenciando-se negativo. Ele é um oncogen cuja presença expressa a perda da capacidade da célula, entrar em apoptose. Também o P53, e a Catepsina evidenciaram-se negativos. A Catepsina D, é uma proteína reguladora do estrogênio e tem superexpressão tanto em tumores ER+ como ER-. O P53, é um gene supressor, sua alteração resulta num crescimento descontrolado de células mamárias, levando à formação do tumor. O CEA, evidenciou-se positivo, indicando ser um tumor bem diferenciado. O índice de proliferação celular, foi baixo, menor que 10%. À respeito de receptores hormonais, a imunohistoquímica revelou-se fracamente positivo para estrogênio, e fortemente positivo para progesterona.

A pesquisa, foi realizada de forma qualitativa, portanto se for incluída qualitativamente, este valor de estrogênio é bastante relevante. Concluindo-se então, que a paciente apresentou, tumor receptor hormonal positivo.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barros A C , Silva H , Dias E N , Nazario A C , Figueira F. Mastologia Condutas. 1ª ed. Sociedade Brasileira de Mastologia: Revinter; 1998. p.191-194.
2. Holleb A I. ; Forrow, J.H. The Relation of Carcinoma of the Breast and pregnancy in 283 patients. Surg Gynecol Obstet; 1962. 115..65.
3. Boff R A, Rombaldi R, Zen C, Bedin e , Kampf c. Rev. Cient. Amecs; 1993. 2:1: 91-94.
4. Petty DA , Kemp C, Silva ND , Mendes S; Cancer de Mama no Ciclo Gravidico-Puerperal. ver . Paul Med; 1989. 107(3) 139-43.
5. Muñoz , G.H. Cancer de Mama Y Embarazo . rev Obst y Gin de Venezuela 1976. 36: 131- 41.
6. Freitas F, Menke C, Rivoire W. Rotinas em Ginecologia . 2º ed. Porto Alegre; 1993. p.205.
7. Cheek, H.J. Survery of Current Opinions Concerning Carcinoma of the Breast During Pregnancy. Arch Surg; 1953. 66: 664.
8. Xavier , N.L. Carcinoma de Mama na Gestaçao e Lactaçao . rev AMRIGS 1983. 27: 366.70.
9. Nugent P , O'connell TX . Breast Cancer and Pregnancy. ARCH Surg ; 1985 . 120: 1221-224.
10. Holdaway JM , Mason BH, Kay RG. Steroide Hormone Receptors in Breast Tumors Presenting During Pregnancy or Lactation J Surg Oncol ;1984.25:381.
11. Ribeiro, G.G, Palmer, M.K. Breast Carcinoma Associated With Pregnancy : A clinician's dilemma . Br Med J; 1977. 2:1524.
12. Hornstein , E. et al. The management of breast carcinoma in pregnancy lactatinon. J Surgical Oncology; 1982. 21:179-82.
13. Haageensen, C.D. & Stout , A P. Carcinoma of Breast. Amn. Surg: 1943. 118: 859-870.

14. Basgio DL . Câncer de Mama, Abordagem Multidisciplinar RJ: Revinter; 1998. p.263-268.
15. Anderson, JM. Mammary Cancers and Pregnancy. Br. Med J : 1979. 1:1124-7.
16. Hoover, H.C. Carcinoma of de Breast Cancer in pregnancy and lactation . In: BLEND , K.B; COPELAND III , EM.: The Breast- Comprehensive Managemente of Benign and Malignant diseases. Ist Ed. WB. Saunders Company, 1991. 50 : 1034-1040.
17. Donegan WL. Breast Cancer and Pregnancy. Obstet and Gynecol ; 1977. 50: 244.
18. Basgio DL . Câncer de Mama, Abordagem Multidisciplinar RJ: Revinter; 1998. p.18.
19. Ventura S J. First Births to Older Mothers. Am J Public Health; 1989.79:1675-84.
20. Michels KB, Willett WC. Does Induced or Spontaneous Abortion Affetct the Risk of Breast Cancer ? . Epidemiology ; 1996 Sep; 7(5): 521-8.
21. Stoll, B.A Quantifying the Risk of Brest Cancer. Eur J Surg Oncol ; 1991. 17 (1): 36-41.
22. Menke C, Biazus J , Souza L, Cavalheiro J, Osório M, Valiati B. Câncer de Mama na Gestação e Lactação : a propósito de cinco casos .Rev HCPA 1986 dez.6:69-73.
23. Basgio DL . Câncer de Mama, Abordagem Multidisciplinar RJ: Revinter; 1998. p.15.
24. Hubay , C.A , Barry , F.M.Y Marr, C.C. Pregnany e Breast Cancer . Surg clin Am ; 1978. 58 : 819-31.
25. Rosemond GP & Maier WP. Pregnancy and Breast Cancer. In: The Breast The C.V. Mosby Company , Saint Louis ; 1978. p. 532.

26. Farias G, Justo T. Câncer de Mama e Gravidez: Relato de um Caso . rev Juiz de Fora ; 1992 Jan/Abr. 19(1) p. 71-75.
27. White TT . Prognosis of Breast Cancer for Pregnant and nursing women : Analysis of 1413 cases. Surg Gynecol Obstet ; 1955. 100:661.
28. Busch, H. & Mc CREDIE , J A. Carcinoma of the Breast During Pregnancy and Lactation. In Cancer in Pregnancy. Futura Publishing Company , Inc: 1986. p.91.
29. Bacci L, Simões M Mora O, Kleiman I, Câncer de Mama e Gravidez . Femina, 1988 Jan. 16(1).p.52-3.
30. Torres , R. Breast Cancer and Pregnancy. Ginecol Obst Max, 1982.50:97-111.
31. Petrek J, M.D. Breast During Pregnancy , 1994. Cancer Supplement 74(1). p.518-27.
32. Bloom HJG, Richardson WW. Histological Grading and Prognosis in Breast Cancer. BRJ Cancer , 1957. 11:359-77.
33. Harris JR , Morrow M, Bonadonna G. Cancer of the Breast. In De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg AS (Eds.), Cancer : Principles & Practice of Oncology, Philadelphia : JB Lippencot Co , 4° ed. p. 1264-1332.
34. Lovekin C, Ellis IO Locker A Et al . c-erbB2 Oncoproteing Expression in Primary and Advanced Breast Cancer . BR J Cancer , 1991. 63:439.
35. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of Adjuvants Tamoxifren and Cytotoxic Therapy on Mortality in Early Breast Cancer: na Overview of 61 Randomized Trials Among 28,896 Women. N Engl J Med, 1988. 319: 1681.
36. Aghadiuno PU & Ibeziacko PA . Clinicopathologic Study of Breast Carcinoma Occurring During Pregnancy and Lactation . Int J Gynecol Obstet ,1983. 21: 17-26.

37. Abrão A Câncer de Mama Associado à Gravidez e Lactação. rev Ass Med Brasil 1988 set/out. 34(5) p. 180-82.
38. Lichter As, Lippman ME. Special Situations in the Treatment of Breast Cancer. Diagnosis and Management of Breast Cancer, Philadelphia : W.B. Saunders , 1988. p. 414-38.
39. Mathias , L. , NOBILE , L. Carcinoma de Mama em Obstetrícia , 1981.
40. Bottles , k . , Taylor , R.N. Diagnosis of breast Masses in Pregnant and Lactating Women by Aspiration Cytology. Obstet Gynecol , 1985. 66: 76-78.
41. Byrd DF et al. Treatment of Breast Tumors Associated with Preganancy and Lactation. Ann Surg. 1962 . 155(6): 940.
42. Doll , D.C , Rigemberg , Q.S, Yarbo, J.W. Manegement of Cancer During Pregnancy. Arch-Intern Med , 1968. 14: 2058-64.
43. Hall, E. J. Effects on the Embryo and Fetus. Radiobiology for the Radiologist . Hagertown, Harper & Row , 1973. p. 231.
44. Sauders CM, Baun M Breast Cancer and Pregnancy : a Review . J R Soc Med 1993. 86: 162-6.
45. Baker J, Ali A , Grock MW et Al. Bone Scanning in Patients with Cacinoma. Clin Nucl Med, 1987. 12:519-24.
46. Basgio DL . Câncer de Mama, Abordagem Multidisciplinar RJ: Revinter; 1998. p.196.
47. Abramson D J. Outpatient Breast Biopsy . delayed mastectomy . Contemp Surg, 1989.34:2530.
48. Scharpira D V .; Chudley, <sup>a</sup>E.: Successful Pregnancy Following Continuous Treatmente With Combination Chemotherapy Before Conception and Throughout Pregnancy. Cancer, 1984. 54:800.
49. Sutton , R. , Buzdar , A U , Hortobagyi, G.N. Pregancy and Offspring After Adjuvant Chemoterapy in Breast Cancer Patients. Cancer 1990. 65: 847-50.

50. Fentiman IS. Detection and Treatment of Early Breast Cancer. *Acta Radiol* , 1969. 8: 415-22.
51. Hsu S M, Raine L, Fnguer H. the Use of Antiavidin Antibody and Avidin-Biotin- Peroxidase Complex in Immuno Peroxidase Technique. *Am J Clin Pathol*, 1981. 75: 816-21.
52. Rutqvist L E. the Significance of Receptors to Predict the Endocrine Responsiveness of Human Breast Cancer . *Acta Oncol* , 1990. 29: 371-77.
53. Radvin P M , Green S, Melink - Dorr T. Prognostic Significance of Progesterone Receptor in Estrogen Receptor- Positive Patients With Metastatic Breast Cancer Treated With Tamoxifen : Results of a Prospective Southwest Oncology Group Study . *J. Clin Oncol*, 1992. 10:1284-91.
54. Massood S. Prediction of Recurrence for Advanced Breast Cancer . Traditional and Contemporary Pathologic and Molecular Marker. *Surg Oncol Clin N Am* , 1995. 4(4): 601-32.
55. Ellis IO, Hinton CP, McNarty L. Immunocytochemical Staining of Breast Carcinoma With Monoclonal Antibody NCRC II : A New Prognostic Indicator . *Br Med J* , 1985. 290:881-3.
56. Rasmussen BB, Petdersen BV, Thorpe S M, et al. Elastosis in Relation to Prognosis in Primary Breast Carcinoma. *Anti-Cancer Res*, 1985 . 45: 1.428-30.
57. Rilke F. *Biologia e Patologia dell Neoplasia Della mammella*. 4th International Meeting on New Trends in Medicine. Milano. 1986, nov.

## 6. RESUMO

Apresenta-se um caso de câncer de mama, tipo carcinoma ductal infiltrante, variante medular, em uma paciente de 34 anos, diagnosticado dois meses após o parto cesária, durante a lactação.

Este trabalho procura, através de uma análise da literatura, discutir os principais aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento, prognóstico do câncer de mama no ciclo gravídico puerperal, e à respeito de gravidez subsequente ao tratamento de carcinoma mamário. A associação é rara, encontrado em apenas 0,03% de todas as gestações.<sup>3,4</sup>

Existem vários fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, porém, não existem evidências que relacionem a gravidez, tanto na etiologia, quanto na progressão da doença.<sup>19</sup> Durante a gestação, há mudanças significantes em níveis de estrógenos, andrógenos, corticosteróides, progesterona, prolactina, hormônio de crescimento e insulina, como também, mudanças imunológicas. As relações entre estes fatores e o câncer de mama na gestação, sugerem novas investigações.<sup>25</sup>

Depois do tratamento, a maior probabilidade de recidiva, ocorre durante os três primeiros anos, principalmente naquelas com axila positiva.<sup>14</sup> Devido à isso, recomenda-se apenas que se aguarde de três à cinco anos para gravidez subsequente ao tratamento de carcinoma mamário.<sup>3</sup>

Assinala-se a importância do exame cuidadoso e sistemático das mamas no ciclo gravídico puerperal, fazendo parte da propedêutica.

## 7. SUMMARY

This is a case of breast cancer, invasive ductal carcinoma, medular variety, in a 34 year old patient, which was detected two months after child birth, over the lactation.

This work, by literature analysis, intends to discuss the main aspects related to the diagnosis, treatment and forecast of the breast cancer at the puerperal-pregnancy cycle and about pregnancy after its treatment. This association is pretty rare occurring in only 0.3% of all pregnancies.

There are many risk factors to development of the breast cancer, however there are no evidences to associate pregnancy with the etiology and progress of this disease in pregnancy there are significant changes in estrogen, androgen, corticosteroids, progesterone, prolactin, growth hormone and insulin levels, as well as immunologic changes. The relations between these factors and breast cancer in pregnancy, suggest new investigations.

After treatment, the biggest probability of disease is return, occurs among the first three years, especially with positive axillary nodes. Therefore, it's recommended to wait for three to five years before a new pregnancy.

It's necessary to show the amount of a careful and systematic breast exam over the puerperal-pregnancy cycle, as part of the prevention and diagnosis of this disease.

**TCC  
UFSC  
TO  
0126**

**Ex.1**

**N.Cham. TCC UFSC TO 0126**

**Autor: Furtado, Daniele S**

**Título: Câncer de mama no ciclo gravídico**



972803289

Ac. 254261

**Ex.1 UFSC BSCCSM**