

Carcinoma de Mama na Gestação e Lactação

UNITERMOS

NILTON LEITE XAVIER*

Câncer e gestação.

SINOPSE

Embora essa associação seja rara, o tema é palpante por fatos tais como:

- Que prognóstico apresenta o carcinoma de mama associado à gestação e lactação?*
- Que fatores ligados à gestação concorrem para tal?*
- A interrupção da gestação traz benefício?*
- A gestação subsequente ao tratamento por carcinoma curável da mama piora o prognóstico?*

O presente trabalho propõe-se a responder tais questões e apresenta também uma orientação terapêutica baseada nas conclusões expostas.

INTRODUÇÃO

A incidência esperada, num grupo geral, de carcinoma de mama é de seis por cento. Portanto, em alguma época de vida, uma entre 17 mulheres terá câncer de mama. Já a associação com gestação e lactação é rara e a incidência oscila entre um e três por cento das pacientes com câncer de mama, podendo-se dizer que de cada 100 pacientes com carcinoma, três estarão grávidas. Isso pode ser explicado pelo fato da mulher jovem estar aquém da média de maior incidência. São analisados os fatores que influenciam no prognóstico e constata-se que, presentes certos critérios, há razoável perspectiva de sobrevida. Avaliam-se as séries mais representativas acerca do assunto e, baseado na experiência da literatura, propõe-se um esquema de tratamento.

INCIDÊNCIA

A incidência do câncer de mama na gestação e lactação oscila de 2,1 a 3,8 por cento (2,4,16,17). Zinn (18) relata incidência, num grupo geral de um a três por cento em mulheres com idade inferior a 30 anos, de cinco por cento em mulheres antes dos 35 anos e de 10 a 15 por cento em mulheres com menos de 41 anos e conclui de cada 35 pacientes com câncer de mama, uma estará grávida: 2,7 por cento.

FATORES PROGNÓSTICOS E ETIOLÓGICOS MAIS IMPORTANTES

Idade

A idade média varia de 31 a 37,8 anos (2,4,16,17). White (16) relata a idade média de 35,8 anos quando inclui os grupos concorrentes – câncer e gestação ou lactação até nove meses pós-parto – e subsequente, que é o grupo de pacientes que engravidam após terem tratado câncer de mama. A paciente jovem tem

* Professor Assistente do DGO da UFRGS.
Endereço para separatas: Rua João Paetzel, 551, Fone: 34.0634 – Porto Alegre – RS – CEP 90.000
Data de recebimento: 13/03/82.

pioir prognóstico, porém a gravidez contribui para acentuá-lo, sendo que a estimativa de vida no grupo de pacientes com 35 anos ou menos é de 27 meses e na ocorrência dessa associação é de 16 meses (6).

Herança

A predisposição hereditária correspondente ao risco familiar que seria 1,8 vezes maior quando há história de câncer de mama na família e até cinco vezes quando a história é de câncer bilateral (15).

Crescimento das mamas e patologia benigna

O crescimento das mamas, na gestação, é lembrado como fator que dificulta o diagnóstico (5,7,8,17). O exame clínico duvidoso, mormente em grandes mamas pelo crescimento e aumento da densidade, pode requerer mamografia, com baixas doses, para que não ocorra atraso no tratamento. A presença de câncer com eritema pode ser confundido com processo inflamatório tipo mastite ou abscesso (17,19), porque a inflamação é bastante freqüente na gestação e poderá atrasar o diagnóstico de uma patologia maligna, pouco freqüente.

Influência da gestação sobre as mamas

Aceitando-se que a produção hormonal do primeiro trimestre poderia estimular o crescimento de células malignas em estágio latente, a primeira gestação após os 30 anos seria o gatilho acionado para o crescimento tumoral, além de que a congestão circulatória contribuiria com melhor nutrição dessas células (15). Após a organogênese fetal há produção predominante de estriol, sempre crescente na gestação, que se oporia aos estrógenos potencialmente carcinogênicos ou mediadores e haveria inversão da relação estrona + 17 β estradiol/estriol como fator protetor. A progesterona com sua ação antimitótica também traria benefício no curso da gestação. A menor exposição clínica ao estradiol + estrona que ativam a proliferação epitelial com maior síntese de DNA e maior número de mitoses é que agiria como fator protetor se as primeiras gestações ocorressem precocemente em relação à menarca (8,15). Porém há outros fatores, como a dieta e fatores ambientais, e é provável que a soma de alguns é que realmente contribuam, porque a prática tem mostrado pouco valor da proteção oferecida pela gestação (2,4,15). O fato da interrupção da gestação não melhorar o prognóstico e da amamentação não o piorar são evidências de que a influência hormonal é relativa ou nula (4,5,8). A avaliação dos receptores hormonais para estrogênio e progesterona poderá trazer luz a essa questão (5).

A imunodepressão da primeira metade da gestação, pelo aumento dos esteróides – corticóides e estrogênios – poderia contribuir para a ativação de células quiescentes (5). Nelson e col. (11) relatam de-

pressão da atividade tímica, pelos estrogênios, e em menor grau nos linfonodos, em pequenos mamíferos, evidenciando queda imunológica.

O aumento da circulação venosa e linfática contribuiria, pela maior drenagem da mama, para a disseminação da doença e é possível que o aumento vascular traga melhor nutrição ao tumor acelerando o seu crescimento. Consta-se na gestação que o índice, nos casos operáveis, de axila positiva (LN+) cresce e apresenta-se em torno de 75 por cento, constituindo evidência indireta do aumento da drenagem linfática ou do diagnóstico mais tardio, e com isso, diminuindo a eficiência da “barreira axilar” (14).

A hiperprolactinemia da gestação deve ser considerada, no mínimo, como fator de risco até que sua participação seja adequadamente estudada. Wilson e col. (18) verificaram que pacientes com câncer de mama têm níveis de prolactina semelhante aos das pacientes normais. A despeito da evidência do estímulo indutivo e crescimento de tumores mamários, em ratas com hiperprolactinemia, a sua participação no câncer de mama humano ainda não está claramente esclarecida. Pode haver remissão mesmo com hiperprolactinemia embora a queda dos níveis de prolactina com o uso de L-dopa ou o alívio da dor em metástase óssea (9) constituam um indício dessa participação e possível benefício do uso de L-dopa no carcinoma avançado.

Estadiamento e tipo histológico

É opinião dominante que a gestação no estágio I do câncer de mama e se não vier a apresentar LN + não traz piora significativa no prognóstico (4,5,6,7,16,17). Já a presença de LN comprometido reverte o prognóstico (Tabela I). Na tabela II estão os resultados prognósticos do câncer quando a gestação é subsequente e que nos mostra resultados iguais aos encontrados sem essa associação. Haagensen (6) considera com o prognóstico desses casos, exceto a partir do estágio II (estádio B de Colúmbia) cuja sobrevida, em 10 anos, é de 12 por cento e sem essa associação atinge mais de 40 por cento. O tipo histológico favorável compreende o intraductal, o papilífero, o de pequenas células, o circunscrito e o grau I de tipo histológico não especial – costuma estar associado com pequeno comprometimento axilar (4,6). Holleb e Farrow embora tenham o diagnóstico em 210 pacientes não realizam uma avaliação a esse respeito. Achados clínicos que traduzam carcinoma local avançado tais como edema de pele, úlcera de pele, fixação sólida do tumor primário à parede torácica, LN axilar com diâmetro igual ou superior a 3cm, LN axilar aderido à pele ou tecido profundo da axila são de mau prognóstico, assim como o é a presença de quatro ou mais LN axilares mostrando metástases no anatomopatológico da mastectomia radical (1).

TABELA I
Prognóstico de Câncer de Mama na Gestação e ou Lactação.

Autores e ano	Clínica	Nº de casos	Sobrevida:	
			em cinco anos	em 10 anos
White (17)	Gest.+Lact.	27	33,3% LN-:72,8% LN+:6,3%	26,3%
Haagensen (6)	Gest.+Lact.	31	32%	-
Peters (12)	Gestação	187	33%	-
Dargent e Mayer (4)	Gest.+Lact.	77	20,5% LN-:44% LN+:14%	-
Haagensen (6)	Gest.+Lact.	41	-	29,3%
	Só estágio A	16	-	62,5%
Ribeiro e Palmer (13)	Gest.+Lact.	88	34%	24%
	Só estágio I	10	90%	90%
Holleb e Farrow (7)	Gest./Lact.	119	33%/30%	-
	Gest.+Lact.	119	LN-:65% LN+:17%	-

INTERRUPÇÃO DA GESTAÇÃO

Outros Fatores

Haagensen (6) considera curáveis os casos localizados e com tipo histológico favorável e conclui que as publicações não provam o valor da interrupção da gestação. Se a gestação está avançada, a vida fetal tem precedência sobre questionável medida paliativa para a mãe, porém a opinião da paciente e seu marido são muito importantes.

Anderson (1) diz que o problema deve ser discutido com a paciente e seu marido e nas suas conclusões relata que incertezas precisas em acerca do manejo e prognóstico do câncer que ocorra associado à gestação e durante a lactação. O término da gestação não melhora a sobrevivida, a mastectomia radical apresenta pequeno perigo para o feto e a quimioterapia e irradiação precisam ser evitadas.

Peters (12) analisa 126 casos e por considerar o câncer de mama como doença crônica não vê urgência nas decisões iniciais. Conclui que a interrupção da gestação não provou qualquer valor e que mesmo a castração terapêutica, no controle do carcinoma metastático, apresenta pequeno valor.

Cooper e Butterfield (3), num grupo de pacientes com gestação subsequente ao tratamento para o carcinoma de mama, concluem que a gestação não afeta a sobrevivida e que no estágio I não há razão para ooforectomia, ligadura tubária ou anticoncepção. Já Muxi

TABELA II

Prognóstico do Câncer de Mama com Gestação Subseqüente

Autores e ano	Nº de casos	Sobrevida em cinco anos	Sobrevida em 10 anos
White (16)	12	66,6%	58%
Peters (12)	87	75,7%	59,1%
Dargent e Col. (4)	19	79%	50%
Ribeiro e Palmer (Estádio I) (13)	40	70%	59%
	15	87%	79%
Holleb e Farrow (7)	52	52%	-
	LN+38%	IN-64%	-
Copper e Butterfield (3) (3)	32	75%	-
	LN+46%	LN+46% LN-95%	-

(10) revisa a literatura e lembra que, na anticoncepção dos casos operados, os derivados da progesterona não parecem desaconselhados.

Juret (8) num estudo crítico afirma que nos casos justificáveis de cirurgia o prognóstico não é tão mau como classicamente era juízo. A ineficácia do aborto terapêutico é um fato, as irradiações e a quimioterapia são proibidas na gestação e que uma gestação após mastectomia radical não tem a significação prognóstica desfavorável como julgado outrora.

Donegan (5) afirma que a gestação tem pequeno efeito no prognóstico quando o estágio e a idade são levados em consideração. Quanto ao aborto terapêutico não há prova de que contribua para a cura e a maioria dos autores nega o seu valor. A quimioterapia, nos casos avançados, é prejudicial ao desenvolvimento fetal, no primeiro trimestre da gestação em particular, sendo o risco de anomalias fetais associado com ambos antimetabólicos e agentes alquilantes. É provável o desenvolvimento normal se a exposição for no 2º ou 3º trimestre, mas os efetivos carcinogênicos a longo prazo e a fertilidade do feto são imprevisíveis.

Dargent e col. (7) referem, com boa casuística, que nenhuma prova foi obtida de que a interrupção da gestação melhore a sobrevida em cinco anos e que a gravidez subsequente não altera o prognóstico com ou sem aborto terapêutico. Indicaria a interrupção da gestação nos primeiros trimestres, quando inoperável, combinada com ooforectomia. No entanto, diz que grandes séries são necessárias para avaliação estatística e que fatores tais como convicção religiosa, atitudes do casal, fatores sociológicos e outros menos fáceis de descrever e medir, devem ser considerados para individualizar cada caso.

Ribeiro e Palmer (13) propõem terapêutica mais radical, mas lembram que a decisão do clínico pode não ser aceita pela paciente e seus desejos não devem ser ignorados.

A lactação não é considerada de mau prognóstico (14), porém Anderson preconiza a supressão, antes da mastectomia radical, com bromocriptina 2,5mg duas vezes ao dia durante duas semanas.

TRATAMENTO

Para os estádios I e II, independente do trimestre da gestação, será mastectomia radical modificada à Patey ou Madden. Os casos com LN + terão a sua imunidade estimulada com levamisole 50mg três vezes ao dia, em três dias da semana durante seis meses (1). Outro esquema seria com inosiplex 500mg de três em três horas sendo a primeira tomada de dois comprimidos, num total de 4000mg durante o dia. Essa imunoterapia (14) está sendo por nós utilizada no carcinoma avançado ou após quimioterapia, porém a nossa experiência ainda é pequena. Seus efeitos no primeiro trimestre e na lactação ainda não são conhecidos.

Para os estádios III e IV, em virtude da falta de apoio na literatura, independente de crença religiosa, não nos parece lícito condenar o feto, potencialmente saudável, em favor de medidas paliativas que têm se mostrado ineficazes. Somos favoráveis à interrupção da gestação e ooforectomia bilateral, assim que o feto lograr a maturidade. Outros tratamentos poderão ser programados a seguir.

CONCLUSÕES

1. O câncer de mama associado à gestação e lactação – grupo concorrente – no estágio inicial apresenta bom prognóstico.
 2. O comprometimento axilar denota doença sistêmica indicada e o prognóstico é reservado.
 3. O tipo histológico influi e nota-se a associação tipo histológico favorável e menor índice de comprometimento axilar.
 4. O prognóstico do câncer de mama tratado com a ocorrência de gestação posterior (grupo subsequente) e do grupo sem gestação é semelhante.
 5. Os fatores que mais influenciam negativamente na gestação seriam o aumento da drenagem linfática e venosa, a imudepressão da primeira metade da gestação, o fator hormonal e o fato de tratar-se de pacientes jovens.
 6. É uma doença crônica e o aborto terapêutico é ineficaz.
 7. Não cabe, no momento atual, a utilização da irradiação e da quimioterapia durante a gestação.
- Não esquecer a crença e o pensamento da paciente e seu marido no planejamento terapêutico.

SUMMARY

The association of pregnancy and breast cancer is a rare occurrence. Interruption of pregnancy, prognostic factors, subsequent and concurrent pregnancy in the management of carcinoma of the breast are reviewed and discussed in this paper.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ANDERSON, J.M. Mammary cancers and pregnancy. *Brit. Med. J.*, 1:1124-7, 1979.
- 2 BONNARD, J. et alii. Cancer of the breast and pregnancy.

J. Gynecol. Obst. Biol. Reprod., Paris, 1(5 suppl 2):377-8, 1972.

- 3 COOPER, D.R. & BUTTERFIELD, J. Pregnancy subsequent to mastectomy for cancer of the breast. *An of Surg.*, 171(3):429-33, 1970.

- 4 DARGENT, M.; MAYER, M.; LANSAC, J.; CARRET, J.L. Cancer du sein et grossesse a propos de 96 cas suivis pendant trois ans mois au Centre Léon Bérard, Lyon. *J. Gynecol. Obst. Biol. Reprod.*, 5:783-804, 1976.
- 5 DONEGAN, W.L. Breast cancer and pregnancy. *Obst. Gynecol.*, 50(2):244-52, 1977.
- 6 HAAGENSEN, C.D. Cancer of the breast in pregnancy during lactation. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 98:141-9, 1967.
- 7 HOLLEB, A.I. & FELLOW, J.H. The relation of carcinoma of the breast and pregnancy in 283 patients. *Surg. Gynecol. Obst.*, 155:6-71, 1962.
- 8 JURET, P. Grossesse et cancer du sein: deux entités ais interférences complexes. *J. Chir.*, Paris, 3(2):211-30, 1976.
- 9 MINTON, J.P. The response of breast cancer patients with bone pain to L-dopa. *Cancer*, 33:358-62, 1974.
- 10 MUXI, M. et alii. Cancer de mama y embarazo. *Acta Obst. Gynecol. Hisp.*, 24(5):289-308, 1976.
- 11 NELSON, J.H. et alii. The effect of trophoblast an imune State of women. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 117(5):689-99, 1973.
- 12 PETERS, M.V. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Radiol.*, 78:58-67, 1962.
- 13 RIBEIRO, G.G. & PALMER, M.K. Breast carcinoma associated with pregnancy. *Brit. Med. J.*, 2:1524-7, 1977.
- 14 VECCHI, A. et alii. Preliminary characterization in Mice of the effect of isoprinosine on the immune system. *Cancer Treat. Rep.*, 62:1975-9, 1976.
- 15 VORHERR, H. & MESSER, R.H. Breast cancer: potentially predisposing and protecting factors - role of pregnancy, lactation and endocrine status. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 130(3):335-55, 1978.
- 16 WHITE, T.T. Carcinoma of the breast in the pregnant and nursing patient. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 69(6):1277-66, 1955.
- 17 WHITE, T.T. Prognosis of breast cancer for pregnant and nursing women. *Surg. Gynecol. Obst.*, 100:661-6, 1955.
- 18 WILSON, K.G. et alii. Plasma prolactin and breast cancer. *Cancer*, 33:1325-7, 1974.
- 19 ZINNS, J.S. The association of pregnancy and breast cancer. *J. Reprod. Med.*, 22(6):297-301, 1979.

Auto-Avaliação - 2

Preparado por:
Dr. Cláudio Krahe

Nas gestantes que fumam sabe-se que existe um decréscimo no peso fetal. Este é independente ou não de outros fatores como raça, paridade, estatura materna, fatores sócio-econômicos?

- a) Não ele é dependente dos outros fatores;
- b) Ele independe de outros fatores, e é mais grave

para quem fuma mais;

- c) Ele independe de outros fatores, mas o fato de fumar mesmo pouco pode trazer grande perda de peso fetal;
- d) Não se sabe corretamente qual a correlação existente.

(Resposta na página 426)