

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
Universidade do Porto

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina

6º Ano Profissionalizante

O desafio do cancro da mama durante a gravidez: Do diagnóstico ao tratamento

Artigo de revisão bibliográfica

Porto, 2017

O desafio do cancro da mama durante a gravidez: Do diagnóstico ao tratamento

ESTUDANTE

Filipa Andrade Almeida da Cunha

6.º Ano Profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

N.º de aluno: 201202245

Correio Eletrónico: filipadc@hotmail.com

ORIENTADOR

Nome completo: Sandra Cristina Lopes Vilar Aguiar Soares

Grau académico: Licenciatura em Medicina

Título profissional: Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia do CHP

Agradecimentos

Gostaria de apresentar os meus mais sinceros agradecimentos a todas as pessoas que contribuíram para a realização desta dissertação.

À minha orientadora, Dra. Sandra Soares, pela partilha do seu conhecimento, pela sua dedicação, disponibilidade e incentivo.

À minha família e ao João Pedro por serem incansáveis, pelo seu apoio incondicional, carinho e amor.

Por fim, agradeço aos meus amigos pelo apoio, preocupação e amizade demonstrados não só ao longo deste ano, mas também ao longo de todo o curso.

A todos aqueles que referi, dedico este trabalho.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	4
RESUMO.....	5
ABSTRACT	6
METODOLOGIA.....	7
INTRODUÇÃO	8
DIAGNÓSTICO	10
História Clínica e Exame Físico.....	10
Meios de Imagem	11
Mamografia	11
Ecografia	12
Biópsia.....	13
EXAME ANÁTOMO-PATOLÓGICO.....	13
MARCADORES TUMORAIS.....	15
ESTADIAMENTO	15
Axilar	16
Avaliação da doença local e à distância.....	17
TRATAMENTO.....	19
Cirurgia.....	21
Radioterapia	22
Quimioterapia	23
Agentes quimioterápicos	25
Efeitos a longo prazo em crianças expostas a quimioterapia <i>in útero</i>	26
Tratamento de suporte	27
Hormonoterapia.....	27
Terapia Alvo	28
Interrupção da gravidez.....	29

Acompanhamento psicológico e outros aspetos importantes.....	29
PROGNÓSTICO	30
CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS	40
Anexo 1	40

ABREVIATURAS

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

ASCO - *American Society of Clinical Oncology*

BGS – Biópsia do gânglio sentinela

CAP – *College of American Pathologists*

CMAG – Cancro da mama associado à gravidez

EGFR – Recetor do fator de crescimento epitelial

ESMO – *European Society Medical Oncology*

FAC - 5-Fluorouracil, Doxorrubicina e Ciclofosfamida

FDA – *Food and Drug Administration*

HER2 – *Human Epidermal growth factor Receptor 2*

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

PAAF – Punção aspirativa por agulha fina

PET – Tomografia de emissão de positrões

QT - Quimioterapia

RE – Recetor hormonal de estrogénio

RM – Ressonância magnética

RP – Recetor hormonal de progesterona

RT – Radioterapia

SG – Sobrevivência global

SLP – Sobrevivência livre de progressão

TAC – Tomografia Axial Computorizada

RESUMO

O cancro da mama associado à gravidez, ainda que relativamente raro, é a neoplasia mais comum durante a gestação. Inclui os cancros da mama diagnosticados durante a gravidez, até ao segundo ano pós-parto, ou em qualquer altura durante a lactação.

Dada a atual tendência de adiamento da maternidade para uma idade mais avançada e sendo a idade um dos principais fatores de risco de cancro da mama, tem-se verificado um aumento da incidência desta patologia na gravidez.

O seu diagnóstico é exigente e pode colocar vários desafios ao Obstetra devido às alterações fisiológicas decorrentes da gravidez, bem como pela incerteza da segurança e precisão dos meios de diagnóstico disponíveis. A abordagem assemelha-se à da mulher não grávida. Perante a presença de uma alteração clínica e/ou radiologicamente suspeita deve-se realizar biópsia, que é a técnica *gold standard* de diagnóstico definitivo.

O estadió tumoral e a idade gestacional no momento do diagnóstico são fatores importantes na decisão quanto à manutenção da gravidez, bem como na determinação da melhor abordagem terapêutica.

Apesar do tratamento ser semelhante ao da mulher não grávida, este deve ser individualizado, procurando um equilíbrio entre o máximo benefício para a mãe e o mínimo de efeitos adversos para o feto.

A cirurgia mamária é o tratamento definitivo, sendo segura durante toda gravidez. Por sua vez, a radioterapia é desaconselhada devido à elevada dose de radiação fetal, devendo ser protelada para o período pós-parto. A quimioterapia pode ser uma opção terapêutica no 2º e 3º trimestre da gravidez. Quanto à hormonoterapia ou terapia alvo os dados são poucos e inconsistentes pelo que, na generalidade, não são recomendados.

Neste seguimento, o objetivo deste artigo de revisão bibliográfica é verificar o estado da arte relativamente ao cancro da mama associado à gravidez e as controvérsias relativas aos métodos de diagnóstico e tratamento.

ABSTRACT

Pregnancy-associated breast cancer, although rare, is the most common malignancy during pregnancy. It includes breast cancers diagnosed during pregnancy, up to the second year postpartum, or any time during lactation.

Due to the current tendency to postpone maternity in a more advanced age and age being one of the main risk factors for breast cancer, there has been an increase in the incidence of this disease during pregnancy.

The diagnosis is exigent and can pose several challenges to the Obstetrician due to pregnancy physiological changes, as well as the uncertainty of the safety and precision of the available diagnostic modalities. The diagnostic approach is similar to the non-pregnant women. In the presence of a clinically and/or radiologically suspicious mass, a biopsy should be performed as the gold standard technique for definitive diagnosis.

The tumor stage and gestational age at the time of diagnosis are important factors in the decision in order to maintain or not the pregnancy, as well as determining the best therapeutic approach.

In spite of the treatment be similar to the non-pregnant women, it should be individualized, seeking a balance between the maximum benefit to the mother and the minimum adverse effects to the fetus.

Breast surgery is the definitive treatment and it's possible along the pregnancy. Radiotherapy is contraindicated because of the high dose of fetal radiation and should be postponed to the postpartum period. Chemotherapy may be a therapeutic option in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy. On the other hand, hormone therapy or target therapy are generally not recommended based on the limited and inconsistent available data.

So, the aim of this review is to highlight the most relevant knowledge present in the current literature about pregnancy-related breast cancer, as well as the controversies concerning diagnosis modalities and treatment.

METODOLOGIA

Para o estudo das publicações referentes a meta-análises, estudos originais, revisões sistémicas ou *case reports*, efetuou-se uma revisão bibliográfica nas bases de dados *Pubmed* e *Clinical Key* usando as palavras “Pregnancy-associated breast cancer” e “Breast cancer in pregnancy”, associando-se os termos a “Diagnosis”, “Treatment”, “Chemotherapy”, “Radiotherapy”, “Hormonal Therapy” e “Surgery”. Foram igualmente consultados alguns livros, bem como *guidelines* nacionais e internacionais.

A pesquisa bibliográfica foi realizada entre os meses de Agosto de 2016 e Maio de 2017.

Os artigos foram selecionados ou excluídos conforme o conteúdo do título e/ou resumo. Dos 148 artigos e livros revistos, foram selecionadas 76 publicações escritas em inglês ou português entre 1998 e 2017.

INTRODUÇÃO

O carcinoma da mama é o tumor com maior incidência na mulher.⁽¹⁾ O cancro da mama associado à gravidez (CMAG) define-se como a neoplasia maligna da mama diagnosticada durante a gravidez ou no primeiro ano pós-parto. Alguns autores estendem este período até dois anos após o parto ou em qualquer altura durante a lactação.⁽²⁻⁵⁾

A sua incidência estima-se em 1/3.000 a 1/10.000 gravidezes⁽²⁻⁷⁾, tornando o cancro da mama uma das patologias malignas mais frequentes durante a gestação^(5, 8), juntamente com o melanoma e o cancro do colo do útero.^(6, 9)

Considerando todos os cancros da mama, 0.2 – 3.8% ocorrem durante a gravidez. Cerca de 15% das mulheres com cancro da mama diagnosticado antes dos 35 anos estão associados à gravidez: 50% diagnosticados durante o período gestacional e 50% durante a lactação.⁽⁷⁾

Verifica-se um aumento da sua incidência na gravidez⁽¹⁰⁾ que não só estará relacionado com o aumento da incidência na população feminina em geral, mas também, com o adiamento cada vez mais frequente da maternidade para as 3ª e 4ª décadas de vida⁽⁷⁾, sendo a idade um dos fatores de risco mais importantes para esta patologia. Num estudo realizado em 2012 na Austrália, Lee et al.⁽¹¹⁾ demonstraram que a percentagem de mulheres com a primeira gestação aos 35 anos aumentou de 13,2% para 26,6%. Por outro lado, nos países em desenvolvimento a primeira gravidez tende a ocorrer em idades mais jovens, o que aliado a outros fatores, pode contribuir para a menor incidência de CMAG.⁽¹²⁾

O diagnóstico durante a gravidez pode ser mais difícil e tardio devido às alterações mamárias fisiológicas que ocorrem nesta fase (hipertrofia e nodularidade), bem como pela incerteza da segurança e precisão dos meios de diagnóstico.^(2, 13)

Em relação ao tratamento e considerando que existem poucos estudos feitos em mulheres grávidas, as recomendações baseiam-se em estudos

retrospectivos, *case reports*, modelos animais, bem como na experiência, na opinião e decisão crítica dos próprios clínicos (nível de evidência C).

Na generalidade, o tratamento local e sistémico do cancro da mama nas mulheres grávidas, deve seguir os mesmos protocolos preconizados para mulheres não grávidas, tendo em atenção algumas alterações importantes. Assim, o conhecimento aprofundado sobre segurança e efeitos secundários da cirurgia (conservadora ou radical), quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia e terapia alvo durante a gravidez é um passo vital para evitar consequências tanto na mãe como no feto.

Alguns estudos atribuem pior prognóstico ao CMAG inerente à maior frequência de diagnóstico tardio (em estadios mais avançados) ⁽¹³⁻¹⁷⁾, outros à idade, mais do que ao estadio tumoral⁽¹³⁾ e outros a fatores biológicos promotores oncogénicos e de maior agressividade tumoral ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ existentes na gravidez. Pelo contrário, outros estudos apesar de considerarem que o CMAG apresenta características biológicas distintas, não o consideram como fator de prognóstico independente. ^(19, 20)

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico e estadiamento do cancro da mama durante a gravidez é exigente. A incidência crescente e a controvérsia existente na literatura sobre mecanismos subjacentes, agressividade tumoral e prognóstico, realçam a importância de otimizar a estratégia diagnóstica em mulheres grávidas com cancro da mama para que se possa estabelecer o tratamento adequado o mais precocemente possível.

Tal como para mulheres não grávidas, o diagnóstico baseia-se em três pontos-chave: a história clínica e exame físico, meios de imagem e biópsia.⁽⁴⁾ Contudo, esta abordagem exige alguns ajustamentos tendo em conta o estado fisiológico da gravidez.

História Clínica e Exame Físico

Assim como na mulher não grávida, a forma de apresentação de cancro da mama mais frequente na gravidez é um nódulo palpável não doloroso.^(2, 4, 5, 21-23)

As alterações mamárias fisiológicas tais como ingurgitamento, hipertrofia, nodularidade e escorrência mamária podem mascarar a doença e tornar o exame físico progressivamente mais difícil à medida que a gravidez avança.^(2, 5, 7) Recomenda-se assim, um exame físico cuidado e minucioso no 1º trimestre da gravidez para detetar mais facilmente futuras alterações.^(4, 5, 7)

Um nódulo na mama geralmente é percecionado em cerca de 1 mês na mulher não grávida, mas devido às alterações próprias da gravidez, podem ocorrer atrasos de diagnóstico de 6-10 meses.⁽⁹⁾ A média do atraso no diagnóstico no estudo de Langer et al.⁽²³⁾ foi de 5,8 meses.

A maioria das lesões mamárias nesta fase são benignas.^(2, 7, 24) O diagnóstico diferencial inclui, principalmente, mastite, galactocele, fibroadenoma, doença fibrocística, adenomas lactacionais, abscesso, lipoma e hamartoma.^(2, 5, 7, 25, 26)

Meios de Imagem

As técnicas de imagem com radiação ionizante podem ser utilizadas se tiverem um papel importante tanto no diagnóstico e estadiamento como no tratamento, usando a menor dose de radiação possível. Assim, técnicas que utilizam radiação ionizante como a mamografia, tomografia axial computadorizada (TAC), tomografia de emissão de positrões (PET) e biópsia do gânglio sentinela podem ser realizadas desde que a radiação cumulativa total não ultrapasse os 0,1Gy.^(7, 21, 25-27) Os efeitos adversos descritos incluem malformações congénitas, atraso no crescimento, alterações neurológicas e morte fetal. O efeito da radiação no feto depende da idade gestacional e dos mecanismos de reparação tecidual fetal.⁽²⁷⁾

Mamografia

Sendo a mamografia um método de imagem com radiação ionizante é importante que o radiologista saiba explicar claramente à doente e ao seu médico assistente os riscos para o feto. A radiação que o feto recebe na realização da mamografia é bastante baixa (0,003 – 0,004Gy), em relação ao limite de 0,5-0,1Gy, abaixo dos quais nenhum efeito teratogénico foi documentado.^(21, 25-27) No entanto, a adequada proteção abdominal diminui em cerca de 50% a dose incidente no útero.⁽²⁶⁾

A mamografia é o exame de eleição no rastreio do cancro da mama com base populacional.⁽²⁸⁾ Contudo, a sua sensibilidade para diagnóstico tumoral diminui em grávidas devido à distorção da arquitetura estromal, densidade assimétrica da mama e aumento da vascularização^(21, 26), tendo uma sensibilidade de 78% – 90%^(23, 29, 30). Assim, a mamografia de rotina é desaconselhada na gravidez até três meses após o período de lactação quando o parênquima mamário retorna à densidade basal.^(26, 31)

Apesar de não se tratar de um exame de 1ª linha no diagnóstico, pode ser essencial nos casos de forte suspeita de cancro mamário ou após core biópsia, na avaliação de microcalcificações não identificáveis por ecografia e no

estadiamento, na avaliação de doença multicêntrica, multifocal ou contralateral.^(2, 5, 21, 26, 30)

Quando realizada durante a lactação, deve ser pedido à doente que amamente ou remova o leite com a bomba, imediatamente antes de fazer a mamografia⁽²⁶⁾, de forma a reduzir a densidade mamária.⁽³⁾

A mamografia digital pode ser uma boa alternativa por apresentar maior sensibilidade em mamas densas e redução de cerca de 75% na dose da radiação.^(4, 7)

Ecografia

A ecografia é o método de imagem de 1ª linha durante a gravidez e lactação devido à ausência de radiação, vasta acessibilidade, por ser não invasiva e permitir a realização de biópsia de imediato.^(2, 4, 27, 32)

Tem elevada sensibilidade (77-100%) e especificidade (86-97%)^(2, 23, 26), com capacidade de distinguir uma massa cística de uma massa sólida^(7, 30) e 100% de valor preditivo negativo no diagnóstico de cancro da mama durante a gravidez.⁽²⁶⁾ Yang et al.⁽³⁰⁾ demonstraram que a ecografia pode detetar neoplasias mamárias não identificadas na mamografia.

Os achados mais comumente encontrados de CMAG na ecografia são uma massa irregular com margens mal definidas, predominantemente hipoecóicas. Durante a gravidez, o parênquima mamário apresenta aumento do componente fibroglandular com hipoecogenicidade difusa. Na lactação, o parênquima apresenta-se predominantemente hiperecogénico com aumento do componente ductal e da vascularização.^(4, 21, 26) Estas alterações fisiológicas podem modificar o padrão ecográfico do carcinoma da mama apresentando características que sugerem benignidade como: aumento do diâmetro paralelo (58% dos CMAG) e lesão cística com reforço acústico posterior (63% dos CMAG).^(3, 27)

A ecografia tem também um papel importante no estadiamento da doença, na avaliação axilar, da multifocalidade, multicentricidade e da mama contralateral.

Biópsia

A biópsia de uma massa suspeita é o *gold standard* para o diagnóstico histológico da lesão em estudo. Tanto a técnica de core biópsia guiada por ecografia como a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) são métodos utilizados, sendo a primeira preferencialmente utilizada. (4, 24, 26, 33) Segundo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a core biópsia providencia tecido suficiente para confirmação histológica de cancro da mama, determinação do estado dos recetores hormonais de estrogénios (RE) e progesterona (RP), bem como análise da expressão de HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*).⁽³³⁾

A core biópsia apresenta uma sensibilidade de 90% e pode ser guiada por ecografia, mamografia (estereotaxia) e por ressonância magnética (RM).⁽³⁾

Apesar da core biópsia ser uma técnica considerada segura na gravidez e lactação, apresenta riscos inerentes, nomeadamente, hemorragia por aumento da vascularização^(7, 26), bem como risco de fistulização e infeção devido à dilatação ductal, à produção de leite e traumas associados à amamentação.^(7, 21, 26)

Dado que a gestação e o aumento hormonal no período puerperal podem levar à hiperproliferação celular, as células podem ser erradamente classificadas, sendo a PAAF a mais difícil de interpretar neste grupo de mulheres e levando a resultados falsos positivos e falsos negativos. (2, 7, 34, 35)

EXAME ANÁTOMO-PATOLÓGICO

Segundo as alterações feitas pela OMS em 2012 referentes ao exame anátomo-patológico, o tipo histológico de cancro da mama mais comum na

mulher, é o carcinoma invasor sem outra especificação. Compreende entre 40 a 75% dos casos de cancro invasor e caracteriza-se por um grupo de neoplasias clínica e morfológicamente heterogéneas. ⁽²⁸⁾

No caso de CMAG, o tipo histológico mais frequente é o carcinoma ductal invasor pouco diferenciado ^(8, 26, 32, 33, 36, 37) com frequente invasão linfovascular à apresentação. ^(23, 26, 32)

É importante que o patologista saiba do estado de gravidez para evitar um diagnóstico incorreto, resultante das alterações teciduais próprias, em resposta ao aumento da hormona do crescimento, progesterona e prolactina durante a gravidez e na fase puerperal. Assim pode ser observado aumento da proliferação celular ^(25, 35) acompanhado por rápido crescimento das glândulas mamárias, aumento da vascularização e diminuição do tecido fibroadiposo, bem como alterações na secreção e hiperplasia do epitélio ductal. ^(21, 27)

Existem inúmeros fatores avaliáveis na imunohistoquímica que são considerados na literatura com valor preditivo e prognóstico. No entanto, apenas a expressão dos recetores de estrogénios (RE), dos recetores de progesterona (RP), a sobre-expressão do oncogene ERBB2/HER2 complementada pela pesquisa da amplificação e a expressão da proteína Ki-67 são avaliados por rotina aquando do diagnóstico histológico em todos os casos de cancros invasivos, sendo considerados os principais fatores preditivos e prognósticos do cancro da mama. ^(28, 38) Uma percentagem de células neoplásicas positivas para os RE e para os RP >10% considera-se como indicadora de resposta à terapêutica hormonal, segundo as orientações publicadas em 2010 pela *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* e a *College of American Pathologists (CAP)*.

A maioria dos tumores mamários na gravidez são RE e RP negativos e, aproximadamente, 30% são HER2 positivo. ^(23, 33)

Alguns tumores podem ser erradamente classificados como RE e RP negativo devido à “*downregulation*” dos recetores por aumento dos níveis de estrogénios e progesterona que podem estar a ocupar esses recetores. ^(10, 37)

Assim, até 20% das classificações RE e RP podem estar mal identificadas em todos os casos de cancro da mama (falsos negativos ou falsos positivos).⁽³⁸⁾

MARCADORES TUMORAIS

Os marcadores tumorais são produzidos não apenas pelo tumor mas também em resposta às condições neoplásicas como a inflamação. A sensibilidade e especificidade são baixas e o aumento dos seus níveis pode estar, não só presente em doenças malignas, como em condições benignas, tal como a gravidez.⁽³⁹⁾ O marcador tumoral CA 15-3 é usado no cancro da mama, mas está significativamente mais elevado durante a gravidez (aumento do *cut-off* de 3,3% a 20,0%), especialmente no terceiro trimestre da gravidez.⁽³⁹⁾

ESTADIAMENTO

Assim que o diagnóstico de cancro da mama seja estabelecido, é importante proceder ao estadiamento axilar e ao estudo da extensão, multifocalidade, multicentricidade e bilateralidade. Utiliza-se para tal a classificação TNM da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ⁽⁴⁰⁾, que engloba a maior dimensão do tumor primário (T), a ausência ou presença de metástases nos gânglios linfáticos regionais (N) e a ausência ou presença de disseminação metastática à distância (M).⁽²⁸⁾

Assim, os exames de estadiamento dependem do estadio tumoral do cancro da mama. (Anexo 1) ⁽⁴¹⁾. No Estadio I não estão indicados exames adicionais, para além dos utilizados no diagnóstico, em doentes sem sintomas e sinais de doença metastática. Nos Estádios IIA ou IIB, a cintigrafia óssea, a TAC abdominal, ecografia abdominal, ou ressonância magnética abdominal, são opcionais. A PET, não está recomendada no estadiamento destes doentes. Quanto ao Estadio III, a cintigrafia óssea está recomendada, bem como a radiografia do tórax e a TAC abdominal, ecografia ou RM. Por fim, no Estadio IV, são recomendados os exames radiológicos e laboratoriais como no Estadio

III, com o acréscimo do estudo radiológico dos ossos longos e de suporte, dolorosos ou com alterações na cintigrafia.⁽¹⁾ Contudo, algumas destas técnicas utilizam radiação ionizante. Assim, dependendo da idade gestacional, que é um dos pontos chaves para determinar a melhor conduta terapêutica, deve ser avaliada a possibilidade de estadiamento pós-parto.⁽²⁴⁾

Axilar

Dado que num número substancial de CMAG existe disseminação ganglionar, a informação quanto ao estadio axilar é fundamental para a escolha do protocolo de tratamento.^(19, 33)

No estadiamento axilar, a ecografia é a técnica de eleição. Tem por objetivo identificar gânglios potencialmente metastáticos, com base nas características morfológicas como o espessamento cortical >3mm, assimétrico ou excêntrico, apagamento do hilo adiposo ou fluxo doppler transcapsular.⁽²⁸⁾

Perante a presença de características suspeitas realiza-se biópsia ecoguiada. Caso se confirme a metastização axilar, deixa de ser necessário efetuar biópsia do gânglio sentinela (BGS), tendo indicação para linfadenectomia axilar, evitando-se um segundo tempo operatório.⁽²⁸⁾

A presença de doença nos gânglios axilares continua a ser um fator de prognóstico importante nas doentes com cancro da mama, com uma relação direta entre o número de gânglios metastáticos e pior prognóstico. A axila é considerada positiva apenas após biópsia de gânglio axilar suspeito e confirmação histológica de malignidade.⁽²⁸⁾

A biópsia de gânglio sentinela é o procedimento *standard* nas doentes com axila negativa no diagnóstico após realização de ecografia axilar. Contudo, existem poucos estudos realizados quanto à segurança do uso de radioisótopos na gravidez e a maioria da informação é obtida a partir de estudos retrospectivos.^(4, 27, 33) Deste modo, o uso deste meio auxiliar de diagnóstico é ainda controverso e a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomenda precaução quanto ao uso desta técnica. Existem duas

principais preocupações com a realização deste procedimento: a radiação fetal devido ao uso de TC-99m (Tecnécio-99m) e o uso de corante (isosulfan azul e azul de metileno)^(5, 7, 42). Apesar de ter sido considerado relativamente segura na gravidez utilizando isoladamente o radioisótopo *isosulfan*, foram relatados casos de efeitos secundários devido a reação anafilática na grávida.⁽⁸⁾ Cardonick et al.⁽⁴³⁾ documentaram a ocorrência de aborto espontâneo, diminuição do peso ao nascimento para a idade gestacional, prematuridade e malformações fetais com o uso desta técnica, principalmente quando realizado no primeiro trimestre de gravidez.

Um estudo realizado em 2009 por Gentilini et al.⁽⁴⁴⁾ onde foram avaliadas doze grávidas, seguidas durante 32 meses após a administração de uma baixa dose de TC-99m para a realização da linfocintigrafia, sugere que a biópsia do gânglio sentinela em mulheres grávidas com cancro da mama é segura. Destes casos, onze bebés nasceram saudáveis e um bebé, cuja mãe foi submetida ao mapeamento linfático durante a 26ª semana de gestação, teve que ser submetido a cirurgia cardíaca aos três meses de idade devido a defeito no septo ventricular. Contudo, esta malformação já tinha sido diagnosticada na 21ª semana de gestação. Não foram detetadas recorrências axilares nas doentes com BGS negativa durante o *follow-up*.

Em resumo, apesar de alguns estudos apresentarem um baixo risco com o uso da biópsia do gânglio sentinela, mais estudos são necessários para identificar melhor esta correlação. Assim, a decisão quanto ao uso desta técnica deve ser individualizada.

Avaliação da doença local e à distância

O cancro da mama metastiza com maior frequência para os ossos, fígado, cérebro e pulmões. Assim, pode ser importante um raio-X torácico com proteção abdominal que expõe o feto a apenas 0,0001Gy.⁽³⁵⁾ A ecografia abdominal e hepática, bem como a RM esquelética sem contraste também são importantes métodos para avaliar a possibilidade de doença metastática.^{(2, 4, 32,}

35)

Apesar da ressonância magnética ser a técnica mais sensível no estudo da extensão e deteção da doença adicional e de bilateralidade em mulheres não grávidas⁽²⁸⁾, a utilidade, precisão e segurança da RM durante a gravidez e lactação ainda é controversa.^(4, 27) O uso rotineiro da RM na avaliação e tratamento de mulheres grávidas não está recomendado, exceto nos casos onde o ratio risco-benefício é claro ^(22, 45), tal como nos casos em que poderia fornecer informação que de outra forma exigiria radiação ionizante.^(8, 21) Foram demonstrados riscos relativos a potenciais efeitos de aquecimento devido ao uso radiofrequência, danos causados pelo campo magnético estático e ruído acústico que podem estar relacionados com o risco de restrição de crescimento fetal, parto prematuro e deficiência auditiva.⁽²⁷⁾

Na generalidade, o uso de Gadolínio, como meio de contraste na RM, não está recomendado dado que atravessa a placenta e não se sabe quanto tempo se mantém em circulação [Categoria C pela Food and Drug Administration (FDA)]^(2, 21, 26, 27) O Gadolínio foi associado a fibrose nefrogénica em adultos com função renal alterada. Contudo, crianças com menos de um ano de idade têm baixo risco dado que neste período têm ainda uma função renal imatura.^(2, 8) Foi também associado a defeitos fetais em ratos.⁽³⁵⁾ Assim, caso seja necessário recorrer à RM, alguns agentes de contraste foram aprovados tais como o Gadobenato de dimeglumina (aprovado pela *European Medicines Agency* e FDA) e o Gadoterato de meglumina (aprovado pela *European Medicines Agency*).⁽²⁾

Ainda assim, o uso de RM deve ser evitado especialmente no primeiro trimestre da gravidez. Quando o risco de metastização for baixo, pode adiar-se o uso de RM para o período pós-parto. ⁽²⁵⁾

Por outro lado, no período de lactação, o aumento da vascularização poderá dificultar a avaliação por RM de achados com características de malignidade⁽³¹⁾. No entanto, Espinosa et al.⁽⁴⁶⁾ demonstraram que o aumento da fração de água no leite mamário leva a que o parênquima ductal apresente um realce da intensidade na imagem em T2 e, portanto, pode facilitar a identificação da neoplasia. A RM com contraste pode ser usada durante a amamentação dado que é segura neste período. Ainda que o Gadolínio possa

ser excretado em pequena quantidade no leite, 0,0004% da sua composição, deve ser aconselhado a que não haja aleitamento materno nas 24h seguintes.^(21, 26).

Caso a doença esteja num estadio mais avançado com indicação para terapêutica neoadjuvante, o estadiamento com TAC toraco-abdomino-pélvico poderá ser importante.⁽²⁸⁾ À exceção da TAC pélvica, que deve ser evitada, a TAC comporta radiação muito menor que 0,1Gy e, por isso, pode ser considerada segura principalmente quando a RM estiver contraindicada (doente com pace-maker, claustrofobia).⁽³⁵⁾

Em tumores de alto risco, como no carcinoma inflamatório e nos localmente avançados inoperáveis, pode haver benefício num estadiamento pré-operatório mais minucioso, incluindo tomografia por emissão de positrões – TC (PET-TC).⁽²⁸⁾ O radiofármaco mais utilizado no contexto da patologia mamária é o fluorodesoxiglicose marcada com flúor-18 ⁽²⁸⁾, sendo distribuído de uma forma heterogénea no feto onde o cérebro recebe a dose mais alta. Assim, um QI mais baixo ou atraso mental podem ser teoricamente possíveis. Contudo, mesmo que a dose não exceda a dose de radiação total, a PET só deve ser realizada quando realmente alterar o prognóstico da doença. ⁽²⁷⁾

Dado que a PET-TC pode trazer riscos para o feto ao usar duas técnicas com propriedades ionizantes, a PET-RM pode ser uma boa alternativa dado que utiliza menor radiação.⁽²⁷⁾

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento do cancro da mama na gravidez, tal como na mulher não grávida, consiste no controlo da doença localmente e tratamento ou prevenção da ocorrência de metástases. Contudo, alguns aspetos do tratamento podem ser sujeitos a modificações em virtude da diminuição dos efeitos adversos.⁽³⁵⁾ As opções terapêuticas do CMAG são a cirurgia

(conservadora ou radical), radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia ou terapia alvo.

O algoritmo da figura 1 esquematiza as possibilidades de tratamento nos diferentes trimestres da gravidez.

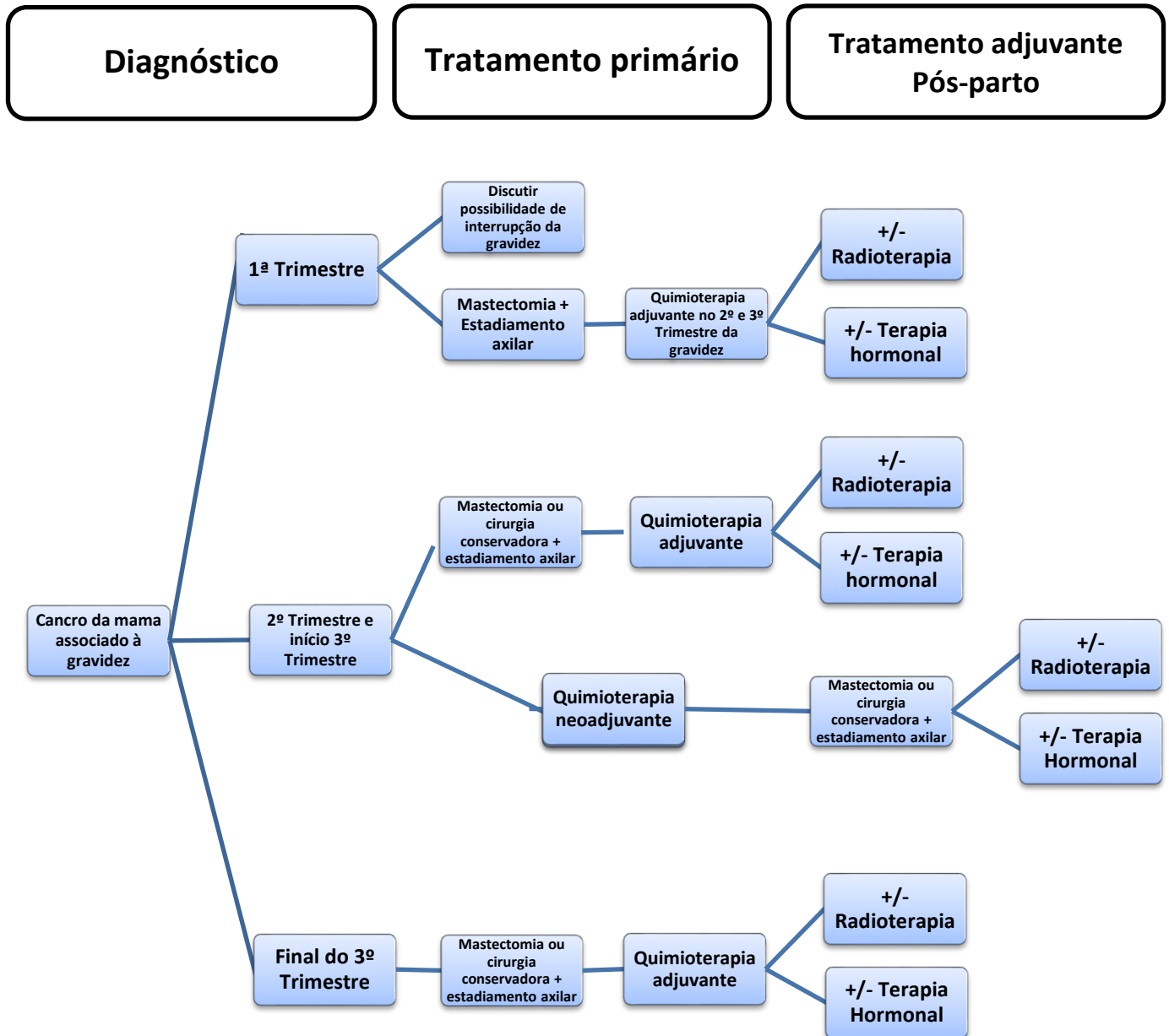


Figura 1 – Tratamento do cancro da mama associado à gravidez. Adaptado e modificado de Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(4):433-51.

Cirurgia

A cirurgia é o tratamento definitivo para o cancro da mama, sendo segura em todos os trimestres da gravidez com um risco mínimo para o feto. Existem duas estratégias cirúrgicas possíveis: cirurgia conservadora ou mastectomia.^(23, 35, 47, 48) As taxas de sobrevivência são semelhantes em ambos os procedimentos.⁽³⁵⁾

A eficácia e segurança oncológica da cirurgia conservadora da mama com radioterapia adjuvante está claramente documentada na literatura com evidência de nível 1, através de metanálises de estudos prospetivos randomizados com resultados de sobrevivência global (SG) e sobrevivência livre de progressão (SLP), estatisticamente sobreponíveis aos conseguidos com a mastectomia. A tendência atual da cirurgia do cancro da mama é conseguir o melhor controlo local com o mínimo de morbilidade. A cirurgia conservadora está indicada sempre que a doente apresente condições para a realização de radioterapia adjuvante e quando a relação entre o volume de tumor/volume da mama permite a tumorectomia com margens livres e um resultado estético aceitável. A mastectomia deve ser realizada quando existe impedimento à realização de radioterapia adjuvante, por decisão da própria doente após esclarecimento adequado, nos carcinomas multicêntricos (situados em localizações distantes e que não permitem a retirada em bloco de todas as lesões), nos carcinomas inflamatórios, em microcalcificações malignas diagnosticadas por biópsia com distribuição extensa na mama e na existência persistente de margens com tumor após várias tentativas, em cirurgias consecutivas de conservação da mama.⁽²⁸⁾

Uma vez que na cirurgia conservadora, a radioterapia é mandatória para diminuir a recorrência local e dado que está contra-indicada na gravidez, esta abordagem é principalmente considerada no terceiro trimestre, devido à possibilidade da radioterapia poder ser realizada no período pós-parto.^(10, 35) No entanto, recomenda-se que seja executada até 3-6 semanas após a cirurgia.⁽⁴⁹⁾

Assim, no primeiro e segundo trimestre da gravidez, a mastectomia com estadiamento axilar pode ser a terapêutica de escolha, protelando a

reconstrução mamária para o período pós-parto devido às alterações fisiológicas que ocorrem na mama contralateral no período gestacional e que podem interferir a nível estético com a opção reconstrutiva da mama afetada.⁽⁵⁾

A cirurgia muitas vezes é preferida a partir do final do primeiro trimestre devido à diminuição do risco de aborto espontâneo, ainda que este risco não seja maior do que o da população em geral.^(43, 49)

Nos casos em que a cirurgia for a opção terapêutica escolhida, deve ser dada especial atenção às medidas antitrombóticas uma vez que a gravidez induz um estado fisiológico de hipercoagulabilidade e hipofibrinólise que, protege a grávida da hemorragia associada ao parto, mas que pode contribuir para a doença tromboembólica e para a insuficiência vasculo-placentária.⁽¹⁹⁾

Quando a cirurgia for realizada a partir das 25 semanas, um médico obstetra deve estar presente dado a possibilidade de precipitar o parto.⁽³³⁾ A monitorização fetal com tocografia é aconselhada após a cirurgia uma vez que a analgesia poderá mascarar alguma atividade uterina anormal.⁽⁸⁾

Radioterapia

A radioterapia (RT) está contra-indicada durante a gravidez dado que a exposição do feto a radiação ionizante não é considerada uma opção terapêutica segura.^(33, 35) A dose de radiação utilizada no tratamento é muito maior do que a utilizada nos métodos de diagnóstico.⁽⁴⁷⁾

Durante as primeiras 8 a 10 semanas de gestação (fase de organogénese) doses superiores a 0,05-0,1Gy podem causar malformações, microcefalia, atraso do crescimento intra-uterino e atraso mental.^(7, 21) A radiação mamária irá expor o feto a apenas 0,1-0,3% da dose total ou 0,05-0,15Gy para um regime de RT típico de 50GY. No entanto, no final da gravidez o feto aproxima-se do local de radiação e poderá receber até 2Gy com o mesmo regime de tratamento.^(47, 50) Por outro lado, o uso de proteção abdominal pode reduzir substancialmente a dose de radiação incidente no feto.⁽⁵¹⁾ Contudo, mesmo esta quantidade de radiação poderá pôr o feto em

risco e, portanto, esta opção terapêutica é apenas recomendada no período pós-parto.

Fetos sujeitos a radioterapia no período intra-uterino têm, ainda, risco aumentado de neoplasias e distúrbios hematológicos na infância. (35, 51, 52)

Quimioterapia

As indicações para uso de quimioterapia (QT) são as mesmas em grávidas e não grávidas, podendo ser usada como adjuvante e neoadjuvante. Nos casos de tumores localmente avançados com recetores hormonais negativos, a QT é uma opção viável. Contudo, nas doentes com neoplasias com critérios cirúrgicos essa opção deve ser prioritária.⁽⁵³⁾

A documentação do crescimento, desenvolvimento e idade gestacional por ecografia, assim como a estimativa da data do parto poderão ajudar no planeamento da quimioterapia sistémica.^(24, 33)

A síntese de ácidos nucleicos, a função dos microtúbulos, bem como a alteração das células em divisão no período fetal, tornam esta fase sensível (particularmente o primeiro trimestre), aos efeitos da QT.⁽⁴⁷⁾ A partir da 8-10^a semana de gestação, a organogénese já está completa^(47, 53) e o feto torna-se resistente aos efeitos dos agentes quimioterápicos devido à expressão de P-glicoproteína que utilizando a energia proveniente da hidrólise do ATP, promove o efluxo do agente.⁽¹⁰⁾ A função de barreira da placenta contribui para a proteção fetal. (2)

Deste modo, a quimioterapia citotóxica não deve ser utilizada no primeiro trimestre da gravidez devido ao risco elevado de potencial teratogénico durante a organogénese, possibilidade de aborto espontâneo ou de malformações fetais, ocorrendo em até 20% dos casos^(21, 54-56), sendo expectável que o risco possa aumentar quando a QT combinada é o regime de escolha ou caso o esquema terapêutico inclua RT e QT.⁽⁴⁷⁾ Durante o último trimestre da gravidez, o risco de efeitos adversos da QT diminui para 1,3-3,8%, comparável aos fetos

não expostos a QT durante a gravidez, tornando tanto a terapia adjuvante como a neoadjuvante aparentemente seguras. (33, 35, 57, 58)

A maioria dos agentes quimioterápicos atravessa a placenta. Contudo, dependendo das propriedades inerentes a cada fármaco, podem ser considerados seguros ou desaconselhados/contra-indicados na gravidez.⁽³⁵⁾ Num estudo prospectivo com duração de 38,5 meses, realizado em 1999, por Berry et al.⁽⁵⁹⁾, observaram-se os efeitos após QT com 5-Fluorouracil (1000mg/m²), doxorrubicina (50mg/m²) e ciclofosfamida (500mg/m²), administrados a cada 3-4 semanas após o primeiro trimestre, tendo evidenciado a ausência de anomalias congénitas ou morte perinatal. Posteriormente, em 2006, noutra estudo realizado por Hahn et al.⁽⁶⁰⁾ da Universidade do Texas foram observadas 57 mulheres submetidas ao mesmo esquema terapêutico (5-fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida), evidenciando que destas, quarenta mantiveram-se sem doença, três recidivaram e doze morreram devido ao cancro da mama, uma morreu por outro motivo e outra perdeu o seguimento clínico. Todas as crianças expostas nasceram sem malformações, exceto três: uma com síndrome de Down, uma com pé boto congénito e outra com refluxo ureteral bilateral. O pequeno número da amostra prejudica a comparação com a incidência destas alterações na população em geral.

Um ponto importante a ter em consideração é o baixo peso fetal devido ao uso QT que é, normalmente, subestimado nos estudos retrospectivos. Contudo, é uma das complicações mais comuns desta opção terapêutica. (10, 29) A prematuridade também pode ser um importante efeito adverso da quimioterapia.⁽⁶¹⁾

Por outro lado, as alterações fisiológicas características da gravidez podem alterar a farmacocinética e farmacodinâmica da quimioterapia devido a alterações da função hepática e renal, aumento do volume plasmático e diminuição da concentração da albumina, bem como diminuição da motilidade gástrica. Estas alterações podem afetar a *clearance* do fármaco. (35, 47) Além disso, o líquido amniótico pode funcionar como um terceiro espaço e levar ao

atraso da eliminação dos agentes quimioterápicos como o metrotrexato. Estes efeitos tornam difícil o cálculo da dose ideal de fármaco a administrar. ⁽⁴⁷⁾

A quimioterapia deve ser evitada a partir das 35 semanas de gestação e o parto só deve ser realizado, no mínimo, 3 semanas após o último ciclo de QT devido à mielossupressão transitória decorrente desta terapêutica. Deste modo pretende-se evitar as complicações hematológicas, como hemorragia, ou sépsis durante o trabalho de parto. ^(33, 35, 47)

Agentes quimioterápicos

O esquema mais utilizado em grávidas é o esquema triplo incluindo 5-fluorouracil, doxorrubicina ou epirrubicina e ciclofosfamida (FAC), ou o esquema utilizando apenas doxorrubicina e ciclofosfamida. Todos estes agentes quimioterápicos são considerados de categoria D pela FDA, ou seja, apresentam riscos potenciais ao feto em desenvolvimento. ⁽⁴⁸⁾

As antraciclina, como a doxorrubicina, e os agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, foram os mais amplamente estudados na gravidez e devem ser evitados no primeiro trimestre devido ao aumento da taxa de malformações fetais. ^(33, 47, 56, 62) Após este período, os esquemas utilizando estes agentes são considerados seguros e são os preferencialmente escolhidos, considerados com nível de evidência 2B (*Oxford Level of Evidence 2B*). ^(35, 53) A epirrubicina é o análogo sintético da doxorrubicina, possuindo a vantagem de causar menor toxicidade cardíaca.

Há poucos dados relativamente ao uso de taxanos, como o paclitaxel e docetaxel, antineoplásicos de ação mitótica, durante a gravidez. A NCCN e a *European Society Medical Oncology* (ESMO) recomendam que, no caso de se iniciar terapêutica com estes agentes, seja preferencialmente escolhido o paclitaxel. ^(33, 48) Resultados do uso de ambos os taxanos em modelos animais sugerem que há uma diminuição da transferência placentária destes agentes devido à elevada expressão de P-glicoproteína na placenta. ⁽⁶³⁾ O *case report* realizado por Lycette et al. ⁽⁶⁴⁾, em 2016, analisou a farmacocinética do

paclitaxel numa mulher grávida seguida durante 16 meses, concluindo que esta opção terapêutica foi bem tolerada e sem desfechos adversos. Outra revisão sistemática da literatura realizada por Mir et al. ⁽⁶⁵⁾, incluiu 37 mulheres submetidas também ao tratamento com taxanos, não tendo sido evidenciados efeitos adversos significativos.

De acordo com as *guidelines* da ESMO, os taxanos podem eventualmente ser usados em grávidas em casos selecionados tal como cancro da mama triplo negativo ou HER2-positivo. ⁽⁴⁸⁾

O metotrexato é o agente mais fortemente contra-indicado, dada a possibilidade de ser amplamente distribuído em tecidos e espaços líquidos, tendo o potencial de atingir o líquido amniótico. ^(35, 47)

Efeitos a longo prazo em crianças expostas a quimioterapia *in útero*

Ainda que a quimioterapia possa ser relativamente segura durante a gravidez, os efeitos a longo prazo não são totalmente conhecidos devido ao curto seguimento destas crianças. ^(35, 47)

O sistema nervoso central, o sistema hematopoiético, a genitália e os olhos parecem ser os mais notavelmente vulneráveis à exposição continuada ao agente. ⁽⁵³⁾

Mathelin et al. ⁽⁶⁶⁾, em 2008, realizaram um estudo retrospectivo onde concluíram que as 34 crianças observadas e seguidas após o nascimento, desde 1982, se mantiveram saudáveis até ao ano em que o estudo foi concluído.

Tendo em vista a avaliação do potencial de toxicidade cardíaca com o uso de antraciclinas, foi conduzido outro estudo com o seguimento de 81 crianças submetidas a este tratamento *in útero*. Estas crianças foram seguidas até aos 29 anos de idade, não sendo detetado nenhuma alteração ou disfunção cardíaca. ⁽⁶⁷⁾

Tratamento de suporte

O tratamento de suporte à quimioterapia pode ser utilizado de acordo com as recomendações gerais. As principais classes de fármacos utilizadas na anti-emese em contexto oncológico são os antagonistas dos receptores 5-HT₃, antagonistas dos recetores da dopamina e corticosteróides. Os antagonistas dos recetores 5-HT₃, como o ondansetron (Categoria B) e os antagonistas dos receptores de dopamina, como a metoclopramida (Categoria B), são rotineiramente utilizados na gravidez e considerados seguros. Os corticosteróides apesar de serem uma opção no tratamento de náuseas e vómitos, foram associados a maior risco de fenda palatina quando administrados no primeiro trimestre. Assim, aconselha-se a que seja utilizado apenas após este período. A metilprednisolona (Categoria C) e a hidrocortisona (Categoria C) não atravessam a placenta, pelo que são os corticoesteróides de escolha durante a gravidez.⁽⁵⁾

Hormonoterapia

A avaliação anátomo-patológica por imunohistoquímica dos recetores de estrogénios e de progesterona deve ser baseada na percentagem de células neoplásicas positivas. Uma percentagem de células neoplásicas positivas >10% considera-se como indicadora de resposta à terapêutica hormonal.⁽¹⁾

Dado que na generalidade, a maioria dos tumores mamários na gravidez são RE e RP negativos, o uso destes agentes não seria uma opção.⁽³²⁾ Por outro lado, os estudos realizados sobre a eficácia e segurança desta terapêutica na gravidez são escassos e, portanto, o seu uso também não está recomendado.^(32, 33, 49)

O uso de tamoxifeno, modulador seletivo dos recetores de estrogénio, está contra-indicado dado o risco de ser potencialmente teratogénico.⁽³³⁾ Muitos estudos referem até 20% de anomalias fetais, incluindo malformações craniofaciais e ambiguidade genital.⁽⁶⁸⁾

Não há registos de grávidas com cancro da mama sujeitas a terapia com inibidores da aromatase mas foram descritos efeitos teratogénicos em modelos animais.⁽⁴⁷⁾

Terapia Alvo

A terapêutica com trastuzumab, um anticorpo monoclonal anti-HER2, pode ser considerada nos casos em que o HER2 é positivo. ⁽⁴⁷⁾

No entanto, durante a gestação, a expressão de HER2 pode estar elevada nos tecidos embrionários, sugerindo algum papel no desenvolvimento. Além disso, a absorção do fármaco através da placenta também é possível. Assim, este anticorpo é desaconselhado nesta fase.^(48, 61)

O trastuzumab tem como efeito adverso a redução do volume de líquido amniótico, aumentando o risco de oligoâmnios ou anidrâmnios. Contudo, este efeito é reversível com a descontinuação lenta do fármaco.^(5, 10, 53, 69) Numa meta-análise, realizada em 2012, foram incluídos 17 estudos e registadas observações relativas a 18 grávidas com cancro da mama e sujeitas a este esquema terapêutico. A ocorrência de oligoâmnios ou anidrâmnios foi a principal complicação, ocorrendo em cerca de 61,1,% dos casos. ⁽⁶⁹⁾ Uma hipótese proposta para este fenómeno sugere que o trastuzumab possa interferir com o epitélio renal fetal na fase em que os recetores de crescimento epidermal estão amplamente expressos e bloquear esses recetores, levando à diminuição do débito urinário fetal. Este efeito foi comprovado pela visualização de bexiga fetal vazia na presença de rins ecograficamente normais.⁽⁷⁰⁾ O uso deste agente quimioterápico foi também associado ao risco de anomalias esqueléticas, hipoplasia pulmonar e morte fetal. ^(69, 71)

Num *case report*, realizado em 2016, por Andrade et al.⁽⁷²⁾, foi avaliada uma doente submetida a QT neoadjuvante, seguido de mastectomia, RT e trastuzumab adjuvante, que engravidou acidentalmente. Apesar de ter recebido uma alta dose de trastuzumab, este não pareceu afetar o normal desenvolvimento físico e mental do feto sujeito a este esquema terapêutico *in útero*, nem na fase perinatal nem ao longo do seguimento pediátrico que ocorreu até aos 7 anos de idade.

Apesar disso, os achados são poucos e inconsistentes. Assim, a ESMO recomenda o término da gestação nas doentes com cancro da mama sob terapêutica com este agente e que engravidem acidentalmente.⁽⁴⁸⁾

O lapatinib, um inibidor do EGFR (recetor do fator de crescimento epitelial), pode ser considerado nas mulheres com cancro da mama avançado ou metastizado que sejam HER2 positivos e em quem as outras opções terapêuticas falharam. Num *case report* com 18 meses de seguimento após o parto, realizado por Kelly et al. ⁽⁷³⁾, foi estudada uma grávida que iniciou tratamento com este agente na 14^a de gestação, não demonstrando efeitos adversos no período perinatal nem nos restantes meses de seguimento. Contudo, mais estudos tornam-se necessários para verificar a segurança desta opção terapêutica.

Interrupção da gravidez

O aborto induzido e o adiamento do tratamento não são normalmente recomendados porque não melhoram o prognóstico, tanto em termos de sobrevivência global como de sobrevivência livre de doença.⁽³⁵⁾

Contudo, nas doentes com estadio avançado (III ou IV) durante o primeiro trimestre da gravidez, o aborto é normalmente recomendado dado que a QT e/ou RT podem ser fundamentais ao tratamento e, neste período, são normalmente prejudiciais ao feto.⁽¹⁰⁾

Acompanhamento psicológico e outros aspetos importantes

Deve ser dada especial atenção ao estado psicológico da grávida aquando do diagnóstico de cancro da mama nesta fase importante da vida da mulher. Assim, um acompanhamento multidisciplinar, incluindo suporte psicológico pode ser crucial.⁽⁵⁾

As mulheres jovens devem ainda ser orientadas para aconselhamento genético.⁽²⁴⁾

PROGNÓSTICO

Na literatura existe controvérsia quanto ao prognóstico do cancro da mama associado à gravidez.

Alguns estudos atribuem pior prognóstico ao CMAG inerente à maior frequência de diagnóstico tardio (em estadios mais avançados) e, ao consequente adiamento do tratamento.⁽¹³⁻¹⁷⁾

Outros referem que a idade, mais do que o estadio tumoral, pode estar associada a pior prognóstico.⁽¹³⁾

Há ainda outros estudos que defendem que a própria gravidez pode contribuir negativamente. Os motivos pelos quais a gravidez atribui um pior prognóstico a esta patologia ainda não estão claros mas foi sugerido que poderá ser devido a alterações hormonais próprias da gravidez que criam um microambiente propício à oncogénese devido à proliferação celular, remodelação tecidual e angiogénese^(18, 74), motivados pelo aumento da hormona do crescimento e do fator do crescimento semelhante à Insulina tipo 1 (IGF-1) que poderá servir como regulador das células estaminais em vários órgãos, incluindo a mama.⁽¹⁸⁾

Callihan et al.⁽⁷⁵⁾, demonstraram que o cancro da mama diagnosticado até 5 anos após o parto tem um risco de metástases 2,8 vezes maior e um risco de mortalidade 2,7 vezes maior, comparativamente às nulíparas.

Pelo contrário, outros estudos apesar de considerarem que o CMAG apresenta características biológicas distintas, não o consideram como fator de prognóstico independente. Nestes casos, consideram que o prognóstico assemelha-se ao cancro da mama na mulher não grávida.^(19, 20)

Neste seguimento, Beadle et al.⁽⁷⁶⁾, avaliaram 652 mulheres com idade igual ou inferior a 35 anos e diagnosticadas com cancro da mama durante a gravidez ou no primeiro ano pós-parto. Nos 10 anos de seguimento, não se encontraram diferenças significativas quanto à recorrência locorregional, metástases à distância ou taxa de sobrevivência, comparativamente a mulheres não grávidas com a mesma patologia.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de cancro da mama durante a gravidez tem um importante impacto na vida da grávida e na sua família. É crucial um acompanhamento por uma equipa multidisciplinar. O conflito entre prosseguir com a gravidez gera, por vezes, alguma tensão que deve ter sempre em consideração a opinião da própria doente ou do casal.

O conhecimento crescente sobre a segurança e eficácia dos métodos de diagnóstico e tratamento têm demonstrado que a abordagem durante este período da vida deve assemelhar-se o mais possível com a abordagem recomendada para mulheres não grávidas, evitando o atraso no início do tratamento.

O diagnóstico tardio pode constituir um importante problema. A sintomatologia própria da gravidez pode mascarar as alterações inerentes à neoplasia mamária. O conhecimento adequado sobre as estratégias de diagnóstico e as suas limitações, bem como as alterações fisiológicas características da gravidez são pontos fundamentais da abordagem neste período da vida da mulher. A escolha dos métodos de diagnóstico deve ter em consideração a menor exposição possível de radiação do feto. Ainda assim, técnicas auxiliares de diagnóstico que utilizam radiação ionizante devem ser realizadas, com proteção adequada, caso possam alterar o prognóstico.

O balanço entre o máximo benefício da terapêutica para a grávida e o mínimo de efeitos adversos para o feto pode ser difícil de alcançar.

Os objetivos do tratamento do cancro da mama na gravidez são a preservação da gravidez, sempre que possível, um tratamento adequado para a mãe, manutenção da fertilidade e funcionalidade ovárica, bem como controlo local da doença e a prevenção de metástases.

A radioterapia, o metrotrexato, o tamoxifeno e a terapêutica anti-HER2 estão contra-indicados ou desaconselhados na gravidez. Uma vez que outros esquemas terapêuticos podem ser usados em detrimento destes, o seu uso protelado para o período pós-parto raramente afeta o prognóstico.

Além disto, são imperativos mais estudos sobre eficácia e segurança terapêutica, bem como *follow-up* de longo termo para avaliar possíveis efeitos adversos de início tardio em crianças submetidas a estes tratamentos *in útero*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Recomendações nacionais para Diagnóstico e Tratamento do Cancro da Mama. (www.wacsmin-saude.pt/2009/09/15/guidelines-cmama). 2009.
2. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet*. 2012;379(9815):570-9.
3. Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;108(3):333-8.
4. Kakoulidis I, Skagias L, Politi E. Pregnancy associated breast cancer (PABC): aspects in diagnosis. *Breast Dis*. 2015;35(3):157-66.
5. Krishna I, Lindsay M. Breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(3):559-71.
6. Zagouri F, Psaltopoulou T, Dimitrakakis C, Bartsch R, Dimopoulos MA. Challenges in managing breast cancer during pregnancy. *J Thorac Dis*. 2013;5 Suppl 1:S62-7.
7. Guidroz JA, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Management of pregnant women with breast cancer. *J Surg Oncol*. 2011;103(4):337-40.
8. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3158-68.
9. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Group EGW. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v266-73.
10. Asgeirsson KS. Pregnancy-associated breast cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(2):158-66.
11. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, Stavrou E, Black K, Morris J, et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG*. 2012;119(13):1572-82.
12. Gogia A, Deo SV, Shukla NK, Mohanti BK, Raina V. Pregnancy associated breast cancer: an institutional experience. *Indian J Cancer*. 2014;51(2):167-9.
13. Johansson ALV, Andersson TML, Hsieh C-C, Jirström K, Dickman P, Cnattingius S, et al. Stage at diagnosis and mortality in women with pregnancy-

associated breast cancer (PABC). *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;139(1):183-92.

14. Ali SA, Gupta S, Sehgal R, Vogel V. Survival outcomes in pregnancy associated breast cancer: a retrospective case control study. *Breast J*. 2012;18(2):139-44.

15. Azim HA, Jr., Santoro L, Russell-Edu W, Pentheroudakis G, Pavlidis N, Peccatori FA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(7):834-42.

16. Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increased mortality in women with breast cancer detected during pregnancy and different periods postpartum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(9):1865-72.

17. Rodriguez AO, Chew H, Cress R, Xing G, McElvy S, Danielsen B, et al. Evidence of poorer survival in pregnancy-associated breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2008;112(1):71-8.

18. Azim HA, Jr., Botteri E, Renne G, Dell'orto P, Rotmensz N, Gentilini O, et al. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: a case-control study. *Acta Oncol*. 2012;51(5):653-61.

19. Halaska MJ, Pentheroudakis G, Strnad P, Stankusova H, Chod J, Robova H, et al. Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. *Breast J*. 2009;15(5):461-7.

20. Murphy CG, Mallam D, Stein S, Patil S, Howard J, Sklarin N, et al. Current or recent pregnancy is associated with adverse pathologic features but not impaired survival in early breast cancer. *Cancer*. 2012;118(13):3254-9.

21. Yu JH, Kim MJ, Cho H, Liu HJ, Han S-J, Ahn T-G. Breast diseases during pregnancy and lactation. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2013;56(3):143-59.

22. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez A, Guerrero R, de Las Heras P, et al. Radiologic Evaluation of Breast Disorders Related to Pregnancy and Lactation. *RadioGraphics*. 2007;27(suppl_1):S101-S24.

23. Langer A, Mohallem M, Stevens D, Rouzier R, Lerebours F, Cherel 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.

24. Becker S. Breast cancer in pregnancy: A brief clinical review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;33:79-85.

25. Litton JK, Theriault RL. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *The oncologist*. 2010;15(12):1238-47.

26. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(2):321-8.

27. de Haan J, Vandecaveye V, Han SN, Van de Vijver KK, Amant F. Difficulties with diagnosis of malignancies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;33:19-32.

28. Cardoso F, Pinto AC, André S, Ferreira AR, Sousa B, Pulido C, et al. 100 Perguntas chaves no cancro da mama. 2015.

29. Ahn BY, Kim HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES, et al. Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2003;22(5):491-7; quiz 8-9.

30. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology*. 2006;239(1):52-60.

31. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: physiologic changes and common benign entities. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(2):329-36.

32. Rovera F, Frattini F, Coglitore A, Marelli M, Rausei S, Dionigi G, et al. Breast cancer in pregnancy. *Breast J*. 2010;16 Suppl 1:S22-5.

33. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(4):433-51.

34. Taylor D, Lazberger J, Ives A, Wylie E, Saunders C. Reducing delay in the diagnosis of pregnancy-associated breast cancer: how imaging can help us. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2011;55(1):33-42.

35. Rovera F, Chiappa C, Coglitore A, Baratelli GM, Fachinetti A, Marelli M, et al. Management of breast cancer during pregnancy. *Int J Surg.* 2013;11 Suppl 1:S64-8.
36. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer.* 2006;106(2):237-46.
37. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer.* 2003;98(5):1055-60.
38. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(6):907-22.
39. Han SN, Lotgerink A, Gziri MM, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Med.* 2012;10:86.
40. Oliveira C, Cardoso MJ, Orvalho ML, André S, Sousa JA, Soares P, et al. *Recomendações Nacionais para Diagnóstico e Tratamento do Cancro da Mama.* 2007.
41. *AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed.* American Joint Committee on Cancer. 2010:347–69.
42. Saha S, Jacklin R, Siddika A, Clayton G, Dua S, Smith S. Safety of radioactive sentinel node biopsy for breast cancer and the pregnant surgeon - A review. *Int J Surg.* 2016;36(Pt A):298-304.
43. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer journal (Sudbury, Mass).* 2010;16(1):76-82.
44. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(1):78-83.
45. Ayyappan AP, Kulkarni S, Crystal P. Pregnancy-associated breast cancer: spectrum of imaging appearances. *Br J Radiol.* 2010;83(990):529-34.

46. Espinosa LA, Daniel BL, Vidarsson L, Zakhour M, Ikeda DM, Herfkens RJ. The Lactating Breast: Contrast-enhanced MR Imaging of Normal Tissue and Cancer. *Radiology*. 2005;237(2):429-36.
47. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol*. 2005;16(12):1855-60.
48. Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi160-70.
49. Basta P, Bak A, Roszkowski K. Cancer treatment in pregnant women. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(5):354-60.
50. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treatment Reviews*. 2001;27(1):1-7.
51. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):328-33.
52. Behrman RH, Homer MJ. Mammography and Fetal Dose. *Radiology*. 2007;243(2):605-6.
53. Azim HA, Jr., Del Mastro L, Scarfone G, Peccatori FA. Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy monitoring and more. *Breast*. 2011;20(1):1-6.
54. Espie M, Cuvier C. Treating breast cancer during pregnancy. What can be taken safely? *Drug safety*. 1998;18(2):135-42.
55. Lenhard MS, Bauerfeind I, Untch M. Breast cancer and pregnancy: Challenges of chemotherapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2008;67(3):196-203.
56. Loy JK, Davidson TJ, Berry KK, Macmaster JF, Danle B, Durham SK. Oncostatin M: development of a pleiotropic cytokine. *Toxicol Pathol*. 1999;27(2):151-5.
57. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for Breast Cancer During Pregnancy: An 18-Year Experience From Five London Teaching Hospitals. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(18):4192-7.
58. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):887-96.

59. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, et al. Management of Breast Cancer During Pregnancy Using a Standardized Protocol. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(3):855-.
60. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006;107(6):1219-26.
61. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):256-64.
62. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004;5(5):283-91.
63. Van Calsteren K, Verbesselt R, Van Bree R, Heyns L, de Bruijn E, de Hoon J, et al. Substantial variation in transplacental transfer of chemotherapeutic agents in a mouse model. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)*. 2011;18(1):57-63.
64. Lycette JL, Dul CL, Munar M, Belle D, Chui SY, Koop DR, et al. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of paclitaxel: a case report. *Clinical breast cancer*. 2006;7(4):342-4.
65. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer JM, Serreau R, Goldwasser F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol*. 2010;21(2):425-6.
66. Mathelin C, Annane K, Treisser A, Chenard MP, Tomasetto C, Bellocq JP, et al. Pregnancy and post-partum breast cancer: a prospective study. *Anticancer research*. 2008;28(4c):2447-52.
67. Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol*. 2006;17(2):286-8.
68. Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of Tamoxifen Before and During Pregnancy. *The oncologist*. 2011;16(11):1547-51.
69. 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.

70. Azim HA, Jr., Peccatori FA, Liptrott SJ, Catania C, Goldhirsch A. Breast cancer and pregnancy: how safe is trastuzumab? *Nature reviews Clinical oncology*. 2009;6(6):367-70.
71. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;353(16):1673-84.
72. Andrade JM, Brito LG, Moises EC, Amorim AC, Rapatoni L, Carrara HH, et al. Trastuzumab use during pregnancy: long-term survival after locally advanced breast cancer and long-term infant follow-up. *Anti-cancer drugs*. 2016;27(4):369-72.
73. Kelly H, Graham M, Humes E, Dorflinger LJ, Boggess KA, O'Neil BH, et al. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clinical breast cancer*. 2006;7(4):339-41.
74. Dimitrakakis C, Zagouri F, Tsigginou A, Marinopoulos S, Sergentanis TN, Keramopoulos A, et al. Does pregnancy-associated breast cancer imply a worse prognosis? A matched case-case study. *Breast Care (Basel)*. 2013;8(3):203-7.
75. Callihan EB, Gao D, Jindal S, Lyons TR, Manthey E, Edgerton S, et al. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(2):549-59.
76. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, Tereffe W, Strom EA, Litton JK, et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women ≤ 35 years. *Cancer*. 2009;115(6):1174-84.

ANEXOS

Anexo 1

Estadio		Definição
Estadio 0	Tis, N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Células tumorais localizadas ✓ Sem disseminação linfática regional ou à distância
Estadio IA	T1, N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tumor com tamanho igual ou inferior a 2 cm ✓ Sem disseminação linfática regional ou à distância
Estadio IB	T0 ou T1, N1mi, M0	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tumor com tamanho igual ou inferior a 2 cm com micrometástases em 1 a 3 gânglios axilares (gânglios com tamanhos superiores a 0,2 mm mas menores que 2 mm) ✓ Sem disseminação à distância
Estadio IIA	T0 ou T1, N1 (mas não N1mi), M0	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tumor com tamanho igual ou inferior a 2 cm e uma das seguintes características: <ol style="list-style-type: none"> 1. Disseminação linfática axilar para 1 a 3 gânglios com tamanhos superiores a 2 mm 2. Pequena quantidade de células tumorais nos gânglios linfáticos da cadeia mamária interna 3. Disseminação linfática axilar para 1 a 3 gânglios e disseminação linfática para gânglios da cadeia mamária interna ✓ Sem disseminação à distância <p style="text-align: center;">OU</p>
	T2, N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tumor com tamanho entre 2 e 5 cm ✓ Sem disseminação linfática regional ou à distância
Estadio IIB	T2, N1, M0	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tumor com tamanho entre 2 e 5 cm, disseminação linfática axilar para 1 a 3 gânglios e/ou pequena quantidade de células tumorais nos gânglios linfáticos da cadeia mamária interna ✓ Sem disseminação à distância <p style="text-align: center;">OU</p>
	T3, N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tumor com tamanho superior a 5 cm mas sem crescimento tumoral para a parede torácica e/ou pele da mama ✓ Sem disseminação linfática regional ou à distância

Estadio IIIA	T0 a T2, N2, M0	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tumor com tamanho inferior a 5 cm, disseminação linfática axilar para 4 a 9 gânglios ou disseminação para gânglios da cadeia mamária interna ✓ Sem disseminação à distância
	T3, N1 ou N2, M0	<p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tumor com tamanho superior a 5 cm mas sem crescimento tumoral para a parede torácica e/ou pele da mama. Disseminação linfática axilar para 1 a 9 gânglios ou disseminação para gânglios da cadeia mamária interna ✓ Sem disseminação à distância
Estadio IIIB	T4, N0 a N2, M0	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tumor com crescimento para a parede torácica e/ou pele da mama e uma das seguintes características: <ol style="list-style-type: none"> 1. Sem disseminação linfática 2. Disseminação linfática axilar para 1 a 3 gânglios e/ou pequenas quantidades de células tumorais nos gânglios linfáticos da cadeia mamária interna 3. Disseminação linfática axilar para 4 a 9 gânglios ou disseminação para gânglios da cadeia mamária interna ✓ Sem disseminação à distância
Estadio IIIC	Qualquer T, N3, M0	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tumor com qualquer tamanho e uma das seguintes características: <ol style="list-style-type: none"> 1. Disseminação linfática axilar para 10 ou mais gânglios 2. Disseminação para gânglios linfáticos localizados abaixo ou acima da clavícula 3. Disseminação para gânglios linfáticos axilares e da cadeia mamária interna 4. Disseminação linfática axilar para 4 ou mais gânglios e pequena quantidade de células tumorais nos gânglios linfáticos da cadeia mamária interna ✓ Sem disseminação à distância
Estadio IV	Qualquer T, qualquer N, M1	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tumor com qualquer tamanho e disseminação local e à distância (metástases) ✓ Os locais mais comuns de metástases são os ossos, fígado, cérebro ou pulmões

Tabela 1 – Estádios do cancro da mama. cm, centímetros. mm, milímetros. Adaptado e modificado de *AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. American Joint Committee on Cancer. 2010:347–69.*