

# Câncer genital e gravidez

Carlos Antônio Barbosa Montenegro

Jorge de Rezende-Filho

A incidência de todos os tipos de câncer na gravidez é de 90-100 por 100.000 gestações e vem crescendo com o aumento da gravidez em mulheres mais velhas.

É a transmissão do câncer materno ao feto e à placenta, excepcional, todavia, possível. No câncer de mama metástases para a placenta são raras e para o feto nunca foram encontradas. O carcinoma do colo tem caso único publicado, com metástases ao concepto e invasão da placenta.

## MAMA

O câncer de mama associado à gravidez é aquele diagnosticado durante a gestação ou no primeiro ano do pós-parto. É o tumor maligno mais frequente na gravidez e sua incidência está estimada em 1: 3.000 gestações [National Cancer Institute (NCI), 2011]. Mulheres com mais de 35 anos estão com o risco acrescido, e na medida que a população com essa faixa etária vem cada vez mais engravidando, a incidência do câncer de mama na gestação tende a se elevar.

## Diagnóstico

Por certo, o diagnóstico do câncer de mama na gravidez está dificultado em face das modificações fisiológicas que ocorrem na mama gravídica, vale dizer, hipertrofia, ingurgitamento, nodularidade e descarga mamilar. Em consequência a essas alterações fisiológicas, há um retardo no diagnóstico, de tal sorte que a identificação do câncer de mama na gravidez tende a ser realizado em estádios mais avançados, empiorando o prognóstico.

A apresentação típica do câncer de mama na gravidez é a de massa palpável indolor. A presença de massa palpável indolor por mais de 2 semanas obriga a que se complemente a investigação por exames de imagem e pela biópsia, embora saibamos que cerca de 80 % das massas mamárias na gravidez são benignas.

O *ultrassom* e a *mamografia* são exames complementares no diagnóstico do câncer de mama na gravidez, e é razoável iniciar a avaliação pela sonografia; se houver suspeita de malignidade prosseguir com a mamografia (Figura 1).

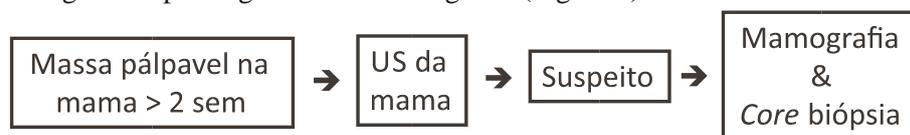


Figura 1 - Diagnóstico do câncer de mama na gravidez (US - ultrassom).

O *ultrassom 3D* é notável para o diagnóstico do câncer de mama e a mamografia realizada com proteção do abdome expõe o feto a níveis mínimos de radiação, cerca de 0,4 mrad, muito inferior ao nível de 5 rad associado à malformação fetal.

A *core biópsia* conduzida pelo ultrassom, e sob anestesia local, é a técnica preferida para o diagnóstico histológico.

## Estadiamento

Uma vez diagnosticado o câncer de mama, deve ser realizado o estadiamento completo, procurando um mínimo de exposição de radiação ao feto.

O câncer de mama metastiza com maior frequência para os pulmões, fígado e ossos. Para a pesquisa de metástases estão indicados o Rx de tórax, ultrassonografia do fígado e ressonância magnética (RM) óssea sem contraste.

## Tratamento

A *cirurgia* pode ser realizada em qualquer época da gestação (Figura 2). Desde que a gravidez é fator de risco para trombose - à parte da doença maligna - está indicada na cirurgia da mama a tromboprolifaxia com a heparina de baixo-peso molecular.

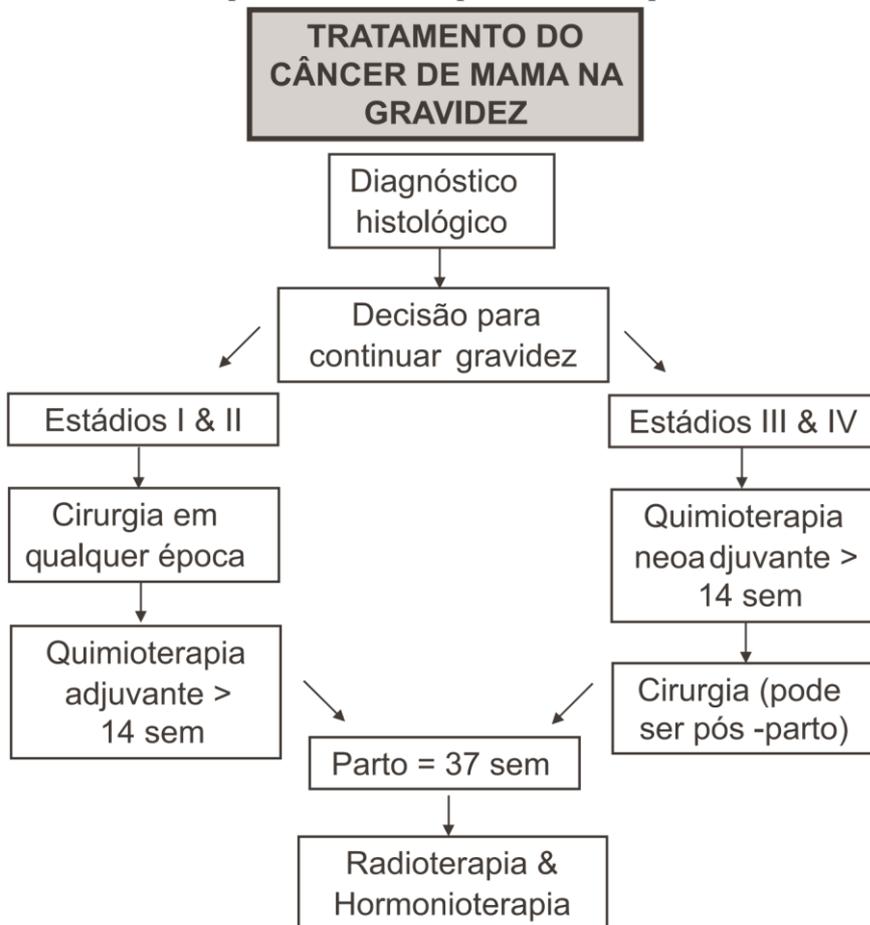


Figura 2 - Tratamento do câncer de mama na gravidez.

A *quimioterapia* será efetuada após 14 semanas para evitar as malformações fetais (com preferência para as antraciclina). A quimioterapia não deve ser administrada após 35 semanas ou dentro de 3 semanas do parto indicado, para evitar problemas associados à mielossupressão na mãe e no feto, assim como o acúmulo da droga no recém-nascido. A *radioterapia* é reservada para depois do parto.

As indicações para o abortamento terapêutico são excepcionais, pois a interrupção da gravidez não melhora o prognóstico. O parto deve ser indicado para  $\geq 37$  semanas de gestação.

## **Estádios I e II**

São tumores operáveis. A *mastectomia radical modificada* é a terapia de escolha. A *ressecção segmentária com dissecação axilar* será restrita aos tumores de até 4 cm e diagnosticados próximos ao termo, com radioterapia no pós-parto. Estudo de *linfonodo sentinela* poderá ser indicado quando a axila for clinicamente negativa (não usar o corante azul). A quimioterapia adjuvante, nas pacientes com linfonodos comprometidos, poderá ser iniciada, já se disse, após 14 semanas.

## **Estádios III e IV**

São tumores localmente avançados ou doença sistêmica metastática. O tratamento inicial é clínico, com a quimioterapia neoadjuvante. A cirurgia proposta, *mastectomia higiênica* ou *tumorectomia*, dependerá da resposta ao tratamento clínico. A radioterapia deve ser reservada para o pós-parto.

## **Prognóstico**

Os resultados adversos não dependem propriamente da gravidez, mas do diagnóstico tardio, quando o câncer já se apresenta em estádios mais avançados. A idade da paciente > 35 anos é outro fator de mau prognóstico.

As grávidas com câncer de mama devem ser consideradas de alto risco. A incidência de parto pré-termo e de crescimento intrauterino restrito (CIR) está elevada, especialmente nos casos avançados e metastáticos (Estádios III e IV).

## **Lactação**

Não há evidências que a inibição da lactação melhore o prognóstico, porém existe tendência para que ela seja suprimida. Em duas situações a inibição da lactação é obrigatória: nos casos de cirurgia de mama no período puerperal e quando são administrados quimioterápicos, que podem passar para o leite e causar neutropenia no recém-nascido.

## **Fertilidade e gravidez subsequente**

O efeito da quimioterapia na função ovariana é similar ao da radioterapia, e a probabilidade de insuficiência ovariana permanente é proporcional à dose acumulativa e à idade da paciente. As jovens têm menor tendência à insuficiência ovariana.

Embora uma gestação subsequente não altere o prognóstico, recomenda-se que as pacientes evitem nova gravidez por 3 a 5 anos. O maior risco de recidiva ocorre nos dois primeiros anos, e a recorrência do câncer em uma nova gestação seria uma dificuldade a mais para o tratamento.

## **COLO Neoplasias intraepiteliais cervicais**

As *neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC)* são alterações do processo de maturação do epitélio, com diferentes graus de gravidade, dependendo da proporção de células imaturas atípicas e da espessura de epitélio acometida. A incidência de NIC na gravidez varia entre 1,3 a 2,7: 1.000 gestações.

Classicamente, o tempo de evolução da NIC para o carcinoma invasor é estimado entre 10 a 15 anos.

Para o diagnóstico da NIC são utilizados a citologia, a colposcopia e o exame histopatológico (biópsia).

## Classificação citológica

A terminologia da citologia cervical pelo *Sistema Bethesda-2001* pode ser categorizada na Tabela 1.

### Tabela 1 - Terminologia da citologia cervical pelo *Sistema Bethesda-2001*.

- **Negativo para lesões intraepiteliais ou malignidade**
- **Célula escamosa** ○ *ASC-US* - Células escamosas atípicas de significado indeterminado
  - *ASC-H* - Células escamosas atípicas que não podem excluir lesão de alto-grau (*HSIL*)
  - *LSIL* - Lesão escamosa intraepitelial de baixo-grau (engloba HPV, displasia leve e NIC 1).
  - *HSIL* - Lesão escamosa intraepitelial de alto-grau (engloba displasia moderada/grave, NIC 2, 3 e *Ca in situ*).
- Carcinoma de célula escamosa
- **Célula glandular** ○ *AGC* - Células glandulares atípicas ○ *AIS* - Adenocarcinoma endocervical *in situ* ○ Adenocarcinoma

## Classificação histopatológica

As NIC podem ser classificadas na Tabela 2.

### Tabela 2 - Classificação das neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC).

- *NIC 1* - lesão de baixo-grau (displasia leve comprometendo o terço profundo do epitélio)
- *NIC 2* - lesão de alto-grau (displasia moderada atingindo os dois terços profundos do epitélio)
- *NIC 3* - lesão de alto-grau (displasia grave/*Ca in situ* abrangendo todo o epitélio)

## Evolução

A *ASC-US* corresponde em apenas 30 % dos resultados à displasia: 90 % *NIC 1* e 5 a 10 % *NIC 2, 3*. A *LSIL* está associada em 15 a 30 % dos casos à *NIC 2, 3*. A *ASC-H* em 30 a 40 % das vezes corresponde à *NIC 2, 3* e a *HSIL* em 70 a 75 % dos casos à *NIC 2, 3* e em 1 a 2 % ao carcinoma de célula escamosa.

## Conduta na gravidez

As grávidas com o resultado *ASC-US* e *LSIL* devem ser avaliadas com 6 semanas de pós-parto (Figura 3). Os resultados *ASC-H* e *HSIL* obrigam à realização da colposcopia e da biópsia dirigida na gravidez (a curetagem endocervical está proibida). Se o resultado da biópsia for *NIC 1*, indica-se a colposcopia com 6 semanas de pós-parto; os resultados *NIC 2, 3* apontam para a realização da colposcopia e da citologia a cada 12 semanas. A *conização de alta frequência (CAF)* no 2º trimestre da gravidez (época ideal entre 14 e 20 semanas) só estaria indicada se houver suspeita de microinvasão, geralmente suscitada pela colposcopia [*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)*, 2009].

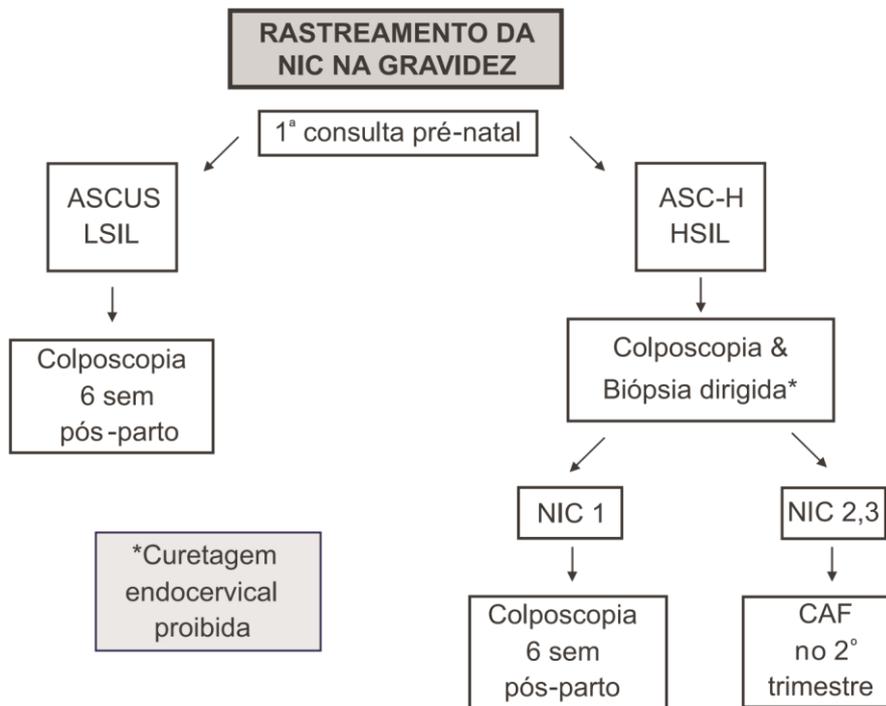


Figura 3 - Rastreamento da neoplasia intraepitelial cervical (NIC) na gravidez (NIC 1 - lesão de baixo-grau; NIC 2, 3 - lesão de alto-grau; ASC-US - células escamosas atípicas de significado indeterminado; ASC-H - células escamosas atípicas que não podem excluir lesão de alto-grau; LSIL - lesão escamosa intraepitelial de baixo-grau; HSIL - lesão escamosa intraepitelial de alto-grau).

As NIC não são tratadas na gravidez e o parto será vaginal. Cinquenta a 70 % das NIC 2, 3 regridem durante o curso da gestação. Serão reavaliadas pela colposcopia com 6 semanas de pós-parto (ASCCP, 2009). As NIC 2, 3 persistentes serão tratadas pela CAF.

### Câncer cervical

O câncer de colo, o mais prevalente dos tumores genitais em países em desenvolvimento, é o terceiro mais comum nos Estados Unidos.

O câncer do colo é o segundo tumor maligno mais frequente na gravidez, orçando a sua incidência entre 0,1 a 12: 10.000 gestações. Felizmente a taxa de sobrevivida para a grávida com o câncer de colo invasivo é elevada, cerca de 80 %.

### Diagnóstico

As biópsias dirigidas na junção escamocolunar, em zonas iodadas negativas, após o teste de Shiller, podem ser realizadas, mas sangram mais na gravidez. Como já se disse, não procede a curetagem endocervical.

### Estadiamento

A avaliação do estado evolutivo da doença é o passo seguinte ao (diagnóstico) histopatológico e, uma vez definido o estágio clínico, este não deve ser mudado depois de iniciado o tratamento (Tabela 3). A ressonância magnética (RM) é o método de imagem escolhido, assim como a linfadenectomia laparoscópica para a avaliação dos linfonodos pélvicos.

A avaliação de metástases é feita pela tomografia computadorizada (TC) e pelo PET-scan.

**Tabela 3 - Estadiamento simplificado do câncer do colo do útero [Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)].**

**Estádio 0** - Carcinoma *in situ*, carcinoma intraepitelial.

**Estádio I** - Carcinoma restrito ao colo do útero:

**I<sub>a1</sub>** - invasão até 3 mm em profundidade e extensão até 7 mm. **I<sub>a2</sub>** - invasão entre 3 e 5 mm de profundidade e extensão até 7 mm.

**Estádio II** - Envolvimento da vagina (exceção do terço inferior) ou envolvimento dos paramétrios sem atingir a parede pélvica: **II<sub>a</sub>** - invasão da vagina, sem atingir seu terço inferior, e ausência de comprometimento parametrial.

**II<sub>b</sub>** - invasão de um ou ambos paramétrios, mas sem atingir a parede pélvica.

**Estádio III** - Envolvimento do terço inferior da vagina ou extensão à parede pélvica; todos os casos de hidronefrose ou rim não funcionando devem ser incluídos, mesmo que atribuíveis a outras causas.

**Estádio IV** - Extensão à bexiga ou ao reto, ou metástase à distância.

## Tratamento

O tratamento depende do estágio do câncer, da idade da gravidez e do desejo da paciente.

**CARCINOMA MICROINVASIVO  $\leq$  3 MM (ESTÁDIO I<sub>a1</sub>).** Pacientes no estágio I<sub>a1</sub>, diagnosticado por CAF com margens livres e sem evidência de envolvimento linfovascular, podem ser consideradas tratadas pela própria conização, e acompanhadas pelo restante da gravidez por colposcopias realizadas a cada 4 semanas. O ideal é que a CAF seja praticada entre 14 e 20 semanas da gestação. No período de 6 semanas pós-parto indica-se nova avaliação citológica, colposcópica e, eventualmente, histopatológica. O parto será vaginal e o caso será reavaliado com 6 semanas de pós-parto

## CÂNCER INVASIVO:

- Câncer operável (Estádios I<sub>a2</sub> e II<sub>a</sub>). Na gestação de < 20 semanas o tratamento é o Werthein-Meigs com o *útero cheio* ou após esvaziamento por histerotomia. O tratamento conservador seria uma opção para aquelas que querem preservar a gravidez e os linfonodos forem negativos - CAF ou traquelectomia simples sem parametrectomia. Depois de 20 semanas, aguardar a viabilidade fetal e proceder a histerectomia-cesárea radical.
- Câncer inoperável (Estádios II<sub>b</sub>-IV). Antes de 20 semanas está indicada a quimiorradioterapia que causará o abortamento. No pós-parto, quimiorradioterapia e braquiterapia. Se a gestação tem mais de 20 semanas, deve-se aguardar a viabilidade fetal e realizar a cesárea com o tratamento habitual no pós-parto.

## QUIMIOTERAPIA

Agentes quimioterápicos para tratamento do câncer utilizados na gravidez são teratogênicos e não devem ser administrados no 1º trimestre; ainda podem determinar abortamento e morte fetal. A exposição a citotóxicos durante o 1º trimestre tem sido associada a risco de 10 a 20 % de malformações maiores.

No 2º e no 3º trimestre não estão associados a malformações, mas sim a natimortalidade, crescimento intrauterino restrito (CIR) e toxicidade fetal [ *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2013*]. Próximo do termo, talvez seja melhor adiar a quimioterapia para o pós-parto.

Utilizada a quimioterapia, o parto deve ser postergado de cerca de 3 semanas após o tratamento, a fim de possibilitar a recuperação da medula óssea da mãe e do feto.

Na lactante o uso do quimioterápico também é problemático porque quase todos são excretados no leite.

Finalmente, quando estiver em jogo o uso de quimioterápico para o tratamento do câncer na gravidez é importante avaliar riscos vs benefícios e cada caso deve ser discutido individualmente.

### **Bibliografia**

Koren G, Carey N, Gagnon R, Maxwell C, Nulman I, Senikas V. Cancer chemotherapy and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35: 263.

Garrett LA, Mccann CK. Abnormal cytology in 2012: management of atypical squamous cells, low-grade intraepitelial neoplasia, and high-grade intraepitelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 2013; 56: 25.

Stonehocker J. Cervical cancer screening in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2013; 40: 269.

Han SN, Gziri MM, Van Calsteren K, Amant F. Cervical cancer in pregnant women: treat, wait or interrupt? Assessment of current clinical guidelines, innovations and controversies. *Ther Adv Med Oncol* 2013; 5: 211.

Apgar BS, Kittendorf AL, Bettcher CM, Wong J, Kaufman AJ. Update on ASCCP consensus guidelines for abnormal cervical screening tests and cervical histology. *Am Fam Physician* 2009; 80: 147.

Krishna I, Lindsay M. Breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2013; 40: 559.

Amant F, Loibl S, Neven P, Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 570.

Anderson TM-L, Johanson ALV, Hsieh CC, Cnattingius S,

Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, *et al.* Breast carcinoma during pregnancy.

International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106: 237.