

Câncer de mama e de colo de útero durante a gravidez

Protocolos Febrasgo

Obstetrícia – nº 51 – 2018



DIRETORIA DA FEBRASGO

2016 / 2019

César Eduardo Fernandes
Presidente

Corintio Mariani Neto
Diretor Administrativo/Financeiro

Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico

Juvenal Barreto B. de Andrade
Diretor de Defesa e Valorização Profissional

Alex Bortotto Garcia
Vice-Presidente
Região Centro-Oeste

Flavio Lucio Pontes Ibiapina
Vice-Presidente
Região Nordeste

Hilka Flávia Barra do E. Santo
Vice-Presidente
Região Norte

Agnaldo Lopes da Silva Filho
Vice-Presidente
Região Sudeste

Maria Celeste Osório Wender
Vice-Presidente
Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM GINECOLOGIA ONCOLÓGICA – 2016 / 2019

Presidente

Jesus Paula Carvalho

Vice-Presidente

Agnaldo Lopes da Silva Filho

Secretário

Ricardo dos Reis

Membros

Antônio Chambô Filho

Francisco José Cândido dos Reis

Gustavo Fernandes

Heloisa de Andrade Carvalho

Luís Otávio Zanatta Sarian

Maurício Augusto Silva Magalhães Costa

Sophie Françoise Mauricette Derchain

Suzana Arenhart Pessini

Wagner José Gonçalves

Walquiria Quida Salles Pereira Primo

Câncer de mama e de colo de útero durante a gravidez

Simone Angélica Leite de Carvalho Silva¹

Cinthy Roberta Santos de Jesus²

Jurema Telles de Oliveira Lima³

Olímpio Barbosa de Moraes Filho⁴

Descritores

Câncer; Gravidez; Câncer de mama; Câncer do colo do útero

Como citar?

Silva AS, Jesus CR, Lima JT, Moraes Filho OB. Câncer de mama e de colo de útero durante a gravidez. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, no. 51/ Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica).

Introdução

Câncer ocorre em 0,05% a 0,1% na gestação. Embora a literatura relate bons resultados oncológicos e fetais em mulheres tratadas com câncer na gravidez, estima-se que 44% dos ginecologistas oferecem a resolução da gestação e 37% não administram a quimioterapia antineoplásica sistêmica (QT) ou radioterapia(RT) durante a gestação.⁽¹⁾

Câncer de mama na gravidez

Definição

Define-se câncer de mama (CM) na gravidez quando diagnosticado na gestação, lactação ou até 1 ano após o parto. O diagnóstico e

¹Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

²Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

³Serviço de Oncologia de Adulto, Instituto de Medicina Integral, Recife, PE, Brasil.

⁴Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

*Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da FEBRASGO. Protocolo FEBRASGO de Obstetrícia nº 51, acesse: <https://www.febrasgo.org.br/protocolos>

tratamento do CM na gravidez é um grande desafio, pois as evidências na literatura são baseadas em estudos retrospectivos e seu tratamento envolve duas vidas com contraindicações prioritárias. O tratamento do CM na gravidez é possível e seus protocolos aproximam-se daqueles empregados em não gestantes, com algumas considerações para minimizar o risco de exposição fetal.^(1,2)

Epidemiologia

CM é o tipo de câncer mais comum em mulheres grávidas e não grávidas.⁽³⁾ A incidência está aumentando à medida que maior número de mulheres está engravidando mais tarde.⁽⁴⁾ Mais de 20% dos cânceres de mamas em mulheres com menos de 30 anos são associados à gestação.⁽⁵⁾ A incidência dessa associação é de 15 a 35 por 100.000 nascimentos, sendo mais comum o surgimento no pós-parto.⁽⁶⁾ A amamentação é um dos fatores de proteção contra o CM. Um estudo colaborativo reanalisou individualmente 47 estudos epidemiológicos e concluiu que, para cada 12 meses de amamentação, houve uma redução de 4,3% no risco relativo de CM.⁽⁷⁾

Diagnóstico

Apresentação clínica

A presença de tumoração palpável, indolor, é o principal sintoma do CM na gravidez. No entanto a variação nos níveis de estrogênio, de progesterona, de gonadotrofina coriônica e de prolactina alteram a densidade e o volume mamário no período gestacional e lactacional, dificultando o diagnóstico de malignidade nessas condições.⁽⁸⁻

¹⁰⁾ Além disso, por se tratar de pacientes jovens, geralmente, abaixo dos 40 anos (média 36 anos), não há indicação de rastreamento mamográfico nesse grupo, tornando improvável a identificação de casos subclínicos. Mesmo nas pacientes com idade ≥ 40 anos, a re-

alização da mamografia (MMG) como método de rastreio não está indicada na gestação, pois o aumento fisiológico da densidade mamária reduz a sensibilidade do exame, diminuindo sua eficácia.^(8,10) Entretanto, caso seja necessária sua realização, esse exame pode ser realizado com proteção de chumbo abdominal. A dificuldade de identificação das lesões pela gestante e pelo médico-assistente e a tendência de postergar-se a investigação para o período pós-parto são os principais responsáveis pelo atraso no diagnóstico e pela maior incidência de doença localmente avançada nessa população específica. A realização de exame físico minucioso nas consultas de pré-natal, orientação de autoexame para as gestantes e aconselhamento sobre o risco individualizado de CM devem ser uma preocupação para o obstetra.^(8,10,11) Langeret al, numa série de 117 pacientes com CM associado à gestação, observaram uma elevada taxa de tumores T3 (tumor >5cm) e T4 (tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica e/ou à pele), somando juntos em torno de 36,6% e uma taxa de comprometimento linfonodal de 47,2%, no momento do diagnóstico.⁽¹⁰⁾ Diante disso, a persistência de massa palpável e/ou sintomas inflamatórios na mama e/ou axilas por duas ou mais semanas requer investigação criteriosa. É importante salientar que cerca de 80% das lesões palpáveis na gravidez e no período lactacional são benignas e merecem diagnóstico diferencial com adenomas, galactoceles, doença fibrocística, lipomas, mastites, entre outras.^(8,9)

Diagnóstico por imagem

A ultrassonografia (US) mamária é o exame de imagem mais recomendado na investigação das massas mamárias durante a gestação. Geralmente, tem baixo custo, não está associada a danos

fetais e, ainda, pode ser utilizada como método para guiar biópsias, sendo amplamente utilizado na prática clínica.^(8,9,11-13) A MMG, desse modo, deve ser utilizada nos casos de lesões suspeitas pela ecografia para avaliar extensão da doença, presença de microcalcificações e observar a mama contralateral. Diferentemente das pacientes não grávidas, a US na gestação é o método de escolha para o diagnóstico inicial. A MMG com blindagem abdominal pode ser utilizada com segurança na gravidez, pois a exposição fetal à radiação ionizante é menor que 0,4mrad (4μGy), sendo muito menor que 50.000μGy (0,05Gy ou 5rad) considerada como dose causadora de efeitos teratogênicos.^(8,9) Alguns autores recomendam o uso da ressonância magnética (RM) na investigação diagnóstica das lesões mamárias na gestação, visto que a densidade elevada do parênquima mamário reduz a sensibilidade da MMG. No entanto a utilização do gadolínio como contraste desse método contraindica seu uso nas gestantes, pois os efeitos dos seus íons livres circulantes no líquido amniótico são desconhecidos e seu uso foi associado a más-formações em ratos. A realização de RM sem contraste não é útil na investigação de lesões mamárias.⁽¹²⁾ Uma vez identificada lesão suspeita na mama, seja por palpação, exames de imagem ou ambos, deve-se proceder a biópsia pelo método menos invasivo possível. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) pode ser utilizada na gravidez tanto para avaliar um nódulo mamário quanto para biópsia de linfonodos. Porém não é o método mais indicado, pois tem índice aumentado de falso-positivos e falso-negativos devido às alterações fisiológicas da glândula mamária, próprias do ciclo gravídico-puerperal. A *core biopsy* é, comumente, o método de escolha por obter material suficiente para confirmar o diagnóstico histopatológico do CM, além de poder determinar o *status* dos

receptores hormonais e a análise do HER2.^(8,9,10,13,14) Caso não haja disponibilidade para biópsias percutâneas, pode-se utilizar as biópsias excisionais ou incisionais.

Estadiamento clínico

O estadiamento da paciente gestante com CM segue o mesmo padrão da paciente não grávida, através do sistema TNM (AJCC - *American Joint Committee on Cancer*). Para as pacientes com axila clinicamente negativa e tumores T1 e T2 (até 5cm), deve-se solicitar exames laboratoriais de base para avaliar função hepática, renal e hemograma com diferencial de leucócitos, além de raios X de tórax com blindagem abdominal. Nos casos com axila clinicamente positiva ou tumores T3 (>5cm) e T4 (acometimento de pele e/ou parede torácica), a investigação das metástases mais comuns deve ser realizada e, além do que já foi citado, solicita-se também US de abdome e uma RM do tórax e esqueleto, não contrastada, para avaliação hepática, pulmonar e óssea, respectivamente.^(8,9,14)

Tratamento locorregional

Diante do diagnóstico de CM na gestação, o tratamento deve seguir os mesmos protocolos da paciente não grávida, levando-se em consideração o estágio clínico, a biologia tumoral (receptores hormonais, HER2), a idade gestacional, o desejo da paciente e o *status* genético.^(8,9,12,13) No tocante ao *status* genético, é importante a avaliação do geneticista para essas pacientes, pois são jovens com CM, cenário em que são mais comuns as mutações hereditárias.⁽⁹⁾ Vale salientar que a interrupção da gravidez não melhora o prognóstico materno. Dados da literatura evidenciam que a sobrevida de pacientes grávidas e não grávidas é equivalente quando apresentam faixa etária, estadiamento e biologia tumoral semelhantes.^(10,13) No entanto alguns fatores

como o estágio da doença no diagnóstico, o desejo da paciente e o tratamento multidisciplinar indicado, com suas possíveis consequências na saúde materna e fetal, devem ser considerados quando se pensa em interromper a gestação diante do diagnóstico de CM. É importante o esclarecimento da gestante e dos seus familiares e a participação de todos, incluindo a equipe multidisciplinar (especialistas médicos e psicólogos) na tomada de decisões.⁽¹³⁾ O tratamento cirúrgico pode ser disponibilizado em qualquer trimestre da gravidez, sendo que, por muitos anos, a mastectomia foi o procedimento de eleição por dispensar a RT que é necessária após cirurgias conservadoras.^(8,9,12-15) Na atualidade, quando o diagnóstico é feito no primeiro trimestre da gestação, permanece a preferência pela mastectomia, visto que a cirurgia conservadora requer RT complementar obrigatória e, esta, ainda é contraindicada na gestação, pelos efeitos deletérios da radiação no feto, descritos adiante. Postergar a RT para o período pós-parto, nesses casos, pode aumentar o risco de recorrência locorregional, o que torna a mastectomia o procedimento de escolha na gestação inicial. Todavia, para aquelas pacientes com indicação de QT adjuvante, pode-se realizar cirurgias conservadoras (quadrantectomias, segmentectomias) porque a RT só é realizada ao término da terapia sistêmica, cerca de 6 meses após a cirurgia. Essa conduta é a mesma adotada para as pacientes não grávidas que fazem QT adjuvante e têm indicação de RT complementar. Nesses casos, o adiamento da irradiação mamária enquanto se realiza terapia sistêmica adjuvante não está associado ao aumento do risco de recorrência locorregional.^(8,9,12-15) Embora a cirurgia possa ser realizada em qualquer momento na gravidez, algumas considerações devem ser feitas, principalmente, no primeiro trimestre, quando o risco de aborto espontâneo é maior. Quando o diagnóstico de câncer

é feito em idade gestacional precoce, pode-se discutir a interrupção da gravidez com a paciente, dependendo da agressividade da doença e do desejo materno. Quando se decide pela manutenção da gravidez, a maioria dos autores prefere postergar o tratamento para o 2º trimestre.^(8,9,14) A partir do segundo trimestre, quando já é possível o uso de agentes quimioterápicos, qualquer modalidade cirúrgica pode ser indicada. Para as pacientes com tumores volumosos que não desejam mastectomia, pode-se iniciar a QT neoadjuvante para redução do volume tumoral e posterior cirurgia conservadora, como opção de tratamento. Naquelas com tumores menores, a indicação de cirurgia conservadora pode ser feita mesmo sem terapia sistêmica adjuvante, desde que o intervalo entre o procedimento cirúrgico e o parto não ultrapasse 6 meses, já que a RT complementar só poderá ser realizada após o nascimento do concepto.^(8,9,14,15) Em qualquer momento da gravidez, a intervenção cirúrgica requer cuidados especiais para a mãe e o feto, principalmente, em relação à anestesia. As alterações anatômicas e fisiológicas da gravidez podem, além de aumentar o risco cirúrgico materno, causar danos fetais importantes como hipóxia e asfixia intrauterina (por redução do fluxo sanguíneo uterino), passagens de agentes anestésicos pela barreira placentária e risco de nascimento prematuro ou de aborto, tanto pelo estresse da cirurgia quanto pela exposição às drogas administradas. Equipe multidisciplinar, incluindo obstetra e neonatologista, deve estar disponível quando a cirurgia mamária é indicada durante a gravidez.⁽⁸⁾

Radioterapia

A RT mamária é contraindicada na gestação pela maioria dos autores, por causa dos efeitos deletérios da exposição do feto à radiação. Por isso, a necessidade de RT complementar deve ser levada

em consideração no momento da escolha do tratamento multidisciplinar.⁽⁸⁻¹⁷⁾ As doses de radiação disponibilizadas pela RT estão associadas à restrição de crescimento, à deficiência no desenvolvimento neurológico e à redução do coeficiente de inteligência, além dos riscos de neoplasias na infância induzidas pela radiação intrauterina. Assim, a RT deve ser postergada para o período pós-parto e deve-se suspender a lactação durante RT. A utilização da RT intraoperatória em dose única ainda não pode ser recomendada para as gestantes que desejam cirurgia conservadora, visto que tal técnica está associada a maior risco de recorrência locorregional em pacientes jovens, sendo apenas utilizada em casos selecionados de CM em pacientes não grávidas e, geralmente, idosas.^(12,15)

Avaliação dos linfonodos

A abordagem axilar na gravidez segue os mesmos critérios das pacientes não grávidas. Sendo a axila clinicamente negativa, a abordagem do linfonodo sentinela é o procedimento de escolha por predizer o *status* axilar com mínimos efeitos adversos quando comparado com a dissecação axilar completa. Essa última está relacionada a comorbidades como linfedema, perda sensorial e defeitos na abdução do ombro.⁽¹⁷⁾ A técnica de eleição para biópsia do linfonodo sentinela é a linfocintilografia mamária (LCM) com uso de coloide radioativo com tecnécio 99.⁽⁸⁻¹⁷⁾ A exposição fetal à radiação com este procedimento é mínima e infinitamente menor que a dose deletéria (0,1-0,2Gy). Dados da literatura evidenciaram que a dose de radiação máxima absorvida pelo feto através da LCM foi de 0.0043Gy, demonstrando a segurança do método na gravidez.^(16,17) Já o uso do corante azul patente é contraindicado na gestação por estar associado a risco de

anafilaxia em 1% dos casos, o que poderia causar sérios danos à saúde materna e fetal.^(8-15,17) Alguns raros autores recomendam o uso do azul de metileno em casos de indisponibilidade da LCM, porém essa substância está relacionada com más-formações fetais e deve ser evitada, principalmente, no primeiro trimestre da gestação.^(1,17)

A reconstrução mamária imediata após mastectomia é contraindicada na gestação, principalmente, se baseada em retalhos autólogos, por aumentar o tempo cirúrgico, os riscos de complicações e a dificuldade de simetrização da mama contralateral. No entanto, se for desejo da paciente, pode-se realizar a reconstrução imediata com base no uso de expansor dérmico, que é um procedimento simples, não aumenta os riscos cirúrgicos, diminui os efeitos psicológicos da mutilação e permite uma reabordagem em segundo tempo para troca por implante de silicone definitivo e simetrização da mama oposta.^(12,13,15)

Tratamento sistêmico

O objetivo do tratamento da gestante com CM é o mesmo da não grávida: o controle local da doença tumoral e a prevenção de metástases sistêmicas. Ao contexto da doença metastática soma-se, ainda, melhora da qualidade de vida e sobrevida. Porém o cuidado ofertado deve ser também avaliado em função dos potenciais efeitos adversos para o feto. Protelar o início da terapia antitumoral sistêmica (TAT) pode causar consequências para a saúde materna, com piora do prognóstico da doença oncológica, o que não é recomendado.⁽¹⁸⁾ As indicações de TAT devem seguir o mesmo padrão das pacientes não grávidas, porém sua oferta deve levar em consideração a idade gestacional.⁽¹⁹⁾

Efeitos das drogas antineoplásicas durante a gestação

O risco dos efeitos deletérios da QT sobre o feto é, de maneira geral, inversamente proporcional à idade gestacional e dependente também da classe do quimioterápico. A frequência de eventos adversos para o feto, com a QT, durante o segundo trimestre, é semelhante à encontrada na população em geral.⁽²⁰⁾ A QT durante o primeiro trimestre está associada a um alto risco de aborto espontâneo e alguns casos de má-formações congênitas. A situação é menos problemática no segundo e terceiro trimestres, quando é possível realizar a maioria dos tratamentos quimioterápicos padrões, o que é a recomendação em geral. Contudo permanece associado a maior índice de complicação obstétricas e fetais que incluem um maior risco de trabalho de parto prematuro, restrição do crescimento fetal e baixo peso ao nascer.⁽²¹⁾ Os dados clínicos disponíveis, a maioria a partir de dados retrospectivos e de estudos com um número limitado, porém crescente, de pacientes, sugerem que fetos expostos à QT a partir do segundo trimestre não apresentam complicações significativas em longo prazo. Todos os regimes de QT utilizados apresentam riscos potenciais ao feto em desenvolvimento, mas a necessidade de tratamento justifica seu uso. Não há recomendação para retirada precoce do conceito para realização de QT. É recomendado, se condições obstétricas e fetais adequadas, seguir a gravidez até o termo, sempre que possível. São reconhecidas as condições mais exigentes de cuidadosa prematuridade e isso pode ser particularmente importante para mulheres que se encontram em cuidados oncológicos, além de que uma deficiência cognitiva sutil foi mais significativa em bebês prematuros expostos à QT intrauterina quando comparados aos bebês a termo.^(19,21) Os regimes de QT baseados em antraciclinas são os protocolos de pri-

meira escolha durante a gestação, com maior grau de evidências na literatura, e devem ser realizados de forma semelhante nas pacientes não gestantes. Dados recentes demonstraram a baixa passagem transplacentária dos taxanes (docetaxel e paclitaxel) – medicações muito utilizadas de forma sequencial e/ou associadas no tratamento fora do período gestacional. Uma série de estudos recentes apontou um perfil de toxicidade aceitável durante a gestação. O paclitaxel permite um monitoramento próximo da gravidez, uma vez que é uma programação semanal; também está associado a um melhor perfil geral de toxicidade quando comparado ao docetaxel, sem a necessidade de pré-medicação de esteroides de alta dose ou uso profilático do fator estimulante das colônias de granulócitos (GCSF) e mais evidências de segurança. O paclitaxel semanal seria, portanto, a opção preferida quando os taxanes fossem considerados em gravidez.^(18,19) A terapia alvo (trastuzumabe e/ou pertuzumabe) para os casos de CM com hiperexpressão da proteína HER 2 (*HumanEpidermalgrowthfactor Receptor 2*) está contraindicada de forma neoadjuvante e adjuvante, devendo ser adicionada após o parto/lactação.^(18,22) A evidência disponível, ainda limitada, sugere, fortemente, que o uso do trastuzumabe leva à redução do volume de líquido amniótico, visto que, em oito dos dez estudos, foi observado oligoâmnio ou anidrâmnio, além de maior risco para possíveis máis-formações fetais.⁽²⁰⁾

Momento e duração da quimioterapia

Deve ser ofertado o tratamento de QT padrão iniciando a partir do segundo trimestre gestacional e até 34 semanas de idade gestacional. Após 34 semanas, considerar o início da QT para após o parto a termo, para redução de toxidades hematológicas perinatais para

o conceito e/ou maior risco de complicações infecciosas ou hemorrágicas maternas.⁽²¹⁾ A duração da QT padrão varia de 4 a 6 meses dependendo do esquema escolhido. O protocolo FAC ou FEC (5-fluorouracil (F), doxorrubicina (A) ou epirrubicina (E) e ciclofosfamida (C)) é ofertado em seis ciclos com intervalos a cada 21 dias. Este é o protocolo mais descrito durante o período gestacional. Protocolos alternativos como AC-T (doxorrubicina, ciclofosfamida (C) e taxane (T-aclitaxel)) consistem em quatro ciclos de AC a cada 21 dias seguidos 12 ciclos semanais de T. Os protocolos de QT podem ser ofertados antes ou após a cirurgia, sendo realizados de forma semelhante em ambas as situações. Devido à apresentação frequente de estadiamentos mais avançados do CM associado à gestação, faz-se necessária, muitas vezes, a realização da QT neoadjuvante (prévia à cirurgia). Caso a doença metastática seja diagnosticada no primeiro trimestre gestacional, diante do prognóstico oncológico desfavorável e, ainda, se for considerada a necessidade urgente do início de QT imediata para controle de sintomas e melhora da sobrevida, deve-se discutir com a paciente a interrupção da gestação. Caso seja possível esperar (doença indolente, oligossintomática, metástases ósseas exclusivas), seguir a mesma recomendação de início de QT no segundo trimestre. QT da classe antimetabólicos utilizados no contexto da doença metastática (por ex.: gencitabina, metrotexatre) devem ser contraindicados durante a gestação devido ao maior risco de más-formações fetais.

Terapia endócrina

A hormonioterapia antitumoral deve ser iniciada após o parto, sendo contraindicada durante a gestação/lactação devido às evidências do seu uso ser associado a maior risco de más-formações

fetais.⁽²¹⁾ Tamoxifeno é, ainda, a terapia hormonal antitumoral padrão para mulheres de idade fértil. A terapia alternativa que associa o inibidor de aromatase exige, também, o uso concomitante do análogo LHRH, estando igualmente contraindicado durante a gestação por motivos semelhantes.

Monitorização pré-natal

A gestante com CM necessita de um acompanhamento durante o pré-natal de alto risco com obstetra habilitado e em conjunto com um oncologista. É fundamental a datação correta da idade gestacional, visto que o tipo de tratamento pode resultar em implicações e cuidados específicos dependendo do período da gravidez. Todos os exames de rotina de pré-natal devem ser solicitados e, para averiguação da maturidade pulmonar fetal, o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia recomenda basear-se no melhor parâmetro clínico (US antes de 22 semanas de gestação) em vez de na realização de amniocentese.⁽²³⁾

Interrupção da gravidez

O término da gravidez não melhora o desfecho do CM gestacional.⁽²⁴⁾ Na verdade, parece que há uma diminuição da sobrevida em mulheres grávidas que terminam eletivamente suas gravidezes em comparação com as que continuam a gravidez.⁽²⁵⁾ No entanto esses estudos são revisões retrospectivas de casos e não levam em consideração possíveis fatores confundidores. As mulheres com doenças mais avançadas, sem possibilidade e capacidade de cuidar de sua prole, aquelas não estão dispostas a assumir um risco de toxicidade fetal ou complicações do tratamento do CM durante a gravidez são mais propensas a solicitarem o aborto.⁽²⁶⁾ No entanto, de acordo com o Código Penal vigente no Brasil, a interrupção da gravidez

nestes casos não é permitida. Como mencionado, o tempo entre administração de QT e parto deve ser cuidadosamente programado. Idealmente, o parto só deve ocorrer após o retorno de níveis normais de glóbulos brancos e plaquetas, o que reduz potencialmente o risco de complicações infecciosas e de sangramento. Não há indicação para cesárea e a via de parto de escolha é a vaginal com trabalho de parto espontâneo ou induzido após presença de maturidade pulmonar fetal.

Prognóstico

Apesar de informações fundamentadas em evidências limitadas, o tratamento de câncer durante a gravidez pode ter sucesso, assim, fornecendo para essa população a melhora do prognóstico materno e fetal. O CM associado à gestação foi considerado por muito tempo como tendo um péssimo prognóstico, com estudos descrevendo menos de 20% de chance de sobrevida em cinco anos.⁽²⁷⁾ A explicação era que os hormônios da gestação (estrogênio, IGF1, progesterona e prolactina) estavam relacionados intimamente com a etiologia do CM e de sua mais rápida progressão.⁽²⁸⁾ Outro ponto que reforçava o pior prognóstico do CM na gravidez é o atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, no tratamento. Este atraso pode ser atribuído à hiperplasia lobular e à galactoestase encontradas nas mamas das gestantes que dificultam a percepção da massa tumoral. Diferente do que se pensava, estudos mais recentes mostram que as mulheres diagnosticadas com CM durante a gravidez não apresentam impacto negativo na sobrevida quando comparadas àquelas que tiveram o diagnóstico fora da gravidez.⁽²⁹⁾ Embora a transmissão vertical do câncer à placenta tenha sido relatada (60 casos na literatura), em nenhum desses casos ocorreu lesão metastática no feto e também

não há relatos de câncer na infância entre os filhos das mães que tiveram CM durante a gravidez.⁽³⁰⁾ A perspectiva de gravidez futura é importante para mulheres jovens com CM. As mulheres que engravidaram após um tratamento bem-sucedido para CM não pioram seu prognóstico em relação ao câncer.⁽³¹⁾ As gestações posteriores não apresentam modificações em sua evolução. Os fetos oriundos de novas gestações não sofrem consequências do tratamento prévio. Como as recidivas são mais comuns nos dois primeiros anos após o tratamento, é conveniente que esse tempo seja respeitado para a programação desta gestação.

Amamentação

A amamentação após a gravidez parece ser segura e possível, principalmente, na mama contralateral. Existem poucas evidências que correlacionam a amamentação com o prognóstico. Nos tratamentos cirúrgicos conservadores, a produção de leite pode ser reduzida. Porém, na mama contralateral não tratada, esta produção não é afetada.⁽³²⁾ Além disso, não se recomenda a amamentação na mama submetida à irradiação uma vez que, na ocorrência de mastite, seu tratamento seria bastante difícil.

Gestação após CM

Mais do que nunca, a gestação deve ser planejada após o diagnóstico de um CM. O planejamento deve iniciar no diagnóstico do CM em uma mulher em idade fértil. Não há um momento específico que seja considerado ótimo para permitir que os pacientes engravidem após o diagnóstico de CM. O momento deve considerar o tempo de conclusão de terapia, risco de recaída e a idade e a função ovariana da paciente. É razoável adiar a gravidez por 2 a 3 anos após o diagnóstico, período de maior risco de

complicações relacionadas à TAT e maior risco de ocorrência de doença metastática.⁽²¹⁾ As mulheres jovens que desejam fertilidade futura devem ser aconselhadas nas opções de conservação de fertilidade disponíveis antes de começar TAT. Aconselhamento deve ser implementado logo após o diagnóstico a fim de permitir encaminhamento imediato para os especialistas em fertilidade. Essas orientações foram capazes de melhorar a qualidade de vida global das pacientes, sendo um aspecto importante, mas frequentemente negligenciado no mundo todo.⁽³³⁾ Vários estudos e uma metanálise demonstraram que a gestação após o CM é segura. Não há evidências científicas suficientes para contraindicar a gestação, independente do *status* hormonal. Um recente estudo retrospectivo multicêntrico incluindo mais de mil pacientes ER-positivo corrobora a segurança da gravidez pós TAT. A ocorrência da gestação não é prejudicial ao prognóstico do CM, pelo menos durante os primeiros 5 anos após a gravidez.⁽³¹⁾ Em pacientes com indicação de terapia hormonal adjuvante por 5 anos com tamoxifeno, faltam dados para apoiar a segurança do início da interrupção dessa terapia. Assim, em pacientes em que a conclusão do curso completo de tamoxifeno dificultaria as suas chances de gravidez futura, deve ficar claro que a interrupção poderia ter efeitos prejudiciais potenciais em seus resultados do CM. Em mulheres dispostas a considerar esse risco, a interrupção após 2 a 3 anos de tamoxifeno poderia ser considerada para permitir a gravidez. Encorajamos fortemente a retomada do tamoxifeno após o parto nesses pacientes.⁽²¹⁾ Em geral, pacientes que foram submetidas à TAT tem menor chance de engravidar quando comparadas à população em geral com iguais faixa etária, nível de educação e paridade prévia.

A falência ovariana após a QT é um fenômeno idade-dependente. A amenorreia permanente é incomum em pacientes submetidas à QT até os 25 anos, porém em pacientes com idade igual ou superior a 35 anos, a falência permanente chega a 50%, e em CM, devido à associação da terapia hormonal prologada, pode chegar até 70%. Isso é considerado secundário ao tratamento frequente com QT gonadotóxica, períodos prolongados de tratamento com tamoxifeno em pacientes com doença hormônio sensível e também um equívoco ainda persistente de que a gravidez poderia estimular a recorrência tumoral.⁽³⁴⁾ No entanto as mulheres que retomam a menstruação após o tratamento comprometeram a reserva do ovário e, portanto, podem ter uma fertilidade reduzida. Assim, os melhores marcadores disponíveis da reserva da função ovariana é o hormônio anti-mulheriano (HAM) e a contagem de folículos antrais (CFA) realizada na primeira parte do ciclo menstrual.⁽²¹⁾ O uso concomitante de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) agonista durante a QT como um meio de preservar a fertilidade foi abordado em vários ensaios fases III com resultados conflitantes. Alguns estudos indicam taxas mais elevadas de recuperação menstrual GnRH, mas outros não conseguiram reproduzir os mesmos resultados. Além disso, a maioria desses estudos relatou menstruação e não, melhora em função ovariana, sem aumento nas taxas de gravidez. Assim, o uso de análogos de GnRH concomitantemente com QT não deve ser considerado ainda como um meio confiável de preservar a fertilidade. Dados sobre a função ovariana em longo prazo e taxas de gravidez nestes estudos não são garantidos e devem continuar a ser estudados.⁽³⁵⁾ A criopreservação de embriões ou oócitos é o principal método para preservar a fertilidade feminina. A estimulação ovariana deve ser realizada antes de iniciar a QT, o que pode resultar em atraso relativo no trata-

mento oncológico e em aumento dos níveis séricos de estradiol, mas isso poderia ser preocupante em tumores causados por hormônios, como CM. O uso de gonadotropinas e letrozol ou tamoxifeno tem sido associado ao rendimento adequado de oócitos com um menor aumento nos níveis séricos de estradiol em comparação com regimes de estimulação padrão e, geralmente, é recomendado para pacientes com câncer. Em CM hormônios sensíveis, esse regime foi usado e não foi associado a um maior risco de recorrência, pelo menos durante os primeiros dois anos após a realização da fertilização.⁽²¹⁾ Deve-se enfatizar que toda mulher em idade fértil durante o período, e em até 3 a 6 meses do término de TAT, deverá ser orientada a realizar um método anticoncepcional adequado. Importante, uma vez que a gravidez ocorreu, a indução do aborto não tem impacto no prognóstico materno e, portanto, é fortemente desencorajado para tais fins.⁽²¹⁾ Se ocorrer gravidez na vigência do tamoxifeno, as pacientes devem ser informadas do possível risco aumentado de más-formações fetais secundárias à exposição durante o primeiro trimestre e, assim, o término da gestação pode ser considerado. O mesmo aplica-se às pacientes que engravidam acidentalmente quando na vigência da QT. A situação é algo diferente com os anticorpos monoclonais, que não atravessam a placenta no início da gestação.⁽³⁶⁾ Dados do estudo HERA em pacientes que engravidaram acidentalmente ao receber trastuzumab, como relatos de casos esporádicos, não demonstraram más-formações fetais secundárias à breve exposição do primeiro trimestre.⁽³¹⁾

Câncer de colo de útero na gravidez

Embora o câncer de colo uterino (CCU) seja a mais comum patologia oncológica ginecológica associada à gravidez, sua incidên-

cia é de um caso para cada 1.200 a 10.000 gestações.⁽³²⁾ Metade dos casos é diagnosticada na gravidez, enquanto a outra metade é diagnosticada em até 12 meses pós-parto. Muitas pacientes são diagnosticadas no estágio inicial da doença. Não existem estudos randomizados em gestantes que recomendem o tratamento. Este deve ser individualizado, levando em consideração o estágio da doença, o desejo da paciente em continuar a gestação e os riscos em modificar o tratamento ou adiamento do tratamento.

Diagnóstico

Quadro clínico e exame físico

A apresentação clínica da doença depende do estágio e tamanho da lesão. Por muitas vezes, suspeita-se de CCU quando os exames de triagem, como a citologia oncótica, são anormais. A taxa de anormalidades citológicas entre as gestantes é de 5% a 8% e semelhante à população não grávida.⁽³⁷⁾ Os sintomas podem variar desde sangramento vaginal ou *spotting* à dor pélvica, cialgia, lombalgia, anemia crônica e dispneia. É fundamental a realização do exame especular e toque vaginal em todas gestantes com o objetivo de se avaliar o colo uterino. A avaliação diagnóstica inclui uma triagem com citologia oncótica, colposcopia e, se necessário, biópsia e conização seletiva.⁽³⁷⁾ Ao exame físico, uma massa palpável pode ser percebida em qualquer idade gestacional. Contudo, em estágios iniciais, a gravidez pode dificultar a visualização de achados diagnósticos, uma vez que ela pode favorecer as alterações cervicais como ectopia, edema estromal e amadurecimento cervical.

Achados da citologia

Em pacientes com alterações citológicas cervicais, recomenda-se seguir o Consenso de Bethesda:⁽³⁸⁾

- Gestantes com menos de 20 anos têm uma alta incidência de infecção por HPV, porém uma baixa taxa de alterações citológicas como ASCUS e LIE – baixo grau, sendo a probabilidade de resolução espontânea em torno de 90% com pouca progressão para câncer invasivo. Neste caso, a colposcopia pode ser omitida, mas a citologia deve ser repetida após o parto.
- Gestantes com mais de 20 anos, com lesões tipo ASCUS e LIE - baixo grau devem acompanhara mesma forma de seguimento de pacientes não gestantes.
- Colposcopia deve ser realizada em todas pacientes (independente da faixa etária) que apresentam alterações citológicas escamosas celulares atípicas em que não se pode afastar lesões de alto grau ou na presença dessas últimas e nos casos de alterações celulares glandulares atípicas.

Colposcopia

Durante a colposcopia, toda suspeita de lesão de neoplasia intraepitelial cervical II/III ou câncer deve ser biopsiada. Porém, na ausência dessas lesões, a colposcopia pode ser realizada e a citologia repetida 6 semanas após o parto. Caso a colposcopia seja insatisfatória durante a gestação, essa pode ser repetida 6 a 12 semanas após.⁽³⁹⁾ Biópsia cervical pode ser realizada na gestação, contudo a curetagem endocervical deve ser evitada pela possível associação com abortamento, embora não exista evidência que faça essa correlação.⁽⁴⁰⁾

A indicação de conização durante a gravidez não segue as mesmas premissas da não gestante. Na gravidez, a conização é indicada se a confirmação da doença invasiva vai alterar o momento e o tipo de parto. Não havendo essas premissas, esse procedimento deve ser postergado para o período pós-parto.⁽³⁷⁾ O momento ideal

para a realização da conização na gravidez é entre 14 a 20 semanas, devendo-se evitar 4 semanas antes do parto, pelo risco de sangramento genital intenso.⁽⁴¹⁾ Nas situações indicadas, prefere-se uma conização excisional para evitar lesão do orifício cervical interno a fim de reduzir o risco de abortamento, rotura prematura das membranas, sangramento genital e infecção. Contudo, quando decide-se por uma conização clássica, recomenda-se realizar, a seguir, uma cerclagem uterina.

Exames de imagem

Na gestação, os exames de imagem devem levar em consideração o risco de exposição de radiação ionizante do feto. Exame de raios X de tórax com proteção abdominal pode ser feito em pacientes com lesões macroscópicas para avaliar metástases pulmonares. Nos casos de estágio Ib1, IB2 ou mais e lesões com alto risco histológico (adenocarcinoma e carcinoma de células pequenas), deve-se realizar US e RM de vias urinárias e da pelve.⁽⁴²⁾

Manejo da doença pré-invasiva

Recomenda-se realizar o tratamento das lesões pré-invasivas no período pós-parto, preferencialmente, 6 a 8 semanas após o parto, posteriormente à repetição dos exames de citologia oncológica e colposcopia, visto que o risco de progressão para doença invasiva é baixo (0 a 0,4%)⁽⁴³⁾ e a chance de regressão é alta após o parto.⁽⁴⁴⁾

Manejo da doença invasiva

A terapia oncológica depende do estágio tumoral e da idade gestacional. Diferentemente de outros tumores associados à gestação, em que permanece preconizada a terapia oncológica padrão devido às suas especificidades e à sua topografia, é impossível a realização

da terapia padrão. Cirurgia radical e RT pélvica implicam, obrigatoriamente, em interrupção da gestação e morte fetal.

Interrupção da gravidez

A interrupção da gestação, seguida de tratamento oncológico padrão, é altamente recomendada no primeiro trimestre da gestação em situações de tumores invasivos, particularmente, nos estadiamentos avançados. Pacientes que optaram por seguir a gestação devem ser informadas de que, provavelmente, não realizarão o tratamento oncológico padrão, assim, com maiores riscos de menor benefício da terapia oncológica e maiores riscos obstétricos e para o conceito.⁽²¹⁾

Em estadiamento muito inicial (IA), o tratamento oncológico definitivo poderá ser adiado para o pós-parto, com um seguimento próximo durante toda a gestação.⁽²¹⁾ A progressão das lesões precursoras (lesões intraepiteliais escamosas de alto grau na citologia, neoplasias intraepiteliais cervicais II e III na histologia e adenocarcinoma *in situ*) para carcinoma invasivo é rara durante a gestação, ocorre em aproximadamente 0,4% dos casos,⁽⁴⁵⁾ não sendo recomendada a interrupção da gestação.

Gravidez não interrompida

Nas pacientes que optaram em prosseguir a gravidez, nos tumores com estadiamento inicial clínico e radiológico (estágio IB1, IB2, IIA), o estadiamento cirúrgico pode ajudar a discriminar quem será alvo de uma espera vigiada (IB1) e de um tratamento oncológico durante a gestação (a partir IB2). Tumores podem ser estadiados radiologicamente por RM pélvica. A RM pélvica durante a gravidez mostrou um positivo valor preditivo para metástases nodais,⁽⁴⁶⁾ mas o padrão-ouro permanece sendo a linfadenectomia, que pode ser realizada por laparoscopia. Este procedimento pode ser seguro realizado durante

a gravidez, mesmo que o risco de hemorragia ou de complicações possa ser maior em comparação com mulheres não grávidas.⁽⁴⁷⁾

Gestação no momento do diagnóstico

- Doença microinvasiva (Estádio 1a1)

É recomendado tratamento cirúrgico conservador, como a conização, preferencialmente, após o primeiro trimestre. A traquelectomia radical com linfadenectomia, indicada nos casos com invasão linfática ou vascular positiva, não é realizada na gestação. Nestes casos, pode-se fazer a linfadenectomia laparoscópica e a conização com obtenção de margens livres.

- Estadio 1a2 a 1b1 e tumor < 2cm

A traquelectomia radical com linfadenectomia, tratamento padrão nestes casos, não é realizada na gestação. Considera-se a linfadenectomia laparoscópica e a conização com obtenção de margens livres para lesões invasivas pequenas, menores do que 2 cm, evitando-se, assim, as complicações e as morbidades provocadas por cirurgias mais radicais.

- Estadio 1b1 e tumor \geq 2cm e com envolvimento linfonodal

O tratamento convencional é a histerectomia radical, porém isso inviabiliza a progressão da gravidez, com morte do conceito. Nestes casos, optando-se por prosseguimento da gestação, recomenda-se linfadenectomia laparoscópica. Em caso de linfonodos negativos, programa-se histerectomia radical no momento do parto. Com linfonodos positivos, indica-se QT neoadjuvante e radioquimioterapia (QRT) após o parto.

- Estadio 1b2 até IV

Nos tumores localmente avançados durante a gestação, poderá ser ofertada a QT à base de platina com ou sem paclitaxel, a partir

do segundo trimestre até 34 semanas, com taxas de respostas semelhantes a não grávidas. A QT combinada à RT pode ser ofertada após o parto, de forma complementar nestes casos dos estádios avançados, se não for possível realizar o tratamento cirúrgico no pós-parto. Ao considerar o risco de complicações perinatais como infecção e hemorragia, a QT deve ser interrompida entre três e quatro semanas antes da data planejada para o parto.⁽⁴⁸⁾

Mulher com doença metastática

Pode ser ofertada, no contexto da doença metastática, QT à base de platina (cisplatino tem sempre melhor taxa de resposta que a carboplatina), que pode ser associada a 5-fluorouracil ou taxanes.⁽⁴⁹⁾ Esses últimos podem ser uma opção para uso de único agente em pacientes com disfunção renal. O uso de novos agentes que vêm sendo utilizados no CCU, no contexto de doença avançada e/ou metastática, como os quimioterápicos antimetabólicos (gencitabina, pemetrexed), e de drogas-alvo, como o bevacizumabe, é contraindicado durante a gestação, podendo ser planejado, de forma sequencial, após o parto. O CCU metastático, frequentemente, é uma doença agressiva, muito sintomática e ameaçadora à vida. Nesse contexto, a oferta precoce de cuidados paliativos, para controle da dor e de outros sintomas, é fundamental no contexto da doença avançada e metastática, contribuindo não apenas para melhora da qualidade de vida, como também com maior sobrevida destas pacientes.

Terapia adjuvante na gravidez

A terapia adjuvante é uma indicação rara no CCU associado à gestação. Pode ser programada para o período pós-parto por envolver de forma padrão, o tratamento concomitante de RT concomitante à QT.

Seguimento pré-natal

A gestante com CCU necessita de um acompanhamento em pré-natal de alto risco com obstetra habilitado e em conjunto com um oncologista. É fundamental a datação correta da idade gestacional uma vez que o tipo de tratamento pode resultar em implicações e cuidados específicos, dependendo do período da gravidez. Todos os exames de rotina de pré-natal devem ser solicitados e, para averiguação da maturidade pulmonar fetal, o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia recomenda basear-se pelo melhor parâmetro clínico (US antes de 22 semanas de gestação) em vez de na realização de amniocentese.⁽⁵⁰⁾ Gestantes com estágio IA1 devem ser examinadas e ser repetida a colposcopia a cada trimestre. E, para aquelas que optem em postergar o tratamento neoadjuvante, o exame pélvico deve ser repetido mensalmente, além disso, a RM deve ser realizada para afastar progressão da doença. Uma vez detectada progressão da doença, o tratamento definitivo deve ser feito.

Tipo de parto

O momento do parto depende da idade gestacional, do estágio da doença e dos sinais de evidência de possível progressão durante a gestação. Nos casos em que não há indicação obstétrica de antecipação do parto, o momento ideal do parto deve ser no termo da gestação com idade gestacional > 37 semanas e, preferencialmente, com 39 semanas. Quanto ao tipo de parto, recomenda-se a cesariana para os casos de câncer invasor de colo uterino.⁽⁴³⁾

Tratamento definitivo do câncer cervical

O tratamento definitivo dependerá do desejo reprodutivo da paciente:

Paciente com desejo reprodutivo:

- Nenhum tratamento é necessário até estágio IA1, havendo a certeza de ausência de progressão da doença no seguimento. Caso a margem livre da peça da conização seja positiva, recomenda-se a cesariana e a repetição da conização 6 a 8 semanas após o parto para avaliar doença invasiva.
- Recomenda-se traquelectomia (com linfadenectomia se necessário), nos casos de estágio IA2 ou tumor < 2cm, podendo ser feita 6 a 8 semanas após o parto.

Paciente sem desejo reprodutivo:

- Pacientes com estágio IA1 sem comprometimento linfonodal podem ser submetidas à histerectomia extrafascial. Tal procedimento pode ser feito juntamente com a cesariana.
- Pacientes com estágio IA1 com comprometimento linfonodal, IA2, ou IB1 e tumor < 4cm devem ser submetidas à histerectomia juntamente com a cesariana ou no período pós-parto.

Pacientes que foram submetidas à QT neoadjuvante durante a gravidez devem ser submetidas à histerectomia radical durante a cesariana ou no período pós-parto.

Prognóstico

Os estudos não sugerem diferenças no prognóstico oncológico da mulher com CCU invasivo diagnosticado na gravidez quando comparado com não gestantes.⁽⁵¹⁾ Os efeitos do CCU nos resultados perinatais não são claros. Tanto há estudos que não mostraram diferenças quanto ao peso ao nascer, natimorto, parto prematuro quanto há um grande estudo que mostrou uma maior ocorrência de parto prematuro e restrição de crescimento intrauterino nas gestantes com CCU.⁽⁵²⁾

Referências

1. Cordeiro CN, Gemignani ML. Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks With Oncologic Safety. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(3):184–93.
2. Han SN, Van Calsteren K, Heyns L, Mhallem Gziri M, Amant F. Breast cancer during pregnancy: a literature review. *Minerva Ginecol.* 2010;62(6):585–97.
3. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, Kuller JÁ. Cancer in pregnancy: a review of the literature. Part I. *Obstet Gynecol Surv.* 1996;51(2):125–34.
4. Case AS. Pregnancy-associated Breast Cancer. *Clin Obstet Gynecol.* 2016 Dec;59(4):779–88.
5. Wallack MK, Wolf JA Jr, Bedwinek J, Denes AE, Glasgow G, Kumar B, et al. Gestational carcinoma of the female breast. *Curr Probl Cancer.* 1983;7(9):1–58.
6. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):1128–35.
7. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 2002;360(9328):187–95.
8. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, Zagar TM, Faso A, Muss HB, et al. Multidisciplinary management of breast cancer during pregnancy. *Oncologist.* 2017;22(3):324–34.
9. Krishna I, Lindsay M. Breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40(3):559–71.
10. Langer A, Mohallem M, Stevens D, Rouzier R, Lerebours F, Chérel P. A single-institution study of 117 pregnancy-associated breast cancers (PABC): Presentation, imaging, clinicopathological data and outcome. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(4):435–41.
11. Basaran D, Turgal M, Beksac K, Ozyuncu O, Aran O, Beksac MS. Pregnancy-associated breast cancer: clinicopathological characteristics of 20 cases with a focus on identifiable causes of diagnostic delay. *Breast Care (Basel).* 2014;9(5):355–9.
12. Cordeiro CN, Gemignani ML. Breast cancer in pregnancy: avoiding fetal harm when maternal treatment is necessary. *Breast J.* 2017;23(2):200–5.
13. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, Hunt KK, Stelling CB, Singletary SE, et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg.* 2002;194(1):54–64.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Versão 3.2107 Breast Cancer [Internet]. [cited 2018 Nov 5]. Available from: <http://www.nccn.org>
15. Toesca A, Gentilini O, Peccatori F, Azim HA Jr, Amant F. Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. *Gynecol Surg.* 2014;11(4):279–84.
16. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):328–33.
17. Han SN, Amant F, Cardonick EH, Loibl S, Peccatori FA, Gheysens O, Sangalli CA, Nekljudova V, Steffensen KD, Mhallem Gziri M, Schröder CP, Lok CAR, Verest A, Neven P, Smeets A, Pruner G, Cremonesi M, Gentilini O; International Network on Cancer, Infertility and

Pregnancy. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(2):551-557.

18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Breast Cancer [Internet]. [cited 2018 Jan 18]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.
19. Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O, Aebi S, Amant F, Azim HA Jr, et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast.* 2014;23(3):209-20.
20. Monteiro DL, Trajano AJ, Menezes DC, Silveira NL, Magalhães AC, Miranda FR, Caldas B. Breast cancer during pregnancy and chemotherapy: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2013;59(2):174-80
21. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al.; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi160-70.
22. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(2):349-57.
23. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 688: Management of Suboptimally Dated Pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):e29-32.
24. Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg.* 1985;120(11):1221-4.
25. Clark RM, Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1989;1(1):11-8.
26. Gemignani ML, Petrek JA, Borgen PI. Breast cancer and pregnancy. *Surg Clin North Am.* 1999;79(5):1157-69.
27. White TT. Prognosis of breast cancer for pregnant and nursing women; analysis of 1,413 cases. *Surg Gynecol Obstet.* 1955;100(6):661-6.
28. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
29. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Giermek J, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2532-9.
30. Dessolle L, Dalmon C, Roche B, Daraï E. [Placental metastases from maternal malignancies: review of the literature]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007;36(4):344-53.
31. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):74-83.
32. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG, Wilson LD, Lund MW, Higgins SA. Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J.* 2005;11(5):399-403.
33. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer.* 2012;118(6):1710-7.

34. Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O, Aebi S, Amant F, Azim HA Jr, et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast*. 2014;23(3):209–20.
35. Munhoz RR, Pereira AA, Sasse AD, Hoff PM, Traina TA, Hudis CA, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian function preservation in premenopausal women undergoing chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis [published online October 1, 2015]. *JAMA Oncol*. 2016;2(1):65–73.
36. Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody pregnancy. *Oncologist*. 2011;16:1547–51.
37. Nguyen C, Montz FJ, Bristow RE. Management of stage I cervical cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2000;55(10):633–43.
38. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. Consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol*. 2013;121(4):829.
39. Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, Collado ML, Tancer ML. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol*. 1993;81(6):915–8.
40. Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(4):611–30.
41. Muller CY, Smith HO. Cervical neoplasia complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005;32(4):533–46.
42. Reznick RH, Sahdev A. MR imaging in cervical cancer: seeing is believing. The 2004 Mackenzie Davidson Memorial Lecture. *Br J Radiol*. 2005;78(Spec No 2):S73–85.
43. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Navrozoglou I, Zikopoulos K, et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;104(1):67–9.
44. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer*. 2004;102(4):228–32.
45. da Fonseca AJ, Dalla-Benetta AC, Ferreira LP, Martins CR, Lins CD. Quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia radical em paciente grávida com câncer de colo de útero: relato de caso e revisão de literatura. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(1):43–8.
46. Balleyguier C, Fournet C, Ben Hassen W, Zareski E, Morice P, Haie-Meder C, et al. Management of cervical cancer detected during pregnancy: role of magnetic resonance imaging. *Clin Imaging*. 2013;37(1):70–6.
47. Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012;379(9815):558–69.
48. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al.; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi160–70.

49. Fruscio R, Villa A, Chiari S, Vergani P, Ceppi L, Dell'Orto F, et al. Delivery delay with neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer patients during pregnancy: a series of nine cases and literature review. *Gynecol Oncol.* 2012;126(2):192–7.
50. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 688: Management of Suboptimally Dated Pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):e29–32.
51. Bigelow CA, Horowitz NS, Goodman A, Growdon WB, Del Carmen M, Kaimal AJ. Management and outcome of cervical cancer diagnosed in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):276.e1-276. e6.
52. Dalrymple JL, Gilbert WM, Leiserowitz GS, Cress R, Xing G, Danielsén B, et al. Pregnancy-associated cervical cancer: obstetric outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17(4):269–76.

Veja alguns dos temas dos Protocolos Febrasgo:

Ginecologia:

- ★ Abordagem clínica das lesões mamárias palpáveis e não palpáveis
- ★ Abordagem clínica dos grupos de risco elevado para câncer de mama
- ★ Câncer de mama
- ★ Câncer de vulva e vagina
- ★ Câncer do colo uterino
- ★ Hiperplasia endometrial e câncer do corpo uterino
- ★ Lesões precursoras do câncer de mama (hiperplasias atípicas e carcinomas in situ)
- ★ Lesões pré-invasivas da vulva, vagina e colo uterino
- ★ Rastreamento do câncer de mama e propedêutica mamária

Obstetrícia

- ★ Anormalidades comportamentais no puerpério
- ★ Cesárea
- ★ Embolia Amniótica
- ★ Hemorragia Pós-Parto
- ★ Interrupções da gravidez com fundamento e amparo legal
- ★ Morbidade febril, endometrite e sepse puerperal
- ★ Morbidade materna grave e near miss
- ★ Parada cardiorespiratória na Gestante
- ★ Rotura uterina



